

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 035790

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.08.11

(21) Номер заявки
201590215

(22) Дата подачи заявки
2013.07.12

(51) Int. Cl. C07D 487/16 (2006.01)
C07D 498/16 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)

(54) МАКРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ПУРИНЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

(31) 12176330.4

(32) 2012.07.13

(33) EP

(43) 2015.06.30

(86) PCT/EP2013/064763

(87) WO 2014/009509 2014.01.16

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

(56) CHRISTELLE MOREAU ET AL.: "Synthesis of cyclic adenosine 5'-diphosphate ribose analogues: a C2'endo/syn "southern" ribose conformation underlies activity at the sea urchin cADPR receptor", ORGANIC & BIOMOLECULAR CHEMISTRY, vol. 9, no. 1, 1 January 2011 (2011-01-01), page 278, XP055036410, ISSN: 1477-0520, DOI: 10.1039/c0ob00396d, abstract, page 278; figure 1, Scheme 1, page 279, table 1 and 3

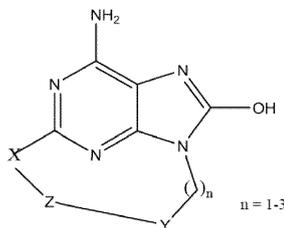
WO-A1-2009005687

WO-A1-2009134624

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

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

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



(I)

B1

035790

035790

B1

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

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

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

Для детального обзора толл-подобных рецепторов см. следующие журнальные статьи: Hoffmann, J.A., *Nature*, 426, p. 33-38, 2003; Akira, S., Takeda, K., and Kaisho, T., *Annual Rev. Immunology*, 21, p. 335-376, 2003; Ulevitch, R.J., *Nature Reviews: Immunology*, 4, p. 512-520, 2004.

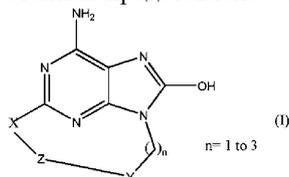
Ранее были описаны соединения, проявляющие активность в отношении толл-подобных рецепторов, такие как производные пурина в WO 2006/117670, производные аденина в WO 98/01448 и WO 99/28321 и пиримидины в WO 2009/067081.

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

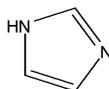
При лечении определенных вирусных инфекций могут регулярно вводиться инъекции интерферона (IFN-альфа), как в случае с вирусом гепатита С (HCV). Больше информации в ссылке Fried et al. Peginterferon-alfa plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection, *N Engl J Med* 2002; 347: 975-82. Доступные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

IFN-альфа также вводится в комбинации с другими лекарственными средствами при лечении определенных типов рака (ссылаясь на *Eur. J. Cancer* 46, 2849-57 и *Cancer Res.* 1992, 52, 1056 в качестве примеров). Агонисты TLR 7/8 также представляют интерес как вакцинные адъюванты благодаря своей способности индуцировать ярко выраженную Th1 реакцию (ссылаясь на *Vaccines* 2010, 6, 1-14 и *Hum. Vaccines* 2009, 5, 381-394 в качестве примеров).

В соответствии с настоящим изобретением представлено соединение формулы (I)



и его фармацевтически приемлемые соли, где X представляет собой кислород, азот или



Y представляет собой фенилен или пиридиндил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C₁₋₄алкокси или галогена;

Z представляет собой насыщенный или ненасыщенный C₁₋₁₀алкил, необязательно замещенный

C₁₋₆алкилгидроксилком; или

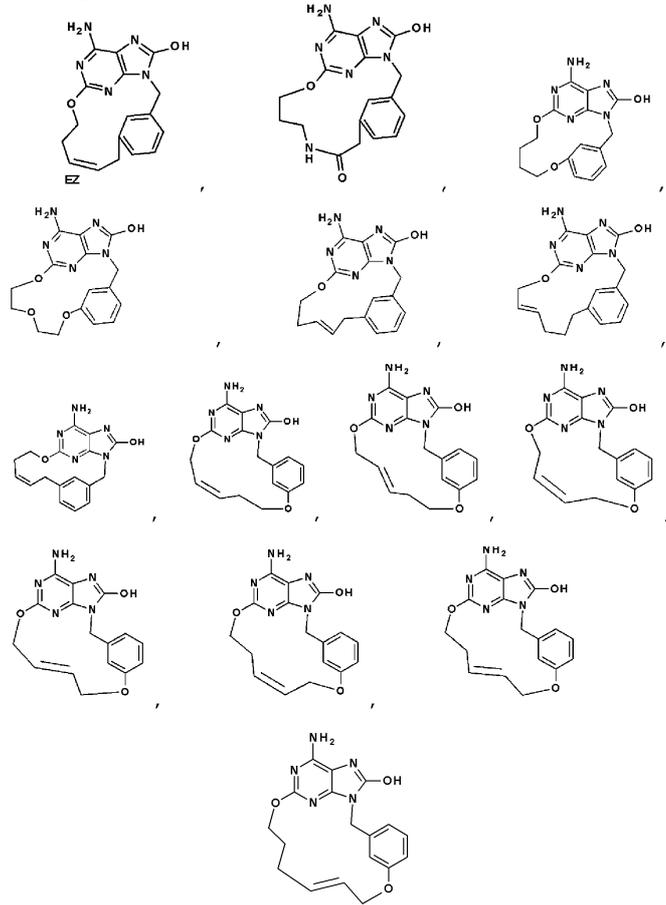
Z представляет собой C₁₋₆алкил-NH-C(O)-C₁₋₆алкил- или C₁₋₆алкил-NH-C(O)-C₁₋₆алкил-O-; или

Z представляет собой C₁₋₁₀алкил-O-, где указанный алкил является ненасыщенным или насыщенным и необязательно может быть замещен C₁₋₆алкилом или C₁₋₆алкилгидроксилком; или

Z представляет собой C₁₋₆алкил-O-C₁₋₆алкил-, где указанный алкил является ненасыщенным; или

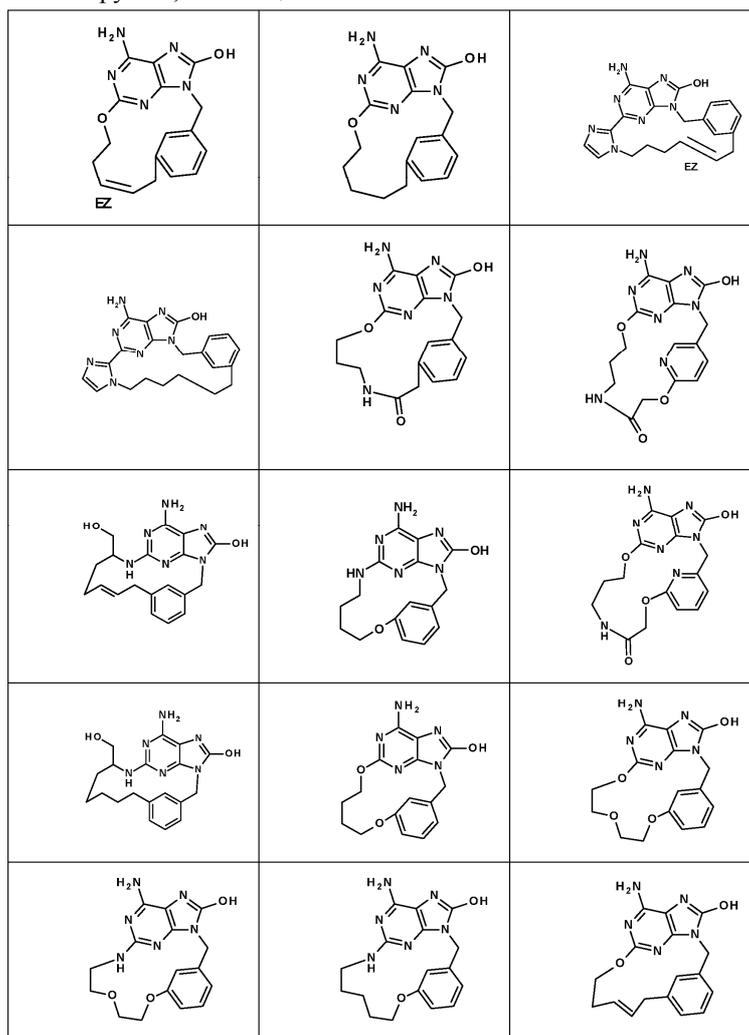
Z представляет собой C₁₋₆алкил-O-C₁₋₆алкил-O-, где указанный алкил является насыщенным.

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

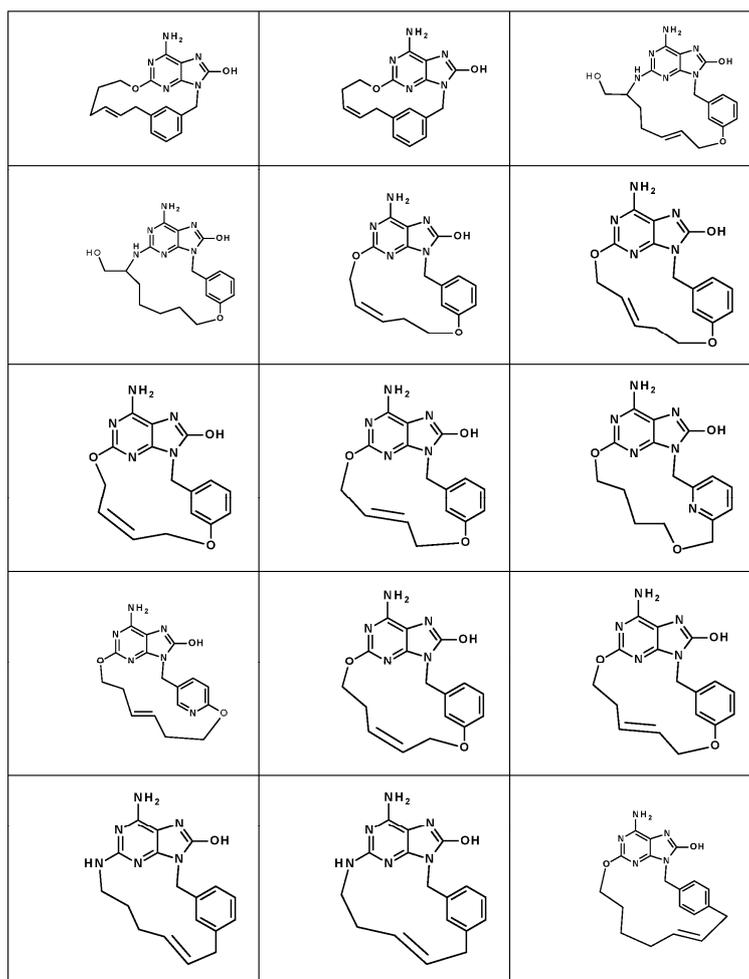


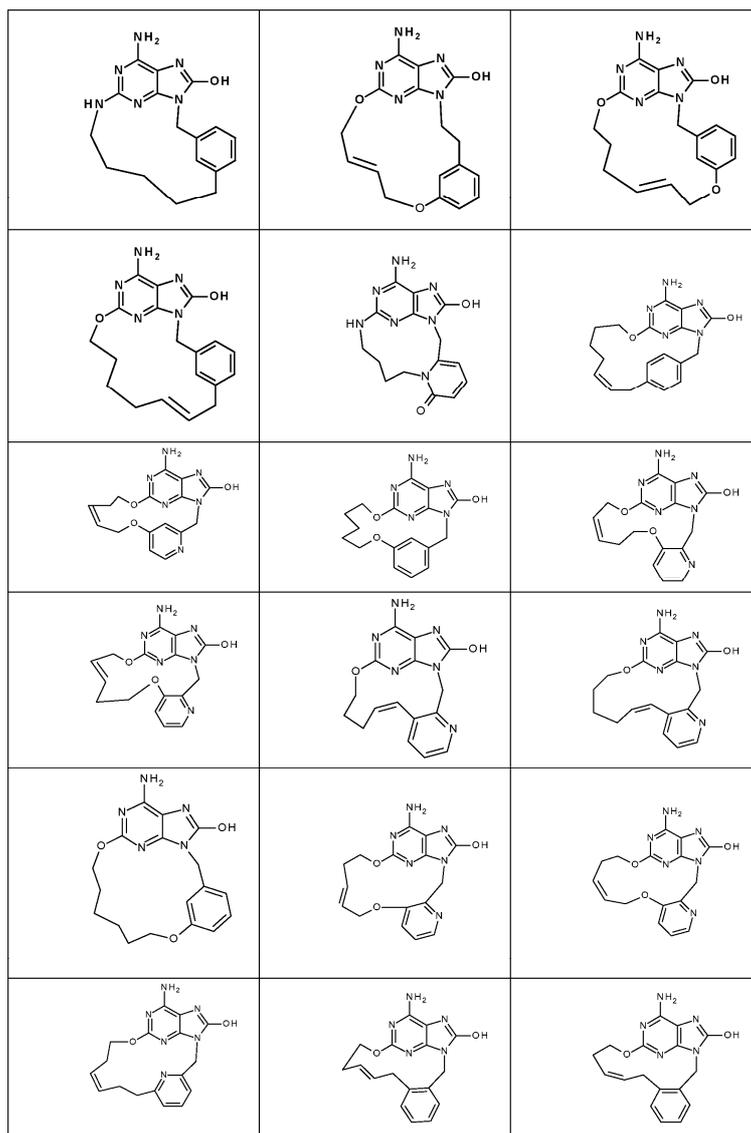
и

Другими предпочтительными соединениями в соответствии с настоящим изобретением являются соединения, выбранные из группы, состоящей из

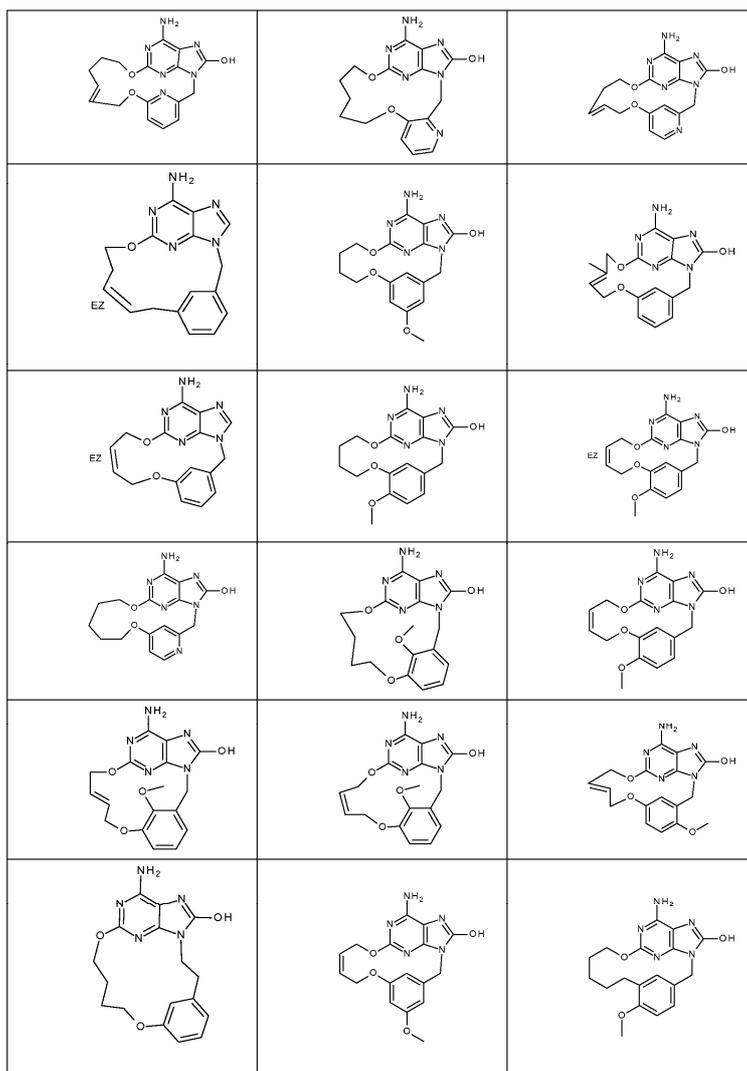


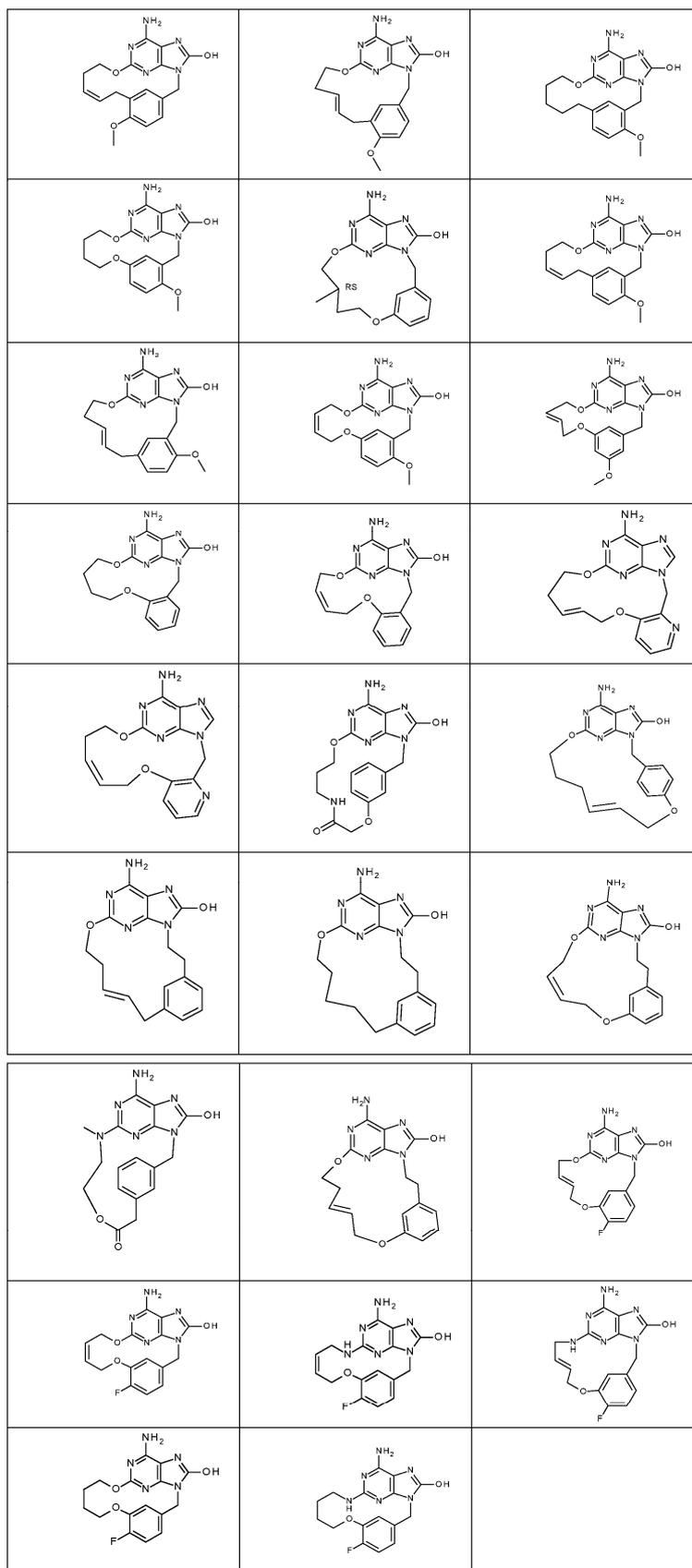
035790





035790





или их фармацевтически приемлемая соль.

Частью настоящего изобретения также является фармацевтическая композиция для лечения нарушения, в которое вовлечена модуляция TLR7, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми эксципиентами, разбавителями или носителями.

Кроме того, настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы (I) или

его фармацевтически приемлемой соли или приведенной выше фармацевтической композиции для лечения нарушения, в которое вовлечена модуляция TLR7.

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

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

Термин "алкокси" относится к алкильной группе (цепи углерода и водорода), связанной одинарной связью с кислородом, как, например, метоксигруппа или этоксигруппа.

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

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

Соединения по настоящему изобретению могут вводиться в виде кристаллических или аморфных продуктов. Они могут быть получены, например, в виде твердой прессованной массы, порошков или пленок посредством таких способов, как осаждение, кристаллизация, лиофильная сушка, распылительная сушка или сушка выпариванием. Их можно вводить отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими соединениями по настоящему изобретению или в комбинации с одним или несколькими другими лекарственными средствами. В основном они будут вводиться в виде состава в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми эксципиентами. Термин "эксципиент" применяется в данном описании для описания любого ингредиента, отличного от соединения(й) по настоящему изобретению. Выбор эксципиента в большей степени зависит от таких факторов, как конкретный способ введения, влияние эксципиента на растворимость и стабильность и природа лекарственной формы.

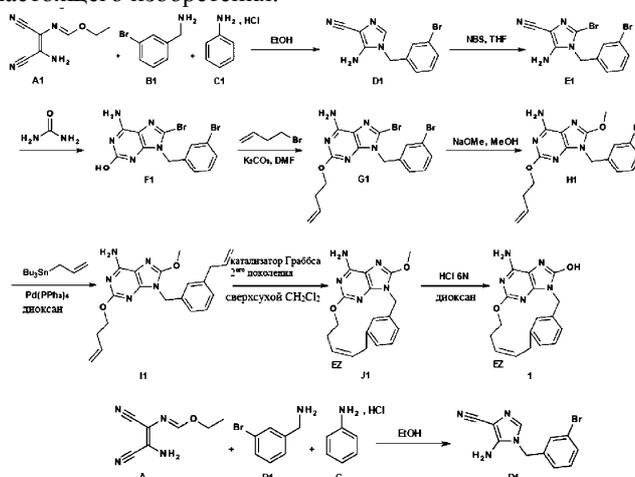
Соединения по настоящему изобретению или любая их подгруппа могут быть составлены в различные фармацевтические формы для целей введения. В качестве подходящих композиций могут быть приведены все композиции, обычно используемые для системного введения лекарственных средств. Для получения фармацевтических композиций по настоящему изобретению эффективное количество конкретного соединения, необязательно в форме соли присоединения, в качестве активного ингредиента объединяется в однородную смесь с фармацевтически приемлемым носителем, при этом носитель может принимать широкое разнообразие форм в зависимости от формы препарата, требуемого для введения. Данные фармацевтические композиции желателно находятся в единичной лекарственной форме, подходящей, например, для перорального, ректального или чрескожного введения. Например, при получении композиций в пероральной лекарственной форме может использоваться любая из общепринятых фармацевтических сред, такая как, например, вода, гликоли, масла, спирты и т.п. в случае пероральных жидких препаратов, таких как суспензии, сиропы, эликсиры, эмульсии и растворы; или твердых носителей, таких как крахмалы, сахара, каолин, разбавители, смазочные средства, связующие, средства для улучшения распадаемости таблеток и т.п. в случае порошков, пилюль, капсул и таблеток. Благодаря своей простоте введения таблетки и капсулы представляют собой наиболее предпочтительные пероральные формы единицы дозирования, в случае которых очевидно применяют твердые фармацевтические носители. Также включены препараты в твердой форме, которые незадолго до применения могут быть преобразованы в препараты в жидкой форме. В композициях, подходящих для чрескожного введения, носитель необязательно включает вещество, способствующее проникновению, и/или подходящее смачивающее средство, необязательно в комбинации с подходящими добавками любой природы в минимальных пропорциях, при этом добавки не оказывают значительного вредного воздействия на кожу. Указанные добавки могут облегчать введение в кожу и/или могут быть полезными для получения необходимых композиций. Данные композиции можно вводить различными путями, например в форме трансдермального пластыря, в форме точечного нанесения, в форме мази. Соединения согласно настоящему изобретению можно также вводить посредством ингаляции или инсуффляции с помощью способов и составов, используемых в данной области для введения таким путем. Таким образом, в основном соединения по настоящему изобретению могут вводиться в легкие в форме раствора, суспензии или сухого порошка.

Особенно предпочтительно составление вышеуказанных фармацевтических композиций в единичной лекарственной форме для простоты введения и равномерности дозирования. Единичная лекарственная форма, применяемая в данном описании, относится к физически отдельным единицам, подходящим в качестве единичных доз, при этом каждая единица содержит предварительно установленное количество активного ингредиента, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с необходимым фармацевтическим носителем. Примерами таких единичных лекарственных форм являются таблетки (включая делимые таблетки или таблетки, покрытые оболочкой), капсулы, пилюли, пакетики с порошком, пластинки, суппозитории, инъекционные растворы или суспензии и т.п., а также их отдель-

ные множества.

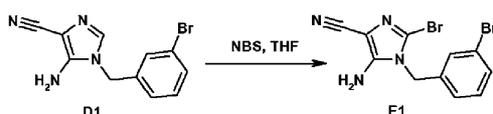
Специалисты в области лечения инфекционных заболеваний смогут определить эффективное количество исходя из результатов тестов, представленных далее в данном описании. В общем, предполагается, что эффективное суточное количество составляет от 0,01 до 50 мг/кг массы тела, более предпочтительно от 0,1 до 10 мг/кг массы тела. Может быть целесообразным введение необходимой дозы в виде двух, трех, четырех или более частей дозы при подходящих интервалах в течение дня. Указанные части дозы могут быть составлены в виде единичных лекарственных форм, например, содержащих от 1 до 1000 мг и, в частности, от 5 до 200 мг активного ингредиента на единичную лекарственную форму.

Точная дозировка и частота введения зависят от конкретного применяемого соединения формулы (I), конкретного состояния, которое лечится, тяжести состояния, лечение которого осуществляют, возраста, веса и общего физического состояния конкретного пациента, а также другой лекарственной терапии, которую может получать индивидуум, что хорошо известно специалистам в данной области техники. Более того, очевидно, что эффективное количество может быть снижено или увеличено в зависимости от реакции подвергаемого лечению субъекта и/или в зависимости от оценки врача, назначающего соединение по настоящему изобретению. Таким образом, приведенные выше диапазоны эффективного количества являются только рекомендациями и не предназначены ограничивать в той или иной мере объем или применение настоящего изобретения.



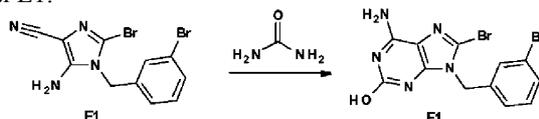
Синтез промежуточного соединения D1.

При 10°C 3-бромбензиламин (11,9 г, 63,96 ммоль) каплями добавляли к смеси A1 (10 г, 60,91 ммоль) и C1 (125 мг, 0,97 ммоль) в EtOH (100 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Каплями добавляли 120 мл 1н. NaOH и смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Осадок отфильтровывали, промывали минимумом холодного EtOH и сушили, с получением 12,74 г (75% выход) промежуточного соединения D1.



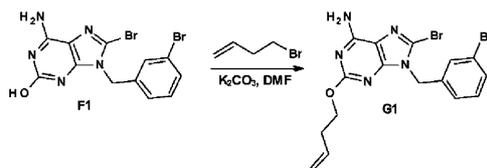
Синтез промежуточного соединения E1.

N-Бромсукцинимид (7,56 г, 42,47 ммоль) порциями добавляли в суспензию D1 (10,7 г, 38,61 ммоль) в THF (100 мл), поддерживая температуру 15°C, затем реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 10 мин. Смесь выливали в водный раствор NaHCO₃ и EtOAc. Слои декантировали и разделяли. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали. Неочищенное соединение помещали в CH₃CN, осадок отфильтровывали и сушили, с получением 7,5 г (55% выход) части промежуточного соединения E1. Фильтрат выпаривали и очищали хроматографией на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы 20-45 мкм; подвижная фаза (99% CH₂Cl₂, 1% CH₃OH). Чистые фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении, с получением 2,8 г (20% выход) второй партии промежуточного соединения E1.



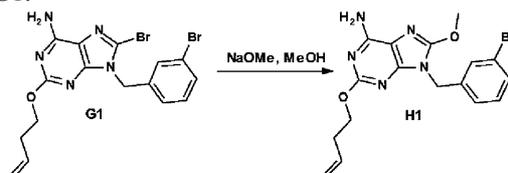
Синтез промежуточного соединения F1.

Смесь E1 (8,3 г, 23,31 ммоль) в мочеvine (14 г, 233,1 ммоль) нагревали при 160°C в течение 4 ч. Снова добавляли мочеvinу (14 г, 233,1 ммоль) и смесь перемешивали при 160°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до к.т. и добавляли воду. Осадок растирали и отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме при 60°C, с получением 9,25 г (99% выход) промежуточного соединения F1.



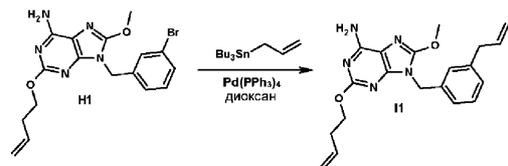
Синтез промежуточного соединения G1.

Смесь F1 (3 г, 7,52 ммоль), 4-бром-1-бутена (2,29 мл, 22,55 ммоль), K_2CO_3 (3,11 г, 22,55 ммоль) в сухом DMF (40 мл) перемешивали при 50°C в течение 12 ч. Растворитель выпаривали. Остаток помещали в EtOAc. Органический слой промывали водой, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель выпаривали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 50 г, CH_2Cl_2/CH_3OH : 98-2). Чистые фракции собирали и выпаривали досуха, с получением 1,95 г (57% выход) промежуточного соединения G1.



Синтез промежуточного соединения H1.

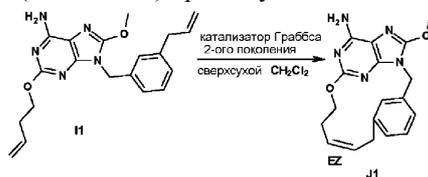
При к.т. каплями добавляли метоксид натрия (30 мас.%, раствор в CH_3OH) (8,4 мл, 45,24 ммоль) к смеси G1 (4,1 г, 9,05 ммоль) в CH_3OH (100 мл). Смесь перемешивали при 60°C в течение 6 ч. Смесь выливали в воду. Водный слой экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали насыщенным раствором соли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель выпаривали, с получением 3,8 г (100% выход) промежуточного соединения H1. Неочищенное соединение использовали непосредственно на следующей стадии.



Синтез промежуточного соединения I1.

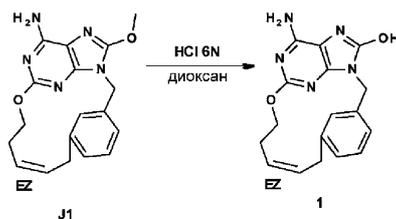
Реакцию выполняли в двух повторах.

Смесь H1 (2×1,75 г, 8,66 ммоль), аллил-три-N-бутилолова (2×1,32 мл, 8,66 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (2×500 мг, 0,87 ммоль) в диоксане (2×17,5 мл) перемешивали при 140°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до к.т. и выливали в водный раствор KF (1 г/100 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин при к.т. Добавляли EtOAc и смесь фильтровали через слой целита). Целит® промывали EtOAc. Слои декантировали. Органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель выпаривали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 120 г, $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$: 98,5/1,5/0,1). Чистые фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении, с получением 1,76 г (56% выход) промежуточного соединения I1.



Синтез промежуточного соединения J1.

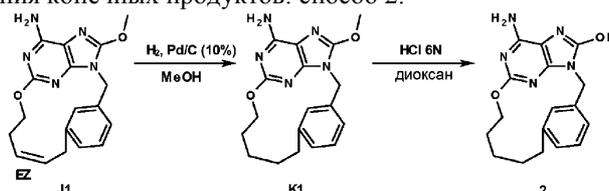
I1 (950 мг, 2,6 ммоль) добавляли к сверхсухому CH_2Cl_2 (760 мл) и полученную в результате смесь дегазировали барботированием N_2 через раствор в течение 30 мин. Добавляли катализатор Граббса 2-го поколения (222 мг, 0,26 ммоль) одной порцией и смесь перемешивали в токе N_2 в течение 24 ч. Растворитель выпаривали, и неочищенное соединение немедленно очищали флэш-хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 10 г, $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$: 98,5/1,5/0,1). Чистые фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении, с получением 280 мг промежуточного соединения I1 и 200 мг (23% выход) промежуточного соединения J1 (в виде смеси двух изомеров E и Z).



Синтез конечного соединения 1.

Смесь J1 (200 мг, 0,59 ммоль) в 6N. HCl (2 мл) и диоксана (5 мл) перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Смесь промывали EtOAc (15 мл), затем смесь ошелачивали при 0°C с помощью K₂CO₃ (появлялся осадок) и экстрагировали несколько раз EtOAc и CH₃OH. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток повторно кристаллизовали из CH₃CN, осадок отфильтровывали и сушили, с получением 108 мг (56% выход) соединения 1 (смесь изомеров E/Z 55/45).

Общая схема получения конечных продуктов: способ 2.



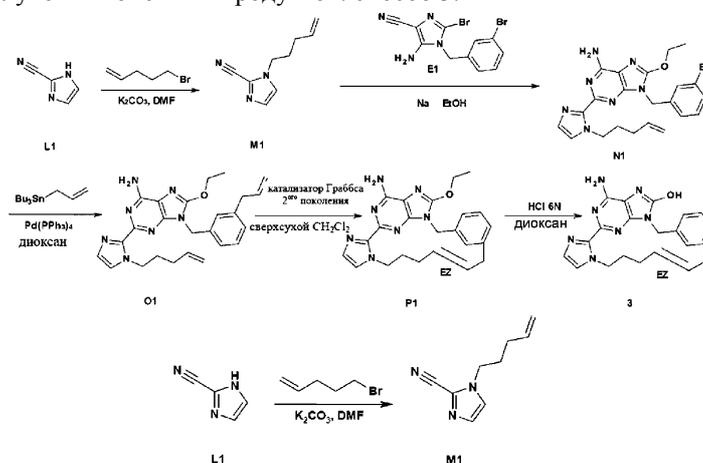
Синтез промежуточного соединения K1.

Смесь J1 (130 мг, 0,39 ммоль), Pd/C (10%) (20 мг, 0,02 ммоль) в CH₃OH (30 мл) гидрогенизировали при атмосферном давлении H₂ в течение 4 ч. Катализатор удаляли фильтрованием через целит®. Целит® промывали CH₃OH. Фильтрат выпаривали, с получением 126 мг (96% выход) промежуточного соединения K1, используемого как таковое в следующей стадии.

Синтез конечного соединения 2.

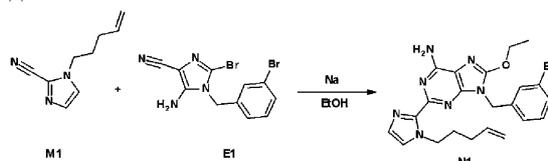
При к.т. смесь K1 (110 мг, 0,32 ммоль) в 6N. HCl (1 мл) и диоксана (2 мл) перемешивали в течение 6 ч. Смесь выливали на лед и нейтрализовали 3N. NaOH. Осадок отфильтровывали, промывали водой, EtOH, затем диэтиловым эфиром и сушили, с получением 79 мг (75% выход) соединения 2.

Общая схема получения конечных продуктов: способ 3.



Синтез промежуточного соединения M1.

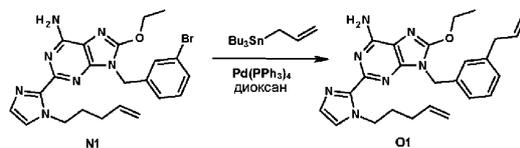
L1 (3,0 г, 32,23 ммоль), 5-бром-1-пентен (4,8 г, 32,23 ммоль) и K₂CO₃ (5,34 г, 38,67 ммоль) в DMF (75 мл) перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток помещали в EtOAc. Органический слой промывали водой, сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали, с получением 4,6 г (89% выход) промежуточного соединения M1, используемого как таковое в следующей стадии.



Синтез промежуточного соединения N1.

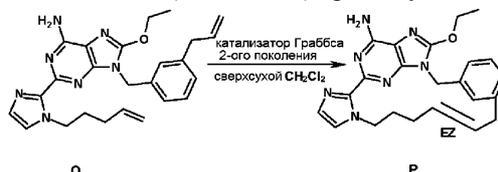
В токе N₂ натрий (1,42 г, 62,03 ммоль) растворяли в EtOH (80 мл) при к.т. Каплями добавляли M1 (2,0 г, 12,41 ммоль), E1 (4,42 г, 12,41 ммоль) в EtOH (20 мл) и полученную в результате смесь перемешивали при 90°C в течение 5 мин в токе N₂. Растворитель выпаривали. Добавляли EtOAc и воду. Смесь экс-

трагировали EtOAc. Органический слой промывали насыщенным раствором соли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель выпаривали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле ($SiOH$ с зернами неправильной формы 20-45 мкм; подвижная фаза (0,5% NH_4OH , 94% CH_2Cl_2 , 6% CH_3OH). Чистые фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении, с получением 3,15 г (53% выход) промежуточного соединения N1.



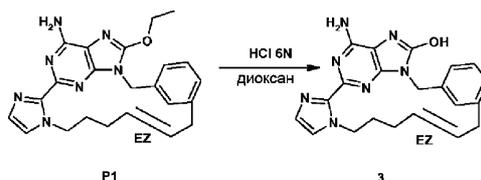
Синтез промежуточного соединения O1.

Смесь N1 (0,50 г, 1,04 ммоль), аллил-три-N-бутилолова (0,32 мл, 1,04 ммоль) и тетра-кис(трифенилфосфин)палладия(0) (120 мг, 0,10 ммоль) в диоксане (4 мл) перемешивали при 140°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до к.т. и выливали в водный раствор KF (5 г/100 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин при к.т. EtOAc добавляли и слой декантировали. Органический слой промывали насыщенным раствором соли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель выпаривали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле ($SiOH$ с зернами неправильной формы 15-45 мкм; подвижная фаза (0,5% NH_4OH , 95% CH_2Cl_2 , 5% CH_3OH). Чистые фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении, с получением 300 мг (65% выход) промежуточного соединения O1.



Синтез промежуточного соединения P1.

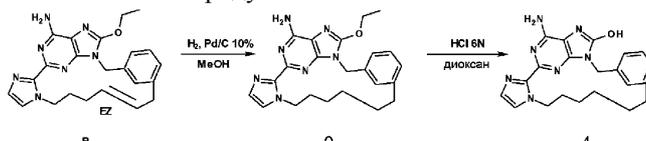
O1 (1,80 г, 4,06 ммоль) добавляли к сверхсухому CH_2Cl_2 (1080 мл), и полученную в результате смесь дегазировали барботированием N_2 через раствор в течение 30 мин. Добавляли катализатор Граббса 2-го поколения (346 мг, 0,41 ммоль) одной порцией, и смесь перемешивали при к.т. в токе N_2 в течение 24 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 120 г, $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$: 96/4/0,5). Чистые фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении, с получением 1,47 г неочищенного продукта. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой (X-Bridge-C185 мкм 30×150 мм), подвижная фаза (градиент от 80% NH_4HCO_3 0,5% буфера, pH 10, 20% CH_3CN до 0% NH_4HCO_3 0,5% буфера, pH 10, 100% CH_3CN). Чистые фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении, с получением 83 мг (5% выход) промежуточного соединения P1 (в виде смеси двух изомеров E и Z) и 800 мг промежуточного соединения O1.



Синтез конечного соединения 3.

P1 (40 мг, 0,10 ммоль) в 6N. HCl (2 мл) и диоксане (2 мл) перемешивали при к.т. в течение 18 ч. При 0°C смесь ощелачивали с помощью K_2CO_3 и экстрагировали EtOAc и CH_3OH . Органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель выпаривали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 12 г, $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$: 90/10/0,5). Чистые фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении, с получением 23 мг. Соединение помещали в диэтиловый эфир, осадок отфильтровывали и сушили, с получением 15 мг (40% выход) соединения 3 (в виде смеси двух изомеров E/Z 70/30).

Общая схема получения конечных продуктов: способ 4.



Синтез промежуточного соединения Q1.

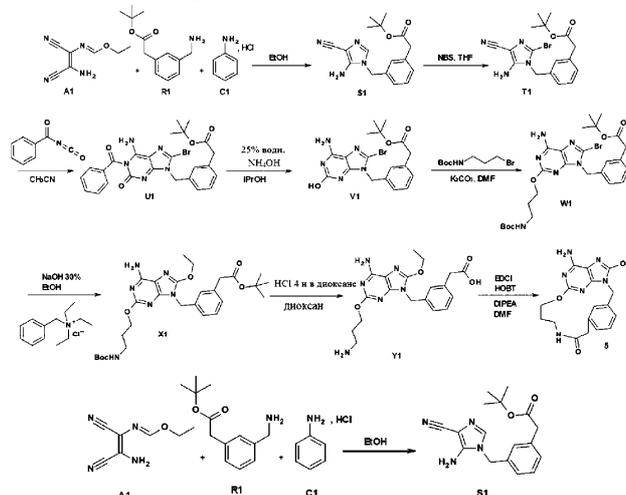
Смесь P1 (70 мг, 0,17 ммоль), Pd/C 10% (18 мг, 0,02 ммоль) в CH_3OH (5 мл) гидрогенизировали при атмосферном давлении H_2 в течение 4 ч. Катализатор удаляли фильтрованием через слой целита®. Целит® промывали CH_3OH и фильтрат выпаривали. Неочищенный продукт очищали флэш-

хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 10 г, CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH: 96/4/0,5). Чистые фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении, с получением 50 мг (71% выход) промежуточного соединения Q1.

Синтез конечного соединения 4.

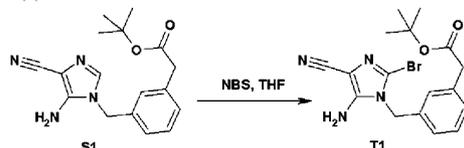
Q1 (50 мг, 0,12 ммоль) в бн. HCl (1 мл) и диоксане (1 мл) перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Осадок отфильтровывали, промывали диоксаном и сушили, с получением 38 мг (71% выход) соединения 4 (1HCl, 1H₂O).

Общая схема получения конечных продуктов: способ 5.



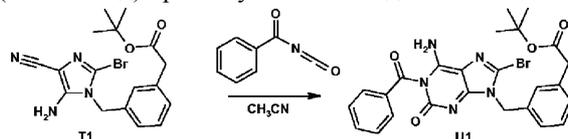
Синтез промежуточного соединения S1.

При 10°C R1 (7,70 г, 34,79 ммоль) в EtOH (30 мл) каплями добавляли к смеси A1 (5,44 г, 33,14 ммоль), C1 (68 мг, 0,53 ммоль) в EtOH (25 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Каплями добавляли 60 мл 1н. NaOH и смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь экстрагировали CH₂Cl₂ (3 раза). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли, сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы 20-45 мкм; подвижная фаза (0,1% NH₄OH, 98% CH₂Cl₂, 2% CH₃OH). Чистые фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении, с получением 5,1 г (49% выход) промежуточного соединения S1.



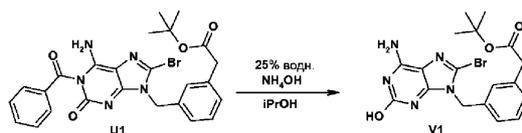
Синтез промежуточного соединения T1.

При 10°C в токе N₂ N-бромсукцинимид (2,90 г, 16,33 ммоль) порциями добавляли к смеси S1 (5,1 г, 16,33 ммоль) в THF (100 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин при 10°C. Смесь выливали в раствор NaHCO₃ 10% в воде и EtOAc. Слои декантировали. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 80 г, CH₂Cl₂/CH₃OH 99-1). Чистые фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении, с получением 3,75 г (59% выход) промежуточного соединения T1.



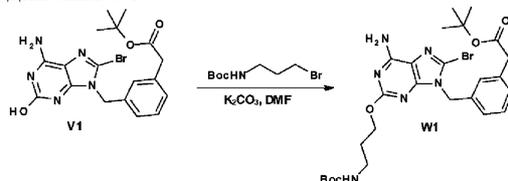
Синтез промежуточного соединения U1.

Бензоилизоцианат (7,05 г, 47,92 ммоль) добавляли к смеси T1 (3,75 г, 9,58 ммоль) в CH₃CN (80 мл) при перемешивании при к.т. Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Растворитель выпаривали, остаток растворяли в смеси 2-пропанол/25% водный NH₃ 1:1 (200 мл), и полученный в результате раствор перемешивали при к.т. в течение 72 ч. Растворитель выпаривали, и полученную в результате смесь выливали в воду, нейтрализовали разбавленной HCl и экстрагировали EtOAc. Слои фильтровали через слой целита®, целит® промывали EtOAc. Фильтрат декантировали. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали. Неочищенное соединение очищали флэш-хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 80 г, CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH: 98/2/0,1). Чистые фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении, с получением 1,70 г (33% выход) промежуточного соединения U1.



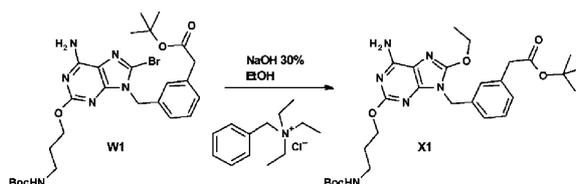
Синтез промежуточного соединения V1.

Смесь U1 (1,6 г, 2,97 ммоль) в NH_4OH 25% (160 мл) и *i*PrOH (160 мл) перемешивали при к.т. в течение 72 ч. *i*PrOH выпаривали и добавляли воду. Смесь экстрагировали EtOAc. Осадок появлялся между 2 фазами. Осадок отфильтровывали и сушили, с получением 880 мг (68% выход) промежуточного соединения V1. Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали, с получением 680 мг промежуточного соединения U1.



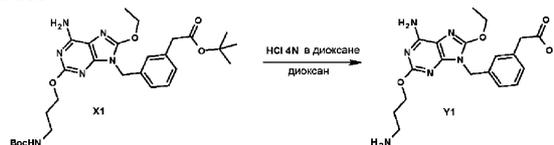
Синтез промежуточного соединения W1.

Смесь V1 (520 мг, 1,20 ммоль), трет-бутил-*N*-(3-бромпропил)карбамата (570 мг, 2,40 ммоль) и K_2CO_3 (496 мг, 3,59 ммоль) в DMF (20 мл) перемешивали при 80°C в течение 5 мин. После охлаждения до к.т. смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой, насыщенным раствором соли, сушили над MgSO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали, с получением 800 мг (>100% выход) промежуточного соединения W1. Неочищенное соединение использовали непосредственно на следующей стадии.



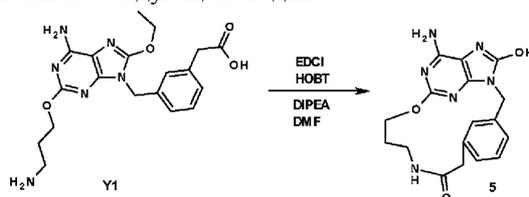
Синтез промежуточного соединения X1.

Смесь W1 (0,60 г, 1,01 ммоль), бензилтриэтиламмония хлорида (11,5 мг, 0,05 ммоль) в NaOH 30% (15 мл) и EtOH (15 мл) перемешивали при 60°C в течение 4 ч. Смесь концентрировали наполовину. Доносили pH до 5 с помощью 3н. HCl. Смесь экстрагировали EtOAc (дважды). Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали, с получением 500 мг (98% выход) промежуточного соединения X1.



Синтез промежуточного соединения Y1.

При 0°C 4н. HCl в диоксане (1,25 мл, 4,99 ммоль) каплями добавляли к смеси X1 (0,50 г, 1 ммоль) в диоксане (2,5 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 12 ч. Смесь выпаривали досуха, с получением 450 мг (>100% выход) промежуточного соединения Y1. Неочищенное соединение использовали без какой-либо дополнительной очистки на следующей стадии.

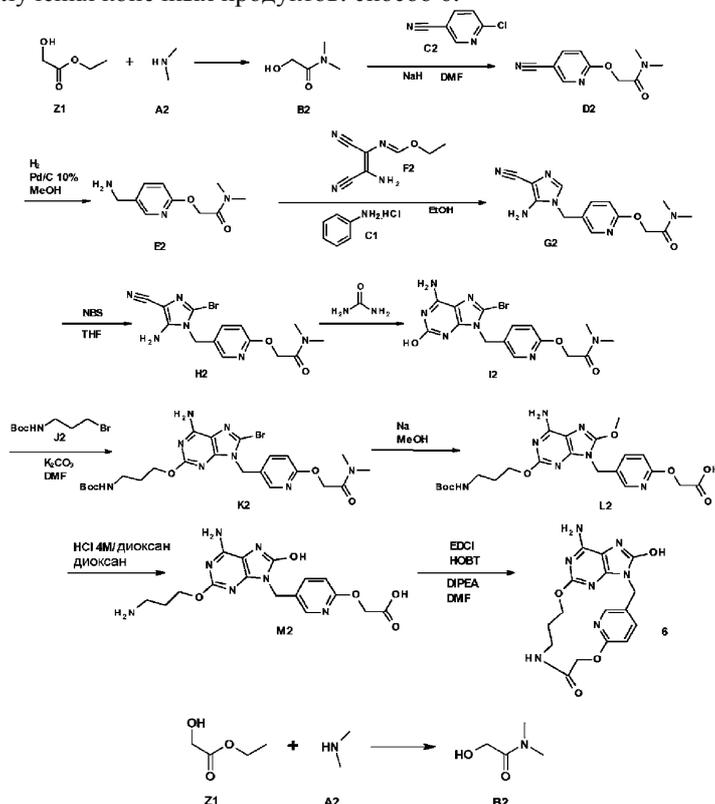


Синтез конечного соединения 5.

Гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (520 мг, 2,72 ммоль) и 1-гидроксибензотриазол (367 мг, 2,72 ммоль) медленно добавляли к смеси Y1 (370 мг, 0,91 ммоль), диизопропилэтиламина (0,78 мл, 4,53 ммоль) в DMF (270 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 24 ч. Растворитель выпаривали досуха. Остаток помещали в CH_2Cl_2 - CH_3OH (90-10) и промывали водой. Осадок появлялся в воронке для декантации. Осадок отфильтровывали, с получением 103 мг. Этот осадок помещали в горячей EtOH, перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 1 ч, охлаждали до к.т. и отфильтровывали. Неочищенный продукт очищали обращенной фазой (X-Bridge-C185 мкм 30×150 мм), подвижная фаза (градиент от 75% NH_4HCO_3 0,5% буфера, pH 10, 25% CH_3OH до 0%

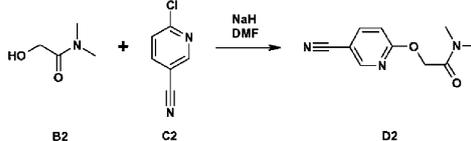
NH_4HCO_3 0,5% буфера, pH 10, 100% CH_3OH). Очищенные фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении, с получением 8 мг (чистого продукта) и 50 мг (неочищенного продукта). Неочищенный продукт очищали обращенной фазой (X-Bridge-C185 мкм 30×150 мм), подвижная фаза (градиент от 90% трифторуксусной кислоты 0,05, 10% CH_3OH до 0% трифторуксусной кислоты 0,05, 100% CH_3OH). Чистые фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении, с получением 20 мг. 2 фракции (8 и 20 мг) объединяли, помещали в диоксан и CH_3CN и добавляли 0,50 мл 4н. HCl в диоксане. Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Осадок отфильтровывали и сушили, с получением 28 мг (7% выход) соединения 5 (соль HCl).

Общая схема получения конечных продуктов: способ 6.



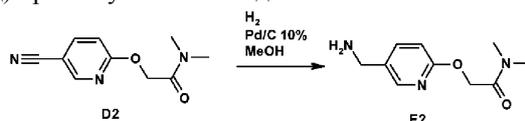
Синтез промежуточного соединения B2.

Раствор этилгликолята (10,0 г, 96,06 ммоль) в диметилаmine (40% раствор в воде) (100 мл) перемешивали при к.т. в течение 16 ч и концентрировали в вакууме. Остаток помещали в EtOH и снова концентрировали. Цикл выполняли 3 раза, с получением 9,75 г (98% выход) промежуточного соединения B2.



Синтез промежуточного соединения D2.

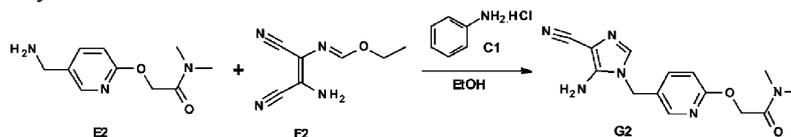
При 0°C в токе N_2 добавляли NaH (2,16 г, 54,13 ммоль) к раствору B2 (4,09 г, 39,69 ммоль) в DMF (36 мл) при к.т. Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин и добавляли 6-хлорниконитрил C2 (5,0 г, 36,09 ммоль) (с выделением тепла) и смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Добавляли 10% водный раствор NaHCO_3 (150 мл), затем добавляли насыщенный раствор соли. Водный слой экстрагировали EtOAc (дважды). Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали, с получением 7,0 г (95% выход) промежуточного соединения D2.



Синтез промежуточного соединения E2.

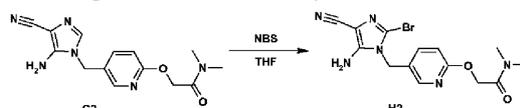
Добавляли Pd/C 10% (2,0 г) к раствору D2 (7,0 г, 34,11 ммоль) в MeOH (140 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при к.т. в атмосфере H_2 (1 атм.). Добавляли Pd/C 10% (1,5 г, 0,04 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при тех же условиях в течение 4 ч. Катализатор фильтровали через слой целита®. Целит® промывали CH_3OH и фильтрат концентрировали в вакууме. Перед очисткой эту фракцию объединяли с другой партией.

Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 120 г, CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH: 92/8/0,5). Чистые фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении, с получением 2,2 г (27% выход) промежуточного соединения E2.



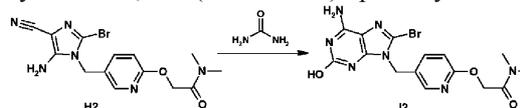
Синтез промежуточного соединения G2.

E2 (2,2 г, 10,51 ммоль) в EtOH (10 мл) каплями добавляли к раствору F2 (1,64 г, 10,01 ммоль) и гидрохлорида анилина (20 мг, 0,16 ммоль) в EtOH (10 мл) при 10°C. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 20 ч. Водный 1 М раствор NaOH (25 мл) каплями добавляли к раствору при 10°C и полученную в результате смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Осадок отфильтровывали, промывали минимумом холодного EtOH и сушили в вакууме, с получением 2,25 г (75% выход) промежуточного соединения G2. G2 использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.



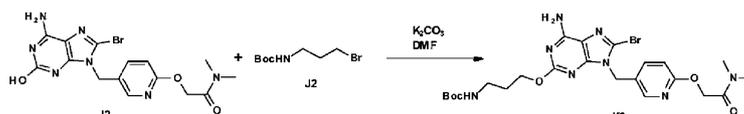
Синтез промежуточного соединения H2.

Раствор N-бромсукцинимид (1,47 г, 8,24 ммоль) в THF (50 мл) каплями добавляли за 25 мин к раствору G2 (2,25 г, 7,49 ммоль) в THF (80 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, и затем при к.т. в течение 45 мин. Смесь помещали в CH₂Cl₂, промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, затем насыщенным раствором соли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенное соединение кристаллизовали из CH₃CN, осадок отфильтровывали и сушили, с получением 0,79 г (27% выход) промежуточного соединения H2. Фильтрат выпаривали и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 50 г, CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH: 97/3/0,1). Чистые фракции собирали и концентрировали, с получением 0,71 г (выход 25%) промежуточного соединения H2.



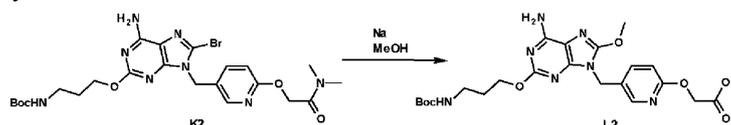
Синтез промежуточного соединения I2.

Смесь H2 (1,4 г, 3,69 ммоль) в мочеvine (13,3 г, 221,51 ммоль) нагревали при 160°C в течение 6 ч. Смесь охлаждали до к.т. и добавляли воду. Осадок растирали и отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме при 60°C, с получением 1,05 г (67% выход) промежуточного соединения I2.



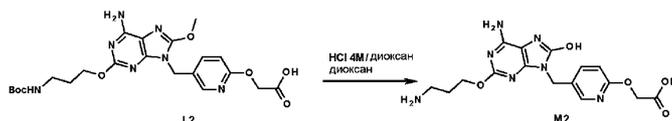
Синтез промежуточного соединения K2.

Смесь I2 (1,23 г, 2,91 ммоль), трет-бутил-N-(3-бромпропил) карбамата J2 (1,04 г, 4,37 ммоль), K₂CO₃ (604 мг, 4,37 ммоль) в DMF (20 мл) перемешивали при 50°C в течение 12 ч. Растворитель выпаривали. Остаток помещали в EtOAc. Органический слой промывали водой, сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 80 г, CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH: 95/5/0,5). Чистые фракции собирали и концентрировали, с получением 0,97 г (выход 57%) промежуточного соединения K2.



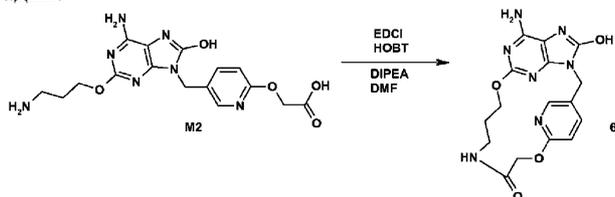
Синтез промежуточного соединения L2.

При к.т. натрий (446 мг, 19,42 ммоль) добавляли к MeOH (30 мл). Смесь перемешивали до растворения натрия (с выделением тепла). Добавляли K2 (750 мг, 1,29 ммоль) и смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч в токе N₂. Добавляли воду и pH регулировали до 5-6. Водный слой экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали, с получением 0,54 г (83% выход) промежуточного соединения L2.



Синтез промежуточного соединения M2.

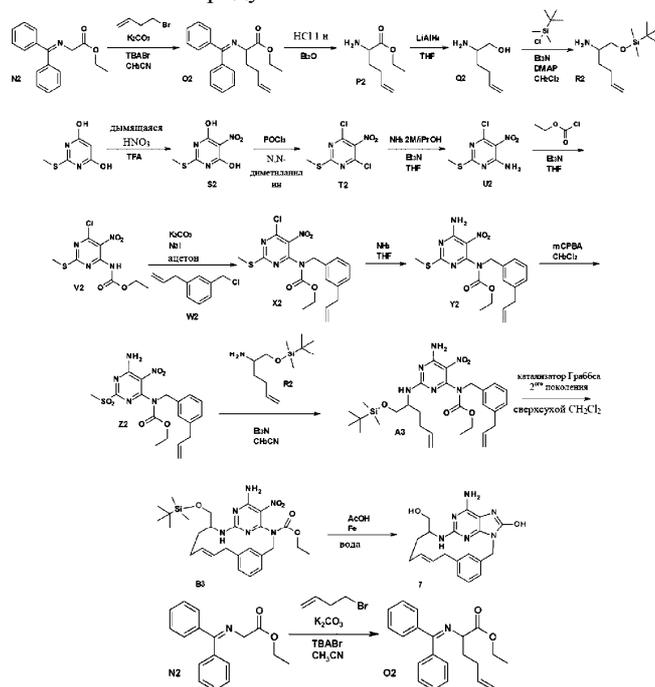
При 0°C 4 М HCl в диоксане (2,68 мл, 10,73 ммоль) каплями добавляли к смеси L2 (0,54 г, 1,07 ммоль) в диоксане (20 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 12 ч. Смесь выпаривали досуха, с получением 0,74 г (>100% выход). Неочищенное соединение использовали без какой-либо дополнительной очистки на следующей стадии.



Синтез конечного соединения 6.

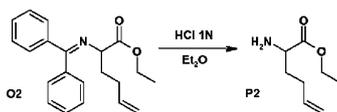
1-(3-Диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид гидрохлорид (675 мг, 3,52 ммоль) и гидроксибензотриазол (476 мг, 3,52 ммоль) медленно добавляли к смеси M2 (500 мг, 1,17 ммоль), диэтилопропиламина (1,01 мл, 5,87 ммоль) в DMF (360 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 24 ч. Растворитель выпаривали досуха. Остаток помещали в воду. Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой (X-Bridge-C185 мкм 30×150 мм), подвижная фаза (градиент от 90% трифторуксусной кислоты 0,05%, 10% MeOH до 0% трифторуксусной кислоты 0,05%, 100% MeOH). Чистые фракции собирали и концентрировали, с получением 75 мг соединения 6 и 100 мг (неочищенного осадка). Чистую фракцию (75 мг) помещали в диоксан и CH₃CN и добавляли 1 мл 4н. HCl в диоксане. Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Осадок отфильтровывали и сушили, с получением 57 мг (12% выход) соединения 6 (соль HCl).

Общая схема получения конечных продуктов: способ 7.



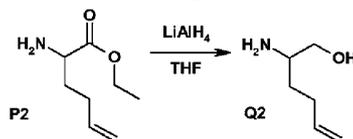
Синтез промежуточного соединения O2.

Добавляли 4-бром-1-бутен (8,6 мл, 84,17 ммоль) к смеси N2 (15 г, 56,11 ммоль), K₂CO₃ (23,3 г, 168,33 ммоль), тетрабутиламмонийбромида (1,81 г, 5,61 ммоль) в CH₃CN (75 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 18 ч. Смесь охлаждали до к.т. Растворитель выпаривали. Добавляли воду и EtOAc. Слои декантировали. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 120 г, гептан/EtOAc: 93-7). Чистые фракции собирали и концентрировали, с получением 14,8 г (82% выход) промежуточного соединения O2.



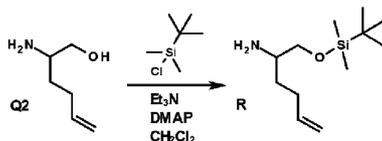
Синтез промежуточного соединения P2.

При 0°C каплями добавляли 1н. HCl (120 мл, 119,47 ммоль) к смеси O2 (19,2 г, 59,74 ммоль) в Et₂O (250 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем энергично перемешивали при к.т. в течение 12 ч. Полученные в результате слои декантировали. Водный слой ощелачивали до pH 8 с помощью K₂CO₃ (порошок), затем экстрагировали Et₂O (3 раза). Водный слой насыщали K₂CO₃, затем снова экстрагировали CH₂Cl₂ (2 раза). Органические слои объединяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали, с получением 7,9 г (84% выход) промежуточного соединения P2.



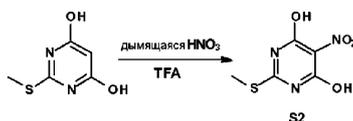
Синтез промежуточного соединения Q2.

В токе N₂ LiAlH₄ (4,4 г, 114,50 ммоль) суспендировали в THF (150 мл) при 10°C. Каплями добавляли P2 (9 г, 57,25 ммоль) в THF (150 мл). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до к.т. и перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до -10°C и гасили добавлением воды (5 мл), 3н. NaOH (5 мл) и снова воды (14 мл). Суспензию фильтровали через слой целита®. Целит® промывали THF и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток помещали в EtOAc, сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали, с получением 5,3 г (80% выход) промежуточного соединения Q2.



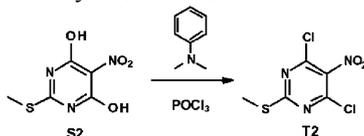
Синтез промежуточного соединения R2.

При 0°C трет-бутилдиметилсилилхлорид (1,31 г, 8,68 ммоль) добавляли к смеси Q2 (1,0 г, 8,68 ммоль), Et₃N (1,33 мл, 9,55 ммоль), 4-диметиламинопиридина (106 мг, 0,87 ммоль) в CH₂Cl₂ (30 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 24 ч. Добавляли воду и слои декантировали. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали, с получением 1,70 г (85% выход) промежуточного соединения R2.



Синтез промежуточного соединения S2.

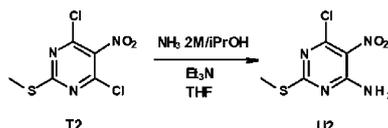
Раствор 4,6-дигидрокси-2-метилтиопиримидина (50 г, 316,09 ммоль) в трифторуксусной кислоте (210 мл) перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Смесь охлаждали до 5°C, затем каплями добавляли дымящуюся HNO₃ (19,5 мл, 426,73 ммоль) при 5°C. При добавлении температуру поддерживали на уровне 10-15°C. Удаляли ледяную баню, и после чего при достижении температуры 20°C проходило бурное выделение тепла (от 20 до 45°C за 5 с). Смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Смесь выливали в смесь воды и льда. Осадок отфильтровывали и промывали водой. Осадок сушили в вакууме при 50°C, с получением 42 г (выход 65%) промежуточного соединения S2. Данное промежуточное соединение использовали непосредственно на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.



Синтез промежуточного соединения T2.

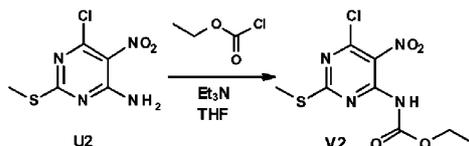
N,N-Диметиланилин (76,7 мл, 0,61 моль) каплями добавляли к POCl₃ (93,7 мл, 1,01 моль) при 0°C. S2 (41 г, 201,79 ммоль) добавляли порциями при 0°C, и затем смесь нагревали до 100°C в течение 2 ч. Раствор концентрировали в вакууме и удаляли остаточный POCl₃ азеотропным выпариванием с толуолом (3 раза). Полученное в результате масло помещали в раствор CH₂Cl₂-гептана (70-30) и фильтровали через стеклянный фильтр, содержащий SiO₂. Фильтрат концентрировали, и остаток очищали препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы 20-45 мкм, 1000 г DAVISIL), подвижная фаза (80% гептан, 20% CH₂Cl₂). Чистые фракции собирали и концентрировали, с получением 37,8 г (78% выход)

промежуточного соединения T2.



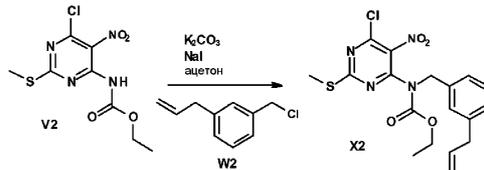
Синтез промежуточного соединения U2

2 М Раствор NH_3 в $i\text{PrOH}$ (115 мл, 229,31 ммоль) каплями добавляли к раствору T2 (36,7 г, 152,87 ммоль) и Et_3N (23,4 мл, 168,16 ммоль) в THF (360 мл) (при добавлении температуру поддерживали на уровне к.т. с помощью бани с ледяной водой). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 5 мин. Смесь выпаривали досуха. Воду и EtOAc добавляли к остатку. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc (дважды). Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и удаляли растворитель при пониженном давлении, с получением 34,5 г (выход 100%) промежуточного соединения U2.



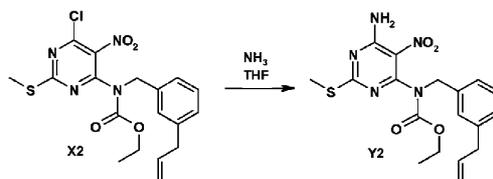
Синтез промежуточного соединения V2.

Этилхлорформиат (13,5 мл, 138,90 ммоль) добавляли к раствору U2 (39,8 г, 126,27 ммоль) и Et_3N (26,5 мл, 189,40 ммоль) в THF (1300 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 6 ч и растворитель частично выпаривали при пониженном давлении. Остаток поглощали CH_2Cl_2 и водой. Слои разделяли, водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (дважды). Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток очищали ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы 20-45 мкм, 1000 г DAVISIL), подвижная фаза (градиент от 85% гептана, 15% AcOEt до 80% гептана, 20% AcOEt). Чистые фракции собирали и концентрировали, с получением 35 г (95% выход) промежуточного соединения V2.



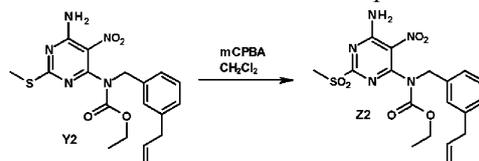
Синтез промежуточного соединения X2.

Смесь V2 (5,0 г, 17,08 ммоль), W2 (2,85 г, 17,08 ммоль), K_2CO_3 (3,54 г, 25,6 ммоль) и NaI (2,56 г, 17,08 ммоль) в ацетоне (200 мл) перемешивали при к.т. в течение 48 ч. Смесь отфильтровывали, и фильтрат выпаривали досуха. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 220 г, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{гептан}$ 50-50). Чистые фракции собирали и концентрировали, с получением 7,4 г (100% выход) промежуточного соединения X2.



Синтез промежуточного соединения Y2.

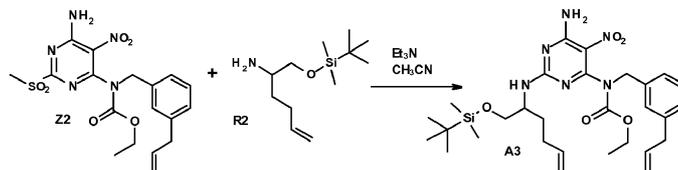
Раствор X2 (7,20 г, 17,03 ммоль) и NH_3 30% в воде (100 мл) в THF (100 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток суспендировали в воде и экстрагировали CH_2Cl_2 . Органический слой промывали водой и сушили над MgSO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали в вакууме, с получением 7,1 г (100% выход) промежуточного соединения Y2 (желтого масла). Данное промежуточное соединение использовали непосредственно на следующей стадии.



Синтез промежуточного соединения Z2.

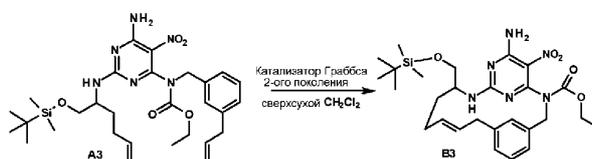
3-Хлорпероксибензойную кислоту (2,44 г, 9,91 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) каплями добавляли к раствору Y2 (2,0 г, 4,96 ммоль) в CH_2Cl_2 (100 мл) при к.т. Смесь перемешивали при к.т. в течение 20 ч. К смеси добавляли водный раствор $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (5 экв.). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали CH_2Cl_2

(дважды). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , сушили над MgSO_4 , фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении, с получением 2,70 г (>100% выход) промежуточного соединения Z2. Промежуточное соединение использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.



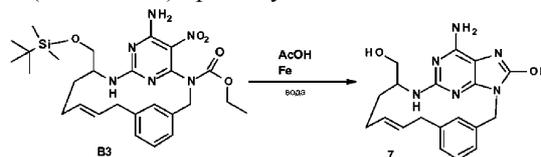
Синтез промежуточного соединения A3.

Смесь Z2 (2,16 г, 4,96 ммоль), R2 (1,70 г, 7,44 ммоль) и Et_3N (1,04 мл, 7,44 ммоль) в CH_3CN (70 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc (дважды). Органический слой промывали насыщенным раствором соли, сушили над MgSO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 90 г, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99,5-0,5). Чистые фракции собирали и концентрировали, с получением 1,10 г (38% выход) промежуточного соединения A3.



Синтез промежуточного соединения B3.

A3 (1,05 г, 1,80 ммоль) добавляли к сверхсухому CH_2Cl_2 (230 мл) и полученную в результате смесь дегазировали барботированием N_2 через раствор в течение 30 мин. Катализатор Граббса 2-го поколения (153 мг, 0,18 ммоль) добавляли одной порцией, и смесь перемешивали при к.т. в токе N_2 в течение 24 ч. Смесь концентрировали. Остаток очищали препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм 300 г, MERCK), подвижная фаза (80% гептан, 20% AcOEt). Чистые фракции собирали и концентрировали, с получением 0,70 г (70% выход) промежуточного соединения B3.



Синтез конечного соединения 7.

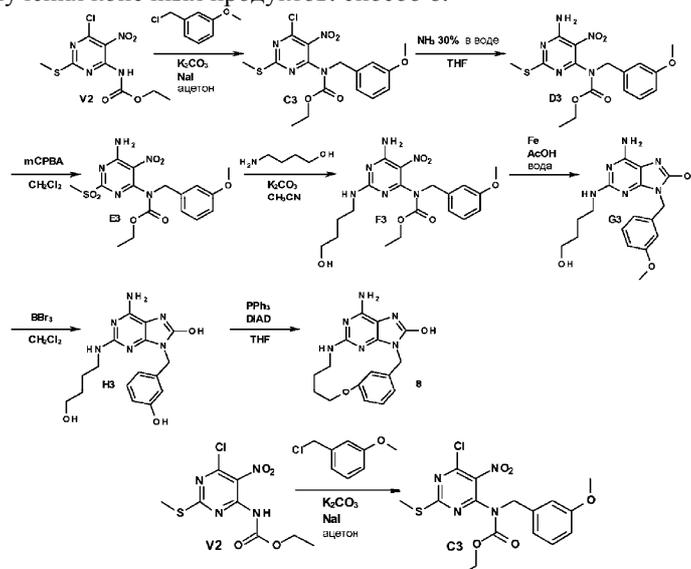
Fe (385 мг, 6,90 ммоль) добавляли к смеси B3 (640 мг, 1,15 ммоль) в AcOH (6,8 мл) и воде (1,36 мл). Смесь нагревали при 100°C с использованием однорежимного микроволнового устройства (Biotage Initiator) с выходом мощности, варьирующим от 0 до 400 Вт, в течение 40 мин. Смесь фильтровали через слой целита® и промывали AcOH . Фильтрат концентрировали в вакууме и досуха выпаривали совместно с толуолом (дважды). Остаток помещали в $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 90-10-0,5. Осадок отфильтровывали (осадок (1,0 г) содержал ожидаемое соединение) и фильтрат выпаривали для очистки хроматографией.

Остаток (фильтрата) очищали флэш-хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 80 г, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 90-10-0,5). Чистые фракции собирали и выпаривали, с получением 52 мг фракции 1.

Предварительно полученный осадок очищали хроматографией (соединение и SiO_2 смешивали перед элюированием). Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 25 г, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 90-10-0,5). Чистые фракции собирали и концентрировали, с получением 80 мг фракции 2.

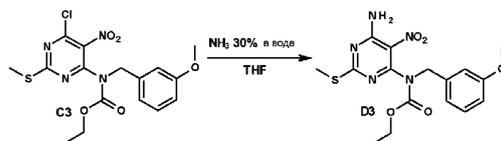
Фракцию 1 и фракцию 2 объединяли, и затем отверждали из CH_3CN , с получением 95 мг (23% выход) соединения 7 (E-изомер с 3,5% Z-изомера).

Общая схема получения конечных продуктов: способ 8.



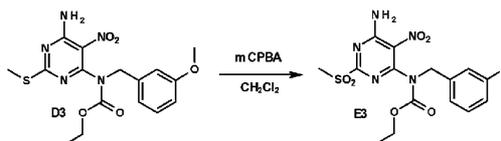
Синтез промежуточного соединения C3.

V2 (1,7 г, 5,8 ммоль), 3-метоксибензилхлорид (0,93 мл, 6,4 ммоль), K₂CO₃ (2 г, 14,5 ммоль) и йодид натрия (0,87 г, 5,8 ммоль) в ацетоне (60 мл) перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Раствор фильтровали, и фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 80 г, Мерск, подвижная фаза гептан/CH₂Cl₂ 70/30). Чистые фракции собирали и концентрировали, с получением 1,4 г (58% выход) промежуточного соединения C3.



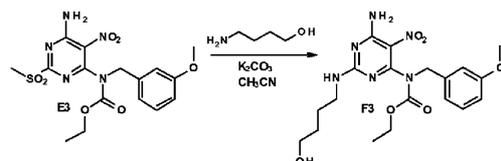
Синтез промежуточного соединения D3.

C3 (1,4 г, 3,4 ммоль) перемешивали в NH₃ 30% в воде (30 мл) и THF (30 мл) при к.т. в течение 16 ч. Смесь концентрировали, и остаток сушили азеотропным выпариванием с EtOH (дважды), с получением 1,3 г (97% выход). Неочищенный продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.



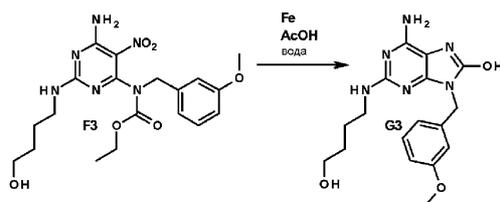
Синтез промежуточного соединения E3.

3-Хлорпероксибензойную кислоту (2,04 г, 8,3 ммоль) добавляли к раствору D3 (1,3 г, 3,3 ммоль) в CH₂Cl₂ (80 мл) при к.т. Смесь перемешивали при к.т. в течение 20 ч. К смеси добавляли водный раствор Na₂S₂O₃ (2,61 г, 16,52 ммоль). Слои разделяли и водный слой экстрагировали CH₂Cl₂ (дважды). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали, с получением 1,4 г (100% выход) промежуточного соединения E3.



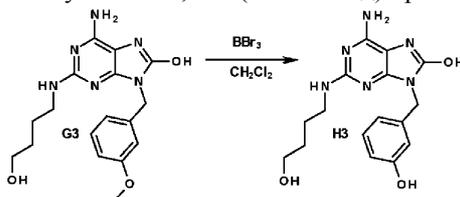
Синтез промежуточного соединения F3.

Смесь E3 (1,4 г, 3,3 ммоль), 4-амино-1-бутанола (0,45 мл, 3 ммоль) и K₂CO₃ (414 мг, 4,9 ммоль) в CH₃CN (65 мл) перемешивали при 80°C в течение 1 ч 30 мин. Соли фильтровали и к фильтрату добавляли воду. Смесь экстрагировали CH₂Cl₂ (дважды). Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали растворитель. Неочищенный продукт очищали препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 80 г, Мерск, подвижная фаза CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 98/2/0,1). Чистые фракции собирали и концентрировали, с получением 1,2 г (84% выход) промежуточного соединения F3.



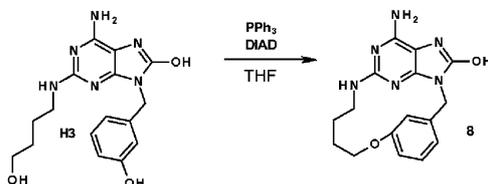
Синтез промежуточного соединения G3.

Fe (1,54 г, 2 7,6 ммоль) добавляли к смеси F3 (1,2 г, 2,7 6 ммоль) в AcOH (24 мл) и воде (8,6 мл). Смесь энергично перемешивали при к.т. в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и остаток разбавляли EtOAc и водой. Смесь фильтровали через слой целита® и промывали EtOAc. Слои разделяли, и органический слой промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (дважды), затем насыщенным раствором соли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (15-40 мкм, 40 г) в CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH (90/10/0,5). Чистые фракции собирали и концентрировали. Эту фракцию отверждали из смеси CH₃CN/диизопропиловый эфир, с получением 0,70 г (71% выход) промежуточного соединения G3.



Синтез промежуточного соединения H3.

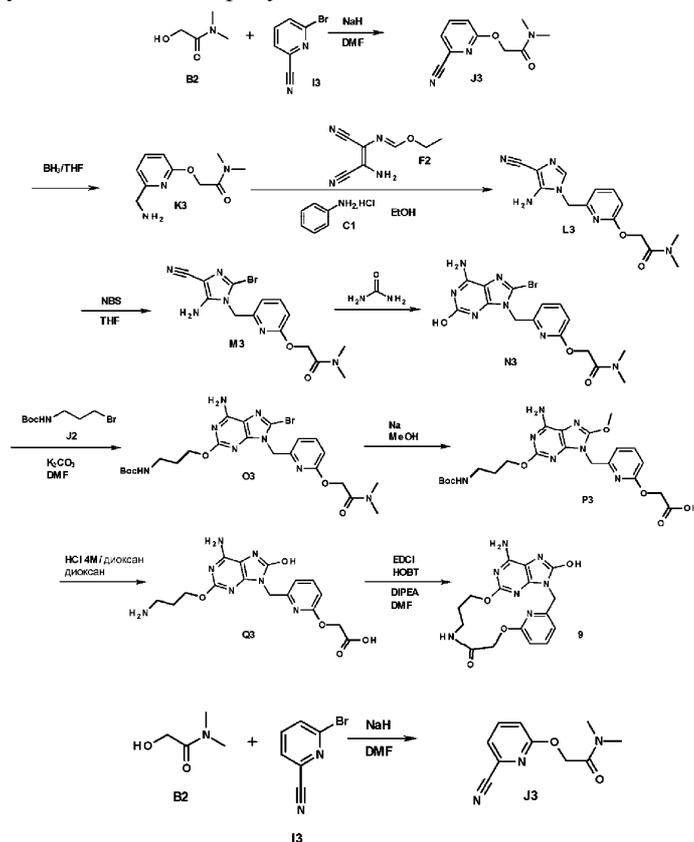
При -60°C в токе N₂ BBr₃ (5,6 мл, 5,6 ммоль) каплями добавляли к смеси G3 (400 мг, 1,1 ммоль) в CH₂Cl₂ (40 мл). Смесь перемешивали при -60°C в течение 1 ч, и затем при к.т. в течение 12 ч в токе N₂. Каплями добавляли 1 мл CH₃OH при 0°C. Затем смесь выливали в насыщенный раствор K₂CO₃ в воде. Смесь экстрагировали раствором CH₂Cl₂/MeOH. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали. Неочищенное соединение очищали хроматографией на колонке с силикагелем (15-40 мкм, 40 г) в CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH (90/10/0,5). Чистые фракции собирали и концентрировали. Остаток отверждали из смеси CH₃CN/диизопропиловый эфир, с получением 265 мг (69% выход) промежуточного соединения H3.



Синтез конечного соединения 8.

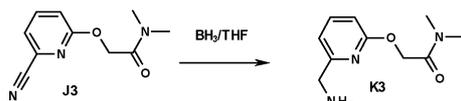
При к.т. в токе N₂ медленно каплями добавляли раствор диизопропилазодикарбоксилата (0,27 мл, 1,36 ммоль) в THF (5 мл) к смеси H3 (235 мг, 0,68 ммоль), PPh₃ (358 мг, 1,3 6 ммоль) в THF (50 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 6 ч. Реакционную смесь выливали в воду со льдом и добавляли EtOAc. Смесь ошелачивали водным раствором NaHCO₃ 10% в воде, затем органический слой разделяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и растворители выпаривали досуха. Неочищенное соединение очищали хроматографией на колонке с силикагелем (15-40 мкм, 40 г) в CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH (95/5/0,1). Чистые фракции собирали и выпаривали. Остаток отверждали из смеси CH₃CN/диизопропиловый эфир, с получением 75 мг (34% выход) соединения 8.

Общая схема получения конечных продуктов: способ 9.



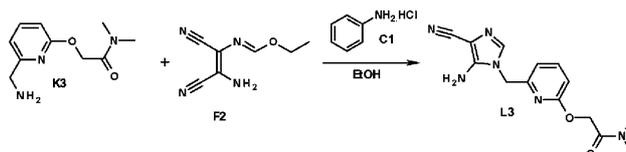
Синтез промежуточного соединения J3.

При 0°C в токе N₂ добавляли NaH (3,28 г, 82 ммоль) к раствору B2 (7,32 г, 71 ммоль) в DMF (80 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин и добавляли I3 (10 г, 54,6 ммоль) (с выделением тепла) и смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Добавляли 10% водный раствор NaHCO₃ (150 мл), и затем насыщенный раствор соли (150 мл). Полученную в результате смесь экстрагировали EtOAc (дважды). Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток помещали в минимум AcOEt, осадок отфильтровывали и сушили, с получением промежуточного соединения J3 (9,04 г, 81% выход).



Синтез промежуточного соединения K3.

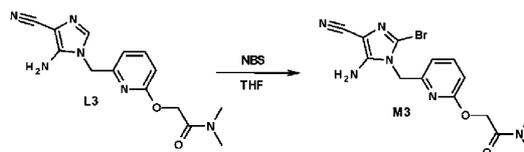
При 0°C в токе N₂ каплями добавляли BH₃/THF (110 мл, 39 ммоль) к раствору J3 (9,0 г, 43,9 ммоль) в THF (60 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, затем гасили с помощью 2 М HCl и перемешивали при к.т. в течение 12 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха. Остаток помещали в CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH 90-10-1. Осадок отфильтровывали (минеральные вещества), а фильтрат концентрировали. Выполняли очистку флэш-хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 330 г, CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH: 96/4/0,5-90/10/0,5). Чистые фракции собирали и выпаривали досуха, с получением промежуточного соединения K3 (6,2 г, 73% выход).



Синтез промежуточного соединения L3.

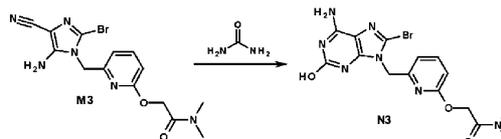
K3 (6,2 г, 29,5 ммоль) в EtOH (30 мл) каплями добавляли к раствору F2 (4,6 г, 28 ммоль) и анилина гидрохлорида (56 мг, 0,43 ммоль) в EtOH (25 мл) при 10°C. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 20 ч. Водный раствор 1 М NaOH (25 мл) каплями добавляли к раствору при 10°C и полученную в результате смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Осадок отфильтровывали, промывали минимумом холодного EtOH и сушили в вакууме. Маточные слои концентрировали, получали второй осадок в CH₂Cl₂, фильтровали и сушили в вакууме. Две партии объединяли, с получением промежуточного со-

единения L3 (2,44 г, 2,9% выход).



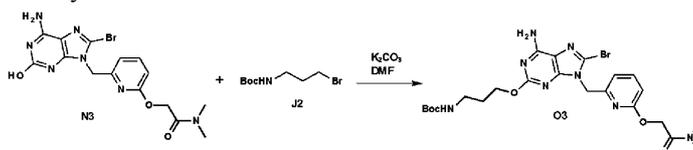
Синтез промежуточного соединения M3.

Раствор NBS (0,326 г, 1,83 ммоль) в THF (15 мл) каплями добавляли за 25 мин к раствору L3 (0,5 г, 1,67 ммоль) в THF (15 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, и затем при к.т. в течение 45 мин. Смесь помещали в CH₂Cl₂, промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме. Это неочищенное соединение отверждали из CH₃CN. Осадок отфильтровывали и сушили, с получением промежуточного соединения M3 (216 мг, 34% выход).



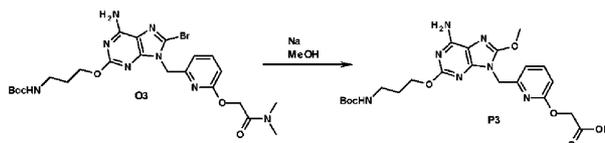
Синтез промежуточного соединения N3.

Смесь M3 (1,04 г, 2,74 ммоль) в мочеvine (4,9 г, 82,28 ммоль) нагревали при 160°C в течение 4 ч. Снова добавляли мочеvinу (3 г, 2,64 ммоль) и смесь перемешивали при 160°C в течение 12 ч. Смесь охлаждали до к.т. и добавляли воду. Осадок растирали и отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме при 60°C, с получением промежуточного соединения N3. Неочищенное соединение использовали непосредственно на следующей стадии.



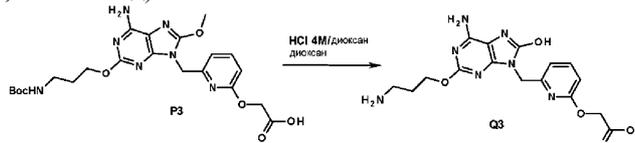
Синтез промежуточного соединения O3.

Смесь N3 (неочищенного), J2 (1,557 г, 6,54 ммоль), K₂CO₃ (904 мг, 6,54 ммоль) в DMF (30 мл) перемешивали при 50°C в течение 12 ч. Растворитель выпаривали. Остаток помещали в EtOAc. Органический слой промывали водой, сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали. Неочищенное соединение очищали препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм 300 г, Merck), подвижная фаза: 0,3% NH₄OH, 97% CH₂Cl₂, 3% MeOH, с получением промежуточного соединения O3 (280 мг, 11% выход).



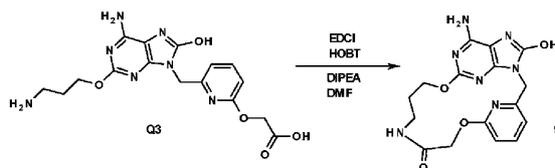
Синтез промежуточного соединения P3.

При к.т. Na (167 мг, 7,25 ммоль) добавляли к MeOH (11 мл). Смесь перемешивали до растворения Na (с выделением тепла). Добавляли O3 (280 мг, 0,48 ммоль) и смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч в токе N₂. Добавляли воду и pH регулировали (с помощью 1н. HCl) до 5-6. Водный слой экстрагировали EtOAc. Водную фазу насыщали порошком K₂CO₃ и экстрагировали AcOEt. Объединенные органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали, с получением промежуточного соединения P3 (140 мг, 58% выход).



Синтез промежуточного соединения Q3.

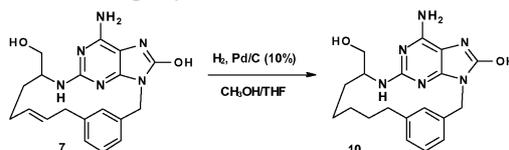
При 0°C HCl (4 М в диоксане) (0,7 мл, 2,78 ммоль) каплями добавляли к смеси P3 (140 мг, 2,78 ммоль) в диоксане (5 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 12 ч. Растворитель выпаривали досуха, с получением промежуточного соединения Q3. Неочищенное соединение использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.



Синтез конечного соединения 9.

1-(3-Диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидроклорид (318 мг, 1,66 ммоль) и гидроксibenзотриазол (224 мг, 1,66 ммоль) медленно добавляли к смеси Q3 (неочищенное), диизопропилэтиламина (0,476 мл, 2,76 ммоль) в DMF (170 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 24 ч. Растворитель выпаривали досуха. Остаток помещали в воду. Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили. Неочищенное соединение очищали обращенной фазой (X-Bridge-C18 5 мкм 30×150 мм), подвижная фаза (градиент от 90% NH₄HCO₃ 0,5%, 10% CH₃CN до 0% NH₄HCO₃ 0,5%, 100% CH₃CN), с получением конечного соединения 9 (37 мг, 18% выход).

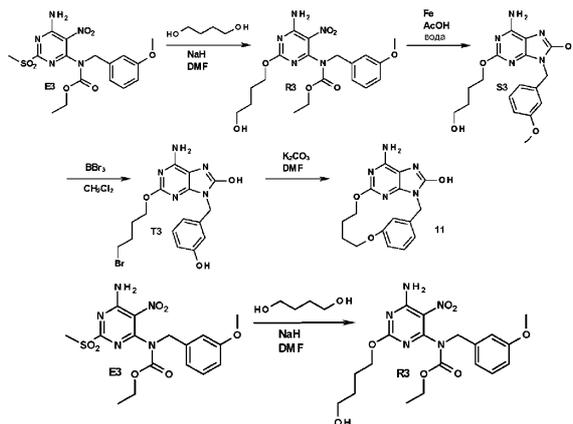
Общая схема получения конечных продуктов: способ 10.



Синтез конечного соединения 10.

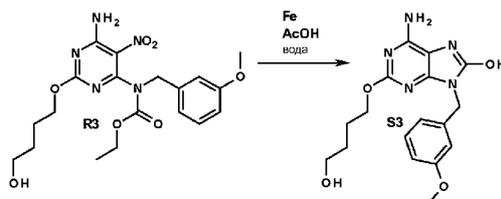
Смесь соединения 7 (100 мг, 0,27 ммоль), Pd/C (10%) (14,5 мг, 0,014 ммоль) в CH₃OH/THF 50/50 (10 мл) гидрогенизировали при атмосферном давлении H₂ в течение 4 ч. Катализатор удаляли фильтрованием через фильтр (Chromafil Xtra 0,45 мкм). Фильтрат концентрировали. Эту фракцию отверждали из CH₃CN, осадок отфильтровывали и сушили, с получением конечного соединения 10 (81 мг, 81% выход).

Общая схема получения конечных продуктов: способ 11.



Синтез промежуточного соединения R3.

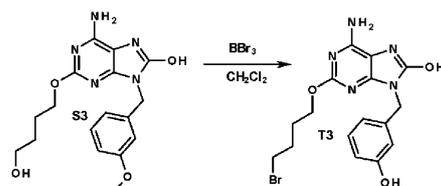
При 0°C в токе N₂ добавляли NaH (705 мг, 17,6 ммоль) к раствору 1,4-бутандиола (3,2 г, 35,26 ммоль) в DMF (30 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин при к.т., затем добавляли E3 (2,5 г, 5,87 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли лед и смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали. Выполнили очистку флэш-хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 80 г, CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH: 97/3/0,1). Чистые фракции собирали и выпаривали досуха, с получением промежуточного соединения R3 (1,78 г, 70% выход).



Синтез промежуточного соединения S3.

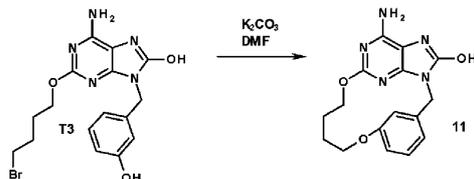
Порошок железа (2,27 г, 40,65 ммоль) добавляли к смеси R3 (1,77 г, 4,07 ммоль) в AcOH (35 мл) и воде (11 мл). Смесь перемешивали при 50°C в течение 8 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и ошелачивали с помощью K₂CO₃ 10% в воде. Добавляли EtOAc и CH₃OH и полученную в результате смесь фильтровали через слой целита®. Целит® промывали CH₂Cl₂/CH₃OH (80/20). Фильтрат декантировали. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали. Фракцию помещали в

CH₃CN, осадок отфильтровывали и сушили, с получением промежуточного соединения S3 (1,2 г, 82% выход).



Синтез промежуточного соединения T3.

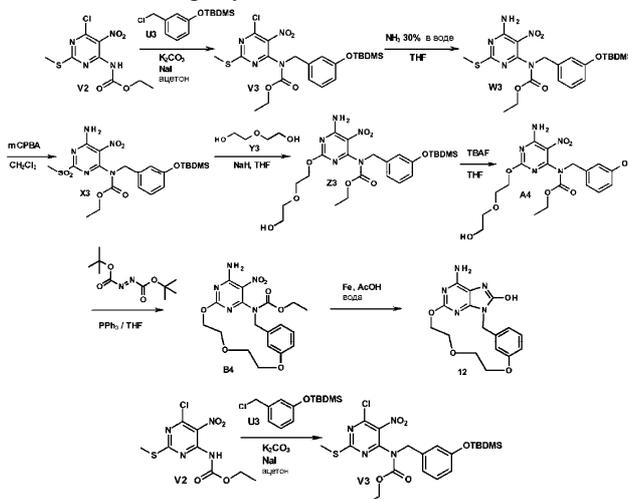
При -60°C в токе N₂ BBr₃ (13,6 мл, 13,6 ммоль) каплями добавляли к смеси S3 (980 мг, 2,727 ммоль) в CH₂Cl₂ (40 мл). Смесь перемешивали при -60°C в течение 1 ч в токе N₂. Смесь перемешивали 5 мин при 0°C. Каплями добавляли 5 мл CH₃OH при -60°C. Затем смесь выливали в насыщенный раствор K₂CO₃. Смесь экстрагировали CH₂Cl₂/CH₃OH. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали, с получением промежуточного соединения T3 (0,55 г, 49% выход), который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.



Синтез конечного соединения 11.

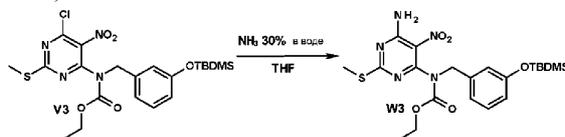
Смесь T3 (537 мг, 1,32 ммоль), K₂CO₃ (182 мг, 1,32 ммоль) в DMF (71 мл) перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Неочищенную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток помещали в минимум DMF и добавляли 5 г SiO₂ 35-70 мкм. Полученную в результате суспензию выпаривали досуха и помещали в верхнюю часть 50 г хроматографической колонки и элюировали с градиентом CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH от 95-5-0,5 до 90-10-0,5. Фракции, содержащие ожидаемые соединения, объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Твердое вещество кристаллизовали из CH₃CN, осадок отфильтровывали и сушили, с получением конечного соединения 11 (33 мг, 8% выход).

Общая схема получения конечных продуктов: способ 12.



Синтез промежуточного соединения V3.

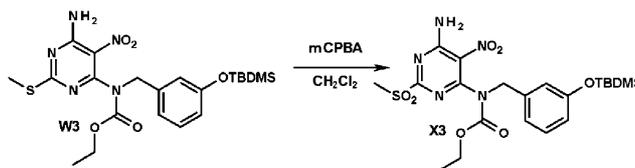
V2 (1,4 г, 4,8 ммоль), U3 (1,44 г, 4,8 ммоль), K₂CO₃ (1,65 г, 12 ммоль) и NaI (0,72 г, 4,8 ммоль) в ацетоне (60 мл) перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Раствор фильтровали, и фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 80 г, Merck, подвижная фаза гептан/CH₂Cl₂ 85/15), с получением промежуточного соединения V3 (2,3 г, 94% выход).



Синтез промежуточного соединения W3.

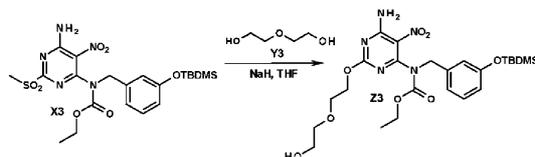
V3 (2,3 г, 4,5 ммоль) перемешивали в NH₃ (30% в воде) (40 мл) и THF (40 мл) при к.т. в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме и остаток сушили азеотропным выпариванием EtOH (дважды). Не-

очищенный продукт очищали препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 40 г, Merck, подвижная фаза гептан/АсОEt 85/15), с получением промежуточного соединения W3 (1,25 г, 56% выход).



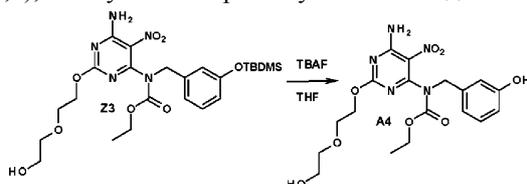
Синтез промежуточного соединения X3.

Добавляли 3-хлорпероксибензойную кислоту (2,04 г, 8,2 ммоль) к раствору W3 (1,3 г, 3,3 ммоль) в CH_2Cl_2 (70 мл) при к.т. Смесь перемешивали при к.т. в течение 20 ч. К смеси добавляли водный раствор $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (5 экв.). Два слоя разделяли, и водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (дважды). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , сушили над MgSO_4 , фильтровали и удаляли растворитель при пониженном давлении. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.



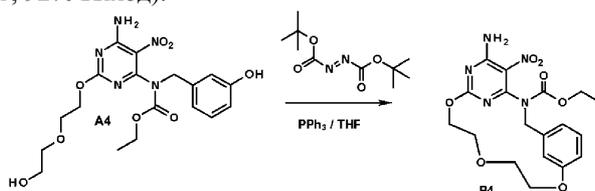
Синтез промежуточного соединения Z3.

При 0°C в токе N_2 добавляли NaH (457 мг, 11,4 ммоль) к раствору Y3 (2,1 мл, 22,8 ммоль) в THF (100 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин при к.т., затем добавляли X3 (2 г, 3,8 ммоль) к раствору в 20 мл THF при 0°C . Смесь перемешивали при 5°C в течение 15 мин. Добавляли лед и смесь экстрагировали EtOAc. Неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 80 г) в $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ (98/2/0,1), с получением промежуточного соединения Z3 (1 г, 48% выход).



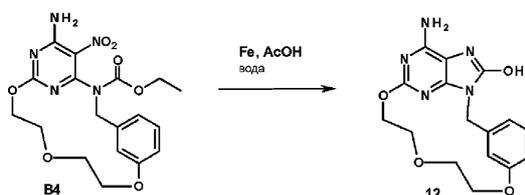
Синтез промежуточного соединения A4.

Тетрабутиламмонийфторид (0,653 мл, 0,65 ммоль) каплями добавляли к раствору Z3 (0,3 г, 0,544 ммоль) в THF (10 мл) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc и выливали в воду. Органический слой разделяли, промывали насыщенным раствором соли, сушили над MgSO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали, с получением промежуточного соединения A4 (220 мг, 92% выход).



Синтез промежуточного соединения B4.

При к.т. в токе N_2 раствор ди-трет-бутилазодикарбоксилата (0,72 мл, 3,2 ммоль) в THF (10 мл) медленно каплями добавляли к смеси A4 (0,7 г, 1,6 ммоль) и PPh_3 (0,84 г, 3,2 ммоль) в THF (120 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 12 ч. Реакционную смесь выливали в воду со льдом и добавляли EtOAc. Смесь ошелачивали водным 10% раствором NaHCO_3 , затем органический слой отделяли, сушили над MgSO_4 , фильтровали и растворители выпаривали досуха, с получением промежуточного соединения B4 (60 мг, 9% выход).

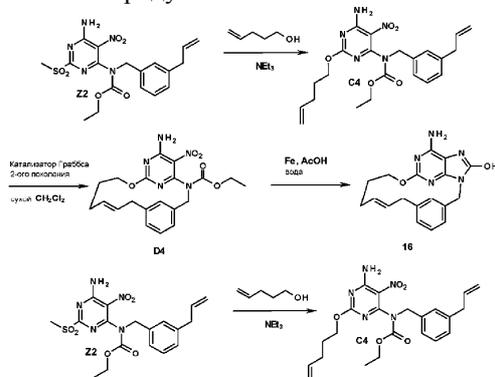


Синтез конечного соединения 12.

Порошок железа (80 г, 1,43 ммоль) добавляли к смеси B4 (60 мг, 0,143 ммоль) в AcOH (1,3 мл) и

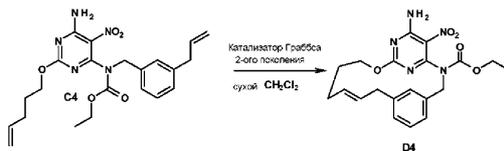
воде (0,5 мл). Смесь энергично перемешивали при к.т. в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и остаток разбавляли $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90/10 и водой. Водный слой насыщали K_2CO_3 и экстрагировали $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90/10. Органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 40 г) в $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ (90/10/0,5). Кристаллизация из смеси $\text{CH}_3\text{CN}/$ диизопропиловый эфир давала конечное соединение 12 (14 мг, 29% выход).

Общая схема получения конечных продуктов: способ 13.



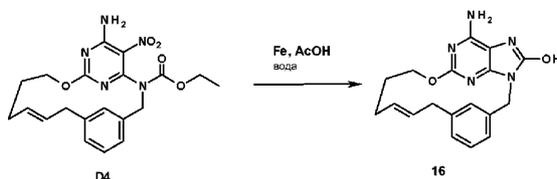
Синтез промежуточного соединения C4.

Раствор Z2 (2,12 г, 4,87 ммоль) и NEt_3 (677 мкл, 4,87 ммоль) в 4-пентен-1-оле (75 мл) перемешивали при к.т. в течение 48 ч. Растворитель удаляли в вакууме. Неочищенное соединение очищали препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 90 г, Merck, подвижная фаза, градиент: гептан/ CH_2Cl_2 от 50/50 до 0/100), с получением промежуточного соединения C4 (1,6 г, 66% выход) в виде желтого масла.



Синтез промежуточного соединения D4.

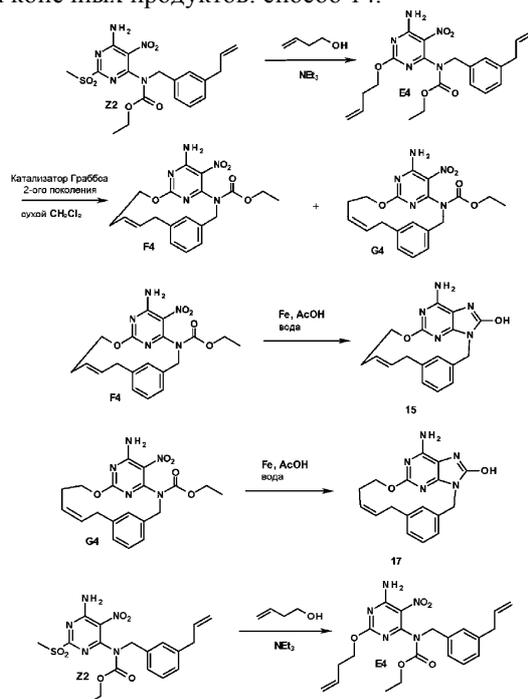
Катализатор Граббса 2-го поколения (41 мг, 48,47 ммоль) добавляли к дегазированному раствору C4 (208 мг, 0,47 ммоль) в CH_2Cl_2 (150 мл) при к.т. Раствор перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Добавляли DMT SiliaBond® (поглотитель Ru от Silicycle®) (298 мг, 0,388 ммоль), смесь перемешивали при к.т. в течение 6 ч и раствор фильтровали через целит®. Фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенное соединение очищали препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 90 г Merck, подвижная фаза, градиент: гептан/ AcOEt от 100/0 до 70/30). Фракции, содержащие ожидаемый продукт, собирали, частично выпаривали и осадок отфильтровывали, с получением 736 мг промежуточного соединения D4 (73% выход, содержащий 6% Z-изомера). 297 мг этой партии очищали препаративной ЖХ (стабильный оксид кремния 5 мкм 150×30,0 мм, подвижная фаза, градиент: гептан/ AcOEt от 85/15 до 0/100), с получением 195 мг промежуточного соединения D4 в виде белого твердого вещества (чистый E-изомер). Чистоту E-изомера проверяли аналитической хроматографией с обращенной фазой (Column Nucleodur Sphinx 150×4,6 мм, подвижная фаза: градиент от 70% MeOH, 30% HCOOH, 0,1 до 100% MeOH). Эту партию чистого E-изомера использовали на следующей стадии.



Синтез конечного соединения 16.

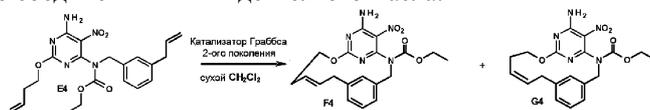
Порошок железа (158 г, 2,83 ммоль) добавляли к раствору D4 (195 мг, 0,47 ммоль) в AcOH (8 мл) и воде (741 мл). Смесь нагревали при 100°C с использованием однорежимного микроволнового устройства (Biotage Initiator EXP 60) с выходом мощности, варьирующим от 0 до 400 Вт, в течение 1 ч. Смесь фильтровали через слой целита® и промывали DMF (250 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме, и остаток растирали в $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (80:20). Осадок отфильтровывали, промывали $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (80:20). Полученное в результате желтое твердое вещество растворяли в DMF и фильтровали через слой целита®. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток растирали в $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (90:10). Осадок отфильтровывали, с получением конечного соединения 16 в виде белого твердого вещества (17 мг, 10% выход).

Общая схема получения конечных продуктов: способ 14.



Синтез промежуточного соединения E4.

Раствор Z2 (3,8 г, 5,06 ммоль) и NEt₃ (844 мкл, 6,07 ммоль) в 3-бутен-1-оле (68 мл) перемешивали при к.т. в течение 20 ч, затем перемешивали при 30°C в течение 1 ч. Растворитель удаляли в вакууме, с получением 5 г желтого масла. Неочищенный продукт очищали препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 120 г Grace, подвижная фаза, градиент: гептан/CH₂Cl₂ от 50/50 до 10/90). Фракции, содержащие ожидаемый продукт, объединяли, и растворитель удаляли в вакууме, с получением 2,2 г промежуточного соединения E4 в виде желтого масла.



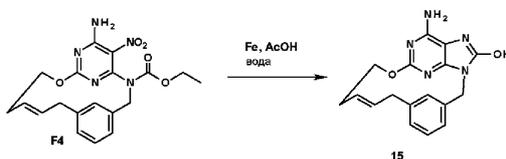
Синтез промежуточных соединений F4 и G4.

E4 (1,34 г, 3,14 ммоль) добавляли в сухой CH₂Cl₂ (1 л) и полученную в результате смесь дегазировали барбогированием N₂ через раствор в течение 30 мин. Добавляли катализатор Граббса 2-го поколения (134 мг, 0,157 ммоль) одной порцией и смесь перемешивали при к.т. в атмосфере N₂ в течение 16 ч. Добавляли DMT SiliaBond® (0,965 г, 1,25 ммоль), и смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч, и раствор фильтровали через целит®. Фильтрат выпаривали в вакууме, с получением 1,89 г коричневого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 50 г Merck, подвижная фаза, градиент: гептан/AcOEt от 100/0 до 80/20). Фракции, содержащие ожидаемый продукт, частично выпаривали (AcOEt), продукт осаждали и отфильтровывали, с получением 162 мг промежуточного соединения F4 (13% выход, E-изомер) в виде желтого твердого вещества. Другие фракции, содержащие ожидаемые продукты объединяли, и растворитель удаляли в вакууме, с получением 244 мг белого твердого вещества (смесь F4 (E-изомер) и G4 (Z-изомер)).

Параллельно выполняли ту же реакцию, исходя из 895 мг E4. Из этой реакции выделяли партию 110 мг F4 (13% выход, E-изомер). Получали вторую партию 184 мг (смесь F4 (E-изомер) и G4 (Z-изомер)).

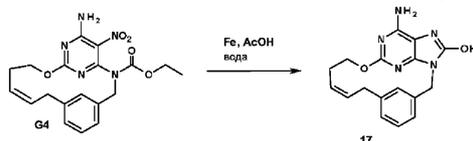
Две партии, содержащие смесь E- и Z-изомеров, объединяли (42 8 мг) и очищали препаративной ЖХ (стабильный оксид кремния 5 мкм 150×30,0 мм, подвижная фаза, градиент: CH₂Cl₂/MeOH от 100/0 до 98/2), с получением 175 мг F4 (14% выход, E-изомер) в виде желтого твердого вещества и 130 мг G4 (10% выход, Z-изомер) в виде белого твердого вещества.

Всего получали 447 мг промежуточного соединения F4 (E-изомер) и 130 мг промежуточного соединения G4 (Z-изомер).



Синтез конечного соединения 15.

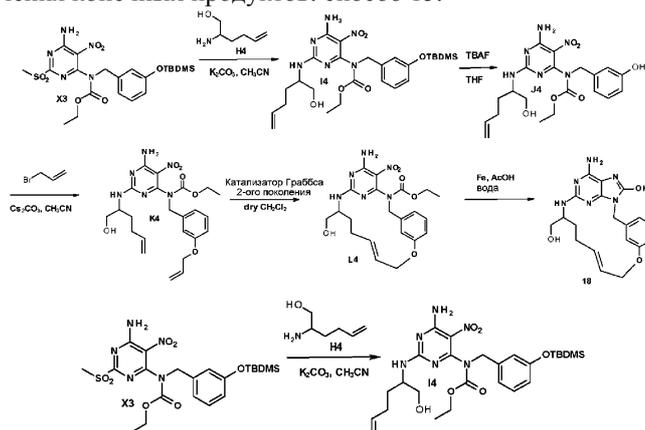
Железо (93 мг, 1,67 ммоль) добавляли к раствору F4 (111 мг, 0,278 ммоль) в уксусной кислоте (5 мл) и дистиллированной воде (330 мкл). Смесь нагревали при 100°C с использованием однорежимного микроволнового устройства (Biotage Initiator EXP 60) с выходом мощности, варьирующим от 0 до 400 Вт, в течение 1 ч. Смесь концентрировали в вакууме и растирали в AcOH/H₂O (50:50). Осадок отфильтровывали, с получением серого твердого вещества, которое растворяли в DMF и фильтровали через слой целита®. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, с получением бело-коричневого твердого вещества. Это твердое вещество растирали в AcOH/H₂O (50:50); осадок отфильтровывали, с получением 40 мг конечного соединения 15 (45% выход) в виде белого твердого вещества.



Синтез конечного соединения 17.

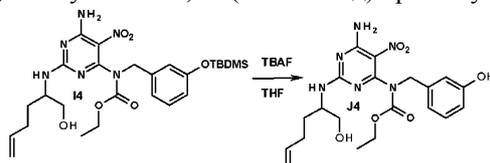
Железо (109 мг, 1,95 ммоль) добавляли к раствору G4 (130 мг, 0,325 ммоль) в уксусной кислоте (6 мл) и дистиллированной воде (390 мкл). Смесь нагревали при 100°C с использованием однорежимного микроволнового устройства (Biotage Initiator EXP 60) с выходом мощности, варьирующим от 0 до 400 Вт, в течение 1 ч 30 мин. Смесь концентрировали в вакууме и растирали в растворе AcOH/H₂O (50:50). Осадок отфильтровывали, с получением серого твердого вещества, которое растирали в AcOH/H₂O (50:50); осадок отфильтровывали и растворяли в DMF. Смесь фильтровали через слой целита® и фильтрат концентрировали в вакууме, с получением белого твердого вещества. Это твердое вещество растирали в холодном растворе AcOH/H₂O (50:50); осадок отфильтровывали, с получением 18 мг конечного соединения 17 (17% выход) в виде белого твердого вещества.

Общая схема получения конечных продуктов: способ 15.



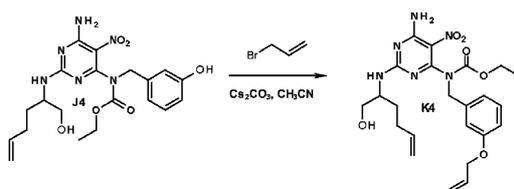
Синтез промежуточного соединения 14.

Смесь X3 (4 г, 7,61 ммоль), H4 (1,1 г, 9,13 ммоль) и K₂CO₃ (1,3 г, 9,13 ммоль) в CH₃CN (120 мл) перемешивали при 80°C в течение 1,5 ч. Добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc (дважды). Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (15-40 мкм; 120 г) в CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 98/2/0,1, с получением 2,7 г (63% выход) промежуточного соединения I4.



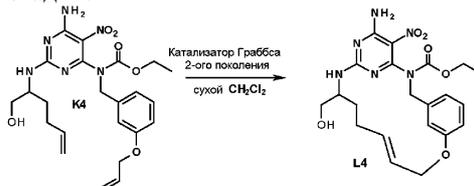
Синтез промежуточного соединения J4.

Тетрабутиламмонийфторид (5,6 мл, 5,56 ммоль) каплями добавляли к раствору I4 (2,6 г, 4,64 ммоль) в THF (125 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc и выливали в воду. Органический слой промывали насыщенным раствором соли, сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 80 г Grace, подвижная фаза: CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 96/4/0,1), с получением 1,82 г промежуточного соединения J4. Неочищенное соединение использовали на следующей стадии.



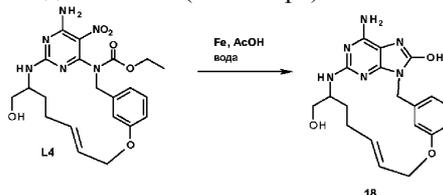
Синтез промежуточного соединения K4.

Смесь J4 (1,82 г, 4,08 ммоль), Cs₂CO₃ (1,47 г, 4,49 ммоль), аллилбромид (0,39 мл, 4,49 ммоль) в CH₃CN (60 мл) перемешивали при к.т. в течение 5 мин, и затем при 50°C в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в воду со льдом и добавляли EtOAc. Смесь ошелащивали водным раствором NaHCO₃ 10% в воде. Органический слой разделяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и растворители выпаривали досуха, с получением 1,94 г промежуточного соединения K4. Неочищенное соединение использовали непосредственно на следующей стадии.



Синтез промежуточного соединения L4.

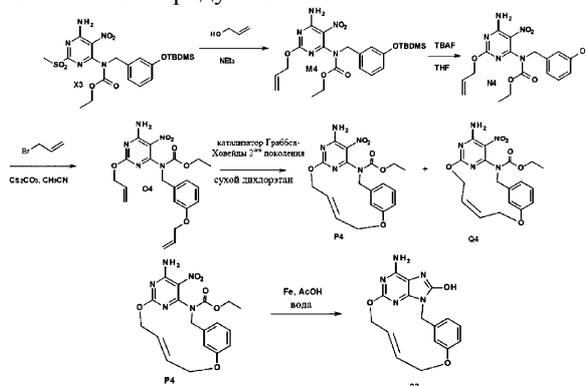
Добавляли катализатор Граббса 2-го поколения (100 мг, 0,117 ммоль) к дегазированному раствору K4 (570 мг, 1,17 ммоль) в CH₂Cl₂ (225 мл) при к.т. Раствор перемешивали при к.т. в течение 36 ч. DMT SiliaBond® (1,8 г) добавляли в реакционную смесь, которую перемешивали при к.т. 18 ч. Смесь фильтровали через слой целита®. Целит® промывали CH₂Cl₂. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Выполняли очистку флэш-хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 40 г, CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 97,5/2,5/0,1). Чистые фракции собирали и выпаривали досуха. Сухое твердое вещество снова очищали ахиральной SFC (AMINO 6 мкм 150×21,2 мм), подвижная фаза (80% CO₂, 20% MeOH), с получением 182 мг (34% выход) промежуточного соединения L4 (Е-изомера).

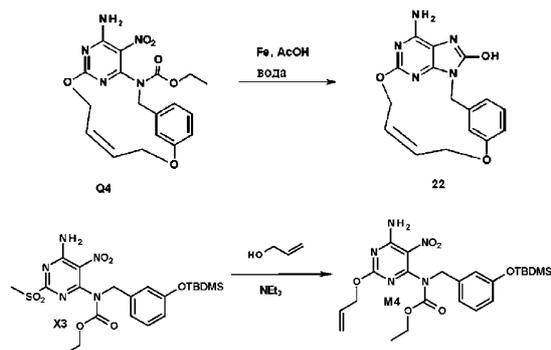


Синтез конечного соединения 18.

Железо (200 мг, 3,58 ммоль) добавляли к смеси L4 (182 мг, 0,40 ммоль) в уксусной кислоте (4,3 мл) и дистиллированной воде (0,85 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 12 ч. Добавляли 6,5 мл уксусной кислоты и смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч, и затем при 80°C в течение 2 ч. Неочищенный продукт очищали обратной фазой (X-Bridge-C18 5 мкм 30×150 мм), подвижная фаза (градиент от 90% муравьиной кислоты 0,1%, 10% CH₃CN до 0% муравьиной кислоты 0,1%, 100% CH₃CN), с получением 44 мг (29% выход) конечного соединения 18.

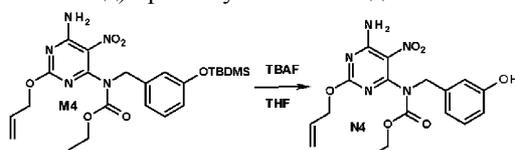
Общая схема получения конечных продуктов: способ 16.





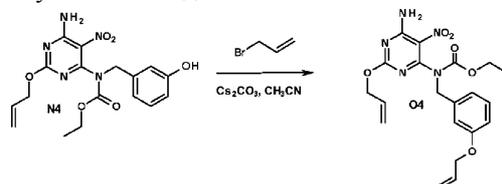
Синтез промежуточного соединения M4.

Раствор X3 (1,4 г, 2,66 ммоль) и NEt₃ (0,44 мл, 0,46 ммоль) в алиловом спирте (14 мл) перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Добавляли CH₂Cl₂ и H₂O и смесь декантировали. Органический слой сушили над MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 80 г, Merck, подвижная фаза гептан/АсОEt 85/15), с получением 500 мг (37% выход) промежуточного соединения M4.



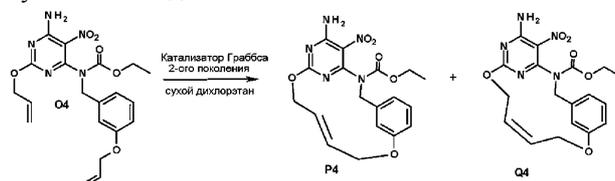
Синтез промежуточного соединения N4.

Тетрабутиламмонийфторид (4,5 мл, 4,5 ммоль) каплями добавляли к 4 М раствору (1,9 г, 3,77 ммоль) в THF (90 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и выливали в воду. Органический слой промывали насыщенным раствором соли и сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 40 г, Merck, подвижная фаза гептан/АсОEt 70/30), с получением 900 мг (61% выход) промежуточного соединения N4.



Синтез промежуточного соединения O4.

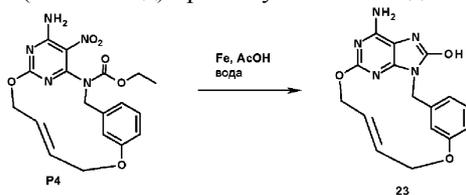
Смесь N4 (2,5 г, 6,42 ммоль), Cs₂CO₃ (3,14 г, 9,63 ммоль), аллилбромид (0,83 мл, 9,63 ммоль) в CH₃CN (100 мл) перемешивали при 70°C в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в воду со льдом и добавляли EtOAc. Смесь ошелачивали водным насыщенным раствором NaHCO₃. Затем органический слой отделяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и растворители выпаривали досуха. Неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 80 г) в гептане/АсОEt 80/20, с получением 1,47 г (53% выход) промежуточного соединения O4.



Синтез промежуточных соединений P4 и Q4.

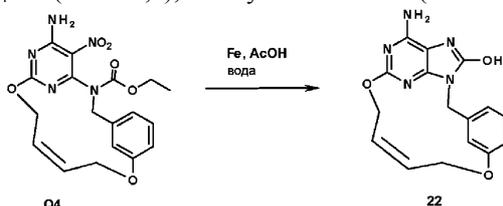
Раствор O4 (400 мг, 0,93 моль) и 1 М раствор хлорциклогексилборана в гексане (186 мкл, 0,19 ммоль) в сухом дихлорэтане (220 мл) перемешивали при 80°C и в атмосфере N₂ в течение 1 ч. Добавляли 0,033 экв. катализатора Граббса-Ховейды 2-го поколения (20 мг, 0,031 ммоль) и смесь перемешивали в закупоренной пробирке при 120°C в течение 1 ч. Затем пробирку открывали, добавляли 0,033 экв. катализатора Граббса-Ховейды 2-го поколения (20 мг, 0,031 ммоль) и смесь перемешивали в закупоренной пробирке при 120°C в течение 1 ч. Затем пробирку открывали, добавляли 0,033 экв. катализатора Граббса-Ховейды 2-го поколения (20 мг, 0,031 ммоль) и смесь перемешивали в закупоренной пробирке при 120°C в течение 2 ч. DMT SiliaBond® (1,43 г, 0,745 ммоль) добавляли в смесь, которую перемешивали при к.т. в течение 12 ч. Смесь фильтровали через слой целита® и концентрировали при пониженном

давлении. Неочищенный продукт очищали сначала препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 40 г, Merck, подвижная фаза гептан/АсОEt 80/20), и затем ахиральной SFC (Amino 6 мкм 150×21,2 мм), подвижная фаза (83% CO₂, 17% MeOH), с получением 55 мг (15%) промежуточного соединения P4 (E-изомер) и 80 мг (21% выход) промежуточного соединения Q4 (Z-изомер).



Синтез конечного соединения 23.

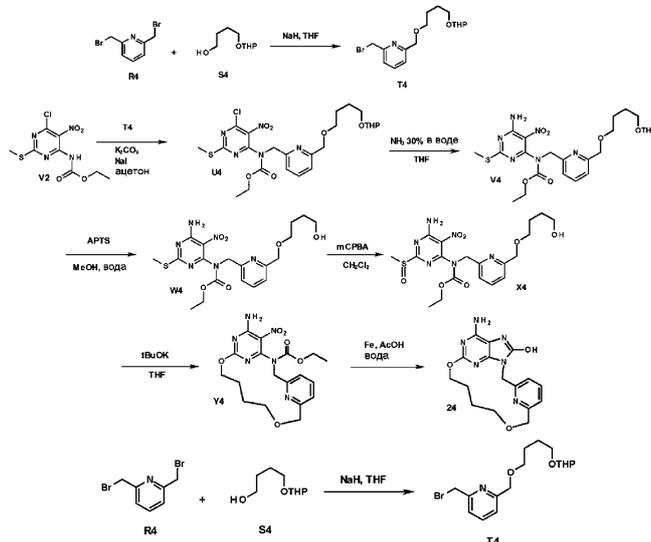
Железо (264 мг, 4,73 ммоль) добавляли к смеси P4 (190 мг, 0,47 ммоль) в уксусной кислоте (10 мл) и дистиллированной воде (2 мл). Смесь энергично перемешивали при 50°C в течение 5 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток разбавляли CH₂Cl₂/MeOH 90/10 и водой. Смесь насыщали K₂CO₃, экстрагировали CH₂Cl₂/MeOH 90/10. Органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 40 г) в CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH (90/10/0,5), с получением 40 мг (26% выход) конечного соединения 23.



Синтез конечного соединения 22.

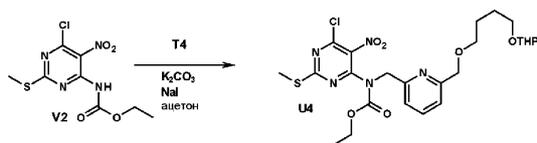
Железо (334 мг, 5,98 ммоль) добавляли к смеси Q4 (240 мг, 0,6 ммоль) в уксусной кислоте (12 мл) и воде (2,5 мл). Смесь энергично перемешивали при 50°C в течение 5 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и остаток разбавляли CH₂Cl₂/MeOH 90/10 и водой. Смесь насыщали K₂CO₃, экстрагировали CH₂Cl₂/MeOH 90/10. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 40 г) в CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH (90/10/0,5), с получением 70 мг (36% выход) конечного соединения 22.

Общая схема получения конечных продуктов: способ 17.



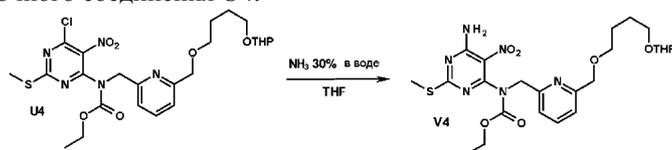
Синтез промежуточного соединения T4.

При 0°C NaN (695 мг, 17,36 ммоль) порциями добавляли к S4 (1,52 г, 8,68 ммоль) в THF (70 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, и затем каплями добавляли при 0°C к R4 (4,6 г, 17,36 ммоль) в THF (45 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Добавляли очень небольшое количество льда и ожидаемое соединение экстрагировали AcOEt. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 220 г) в смеси гептан/АсОEt 80/20-60/40, с получением 1,44 г (23% выход) промежуточного соединения T4.



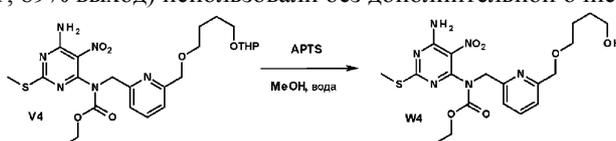
Синтез промежуточного соединения U4.

Смесь V2 (1 г, 3,42 ммоль), T4 (1,35 г, 3,76 ммоль), K_2CO_3 (1,18 г, 8,54 ммоль) и NaI (512 мг, 3,42 ммоль) в ацетоне (25 мл) перемешивали при к.т. в течение ночи. Осадок отфильтровывали, промывали ацетоном, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем (15-41 мкм; 40 г) в гептане/АсОEt 80/20, с получением 1,4 г (72% выход) промежуточного соединения U4.



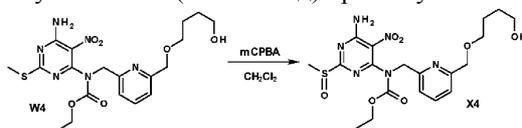
Синтез промежуточного соединения V4.

U4 (1,5 г, 2,63 ммоль) перемешивали в NH_3 30% в воде (30 мл) и THF (30 мл) при к.т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме, и остаток сушили азеотропной дистиляцией с EtOH (дважды). Неочищенный продукт (1,3 г, 89% выход) использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.



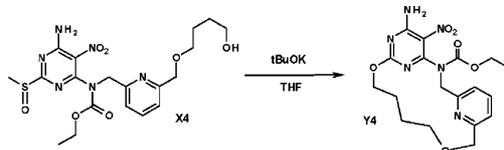
Синтез промежуточного соединения W4.

При к.т. пара-толуолсульфоновой кислоты моногидрат (81 мг, 0,47 ммоль) добавляли к смеси V4 (2,60 г, 4,72 ммоль) в MeOH (26 мл) и воде (2,60 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, и затем при 60°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и ощелачивали с помощью K_2CO_3 10% в воде. Органический слой отделяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении, с получением 2 г (90% выход) промежуточного соединения W4.



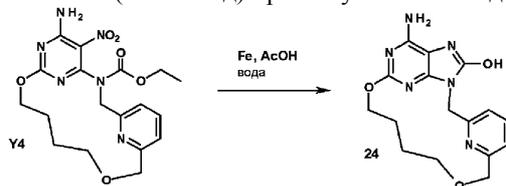
Синтез промежуточного соединения X4.

Мета-хлорпероксибензойную кислоту (951 мг, 3,86 ммоль) в CH_2Cl_2 (40 мл) каплями добавляли к раствору W4 (1,80 г, 3,86 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) при к.т. Смесь перемешивали при к.т. в течение 6 ч. К смеси добавляли водный раствор $Na_2S_2O_3$ (2 экв.). Два слоя разделяли, и водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (дважды). Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и удаляли растворитель при пониженном давлении. Выполняли очистку флэш-хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 80 г, CH_2Cl_2/CH_3OH : 95/5. Чистые фракции собирали и выпаривали досуха, с получением 1,4 г (75% выход) промежуточного соединения X4.



Синтез промежуточного соединения Y4.

При 0°C в токе N_2 tBuOK (577 мг, 5,14 ммоль) добавляли к смеси X4 (1,24 г, 2,57 ммоль) в THF (418 мл). Смесь перемешивали при 8 0°C в течение ночи. Добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель выпаривали. Выполняли очистку флэш-хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 50 г, CH_2Cl_2/CH_3OH 98/2). Чистые фракции собирали и выпаривали досуха, с получением 85 мг (7% выход) промежуточного соединения Y4.

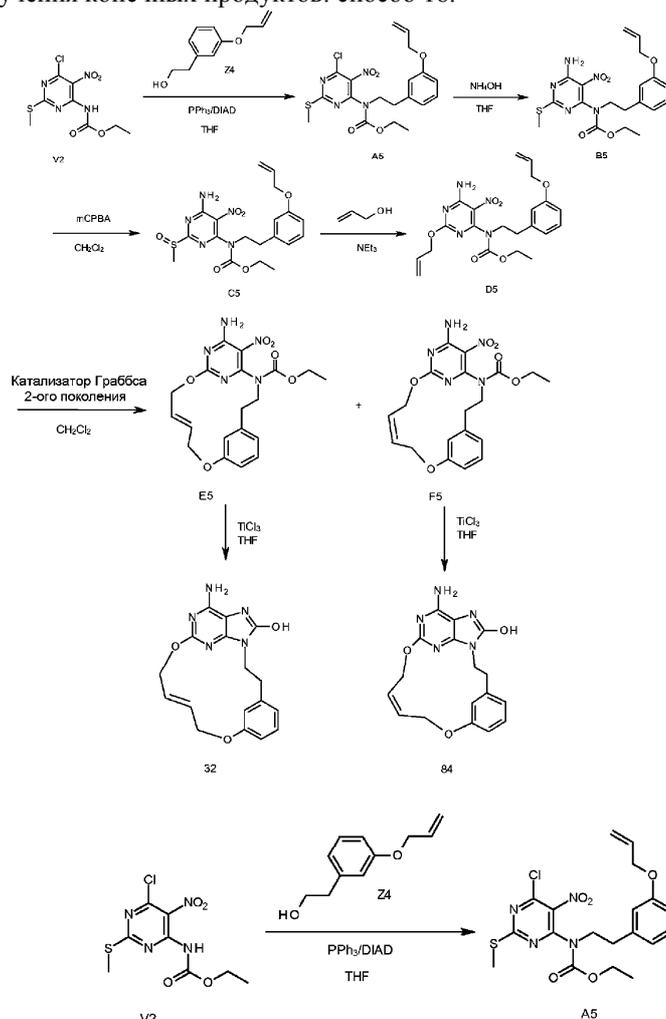


Синтез конечного соединения 24.

Железо (68 мг, 1,22 ммоль) добавляли к смеси Y4 (85 мг, 0,21 ммоль) в уксусной кислоте (2,2 мл) и воде (0,24 мл). Смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Смесь фильтровали, промывали AcOH, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение помещали в DMF и добавляли 2 г SiO₂ 63-200 мкм. Полученную в результате суспензию выпаривали досуха и помещали в верхнюю часть 25 г картриджа для очистки.

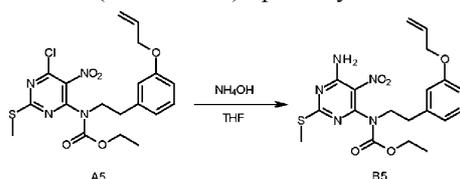
Выполняли очистку флэш-хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 25 г, CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH: 95/5/0,5). Чистые фракции собирали и выпаривали досуха, с получением 31 мг. Соединение отверждали из CH₃CN, осадок отфильтровывали и сушили, с получением 22 мг (32% выход) конечного соединения 24.

Общая схема получения конечных продуктов: способ 18.



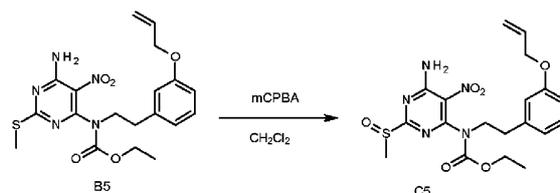
Синтез промежуточного соединения A5.

При 0°C диизопропилазодикарбоксилат (20,4 мл; 102,5 ммоль) каплями добавляли к смеси V2 (20 г; 68,33 ммоль), Z4 (12,2 г; 68,33 ммоль) и PPh₃ (27 г; 102,5 ммоль) в THF (500 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 12 ч. Добавляли EtOAc и воду. Слои декантировали. Органический слой промывали водой, сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали. Неочищенное соединение очищали флэш-хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 330 г, CH₂Cl₂/гептан 70/30). Чистые фракции собирали и выпаривали досуха, с получением 12 г (39% выход) промежуточного соединения A5.



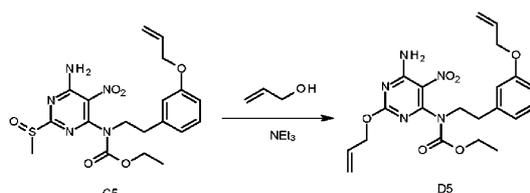
Синтез промежуточного соединения B5.

Смесь A5 (5,4 г; 11,92 ммоль) в NH₃ 30% в воде (100 мл) и THF (100 мл) перемешивали при к.т. в течение 1,3 ч. Смесь концентрировали. Остаток помещали в толуол и концентрировали (процесс повторяли дважды), с получением 5,15 г промежуточного соединения B5.



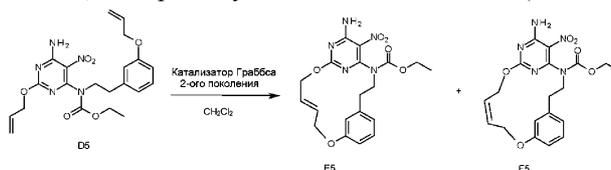
Синтез промежуточного соединения C5.

При 0°C 3-хлорпербензойную кислоту (2,93 г; 11,86 ммоль) в CH₂Cl₂ (20 мл) добавляли к смеси B5 (5,14 г; 11,86 ммоль) в CH₂Cl₂ (100 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. К смеси добавляли водный раствор Na₂S₂O₃ (2 экв.). Разделяли 2 слоя и водный слой экстрагировали CH₂Cl₂ (дважды). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении, с получением 6,7 г промежуточного соединения C5 (содержащего сульфоновый аналог), которое использовали непосредственно на следующей стадии.



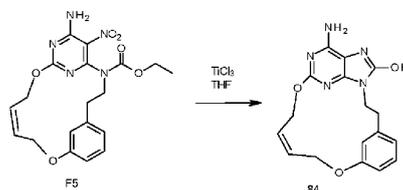
Синтез промежуточного соединения D5.

Смесь C5 (5,6 г; 12,46 ммоль), NEt₃ (2,6 мл; 18,69 ммоль) в аллиловом спирте (47,6 мл) перемешивали при 100°C в течение 30 мин. Смесь концентрировали и неочищенное соединение очищали флэш-хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 330 г, гептан/АсОEt 80/20). Чистые фракции собирали и выпаривали досуха, с получением 3,45 г промежуточного соединения D5 (62% выход).



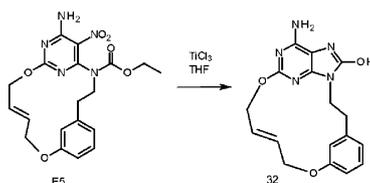
Синтез промежуточных соединений E5 и F5.

Эксперимент выполняли с 4 партиями по 2 г D5. Добавляли катализатор Граббса 2-го поколения (1,54 г; 1,80 ммоль) 3 раза (3×514 мг) (при t=0, t=12 ч, t=24 ч) к смеси D5 (8 г; 18,04 ммоль) в сверхсухом CH₂Cl₂ (3470 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 36 ч. Добавляли DMT SiliaBond® (24 г; 14,43 ммоль), затем смесь перемешивали 24 ч при к.т. Твердое вещество отфильтровывали и растворитель выпаривали, с получением 8,2 г. Выполняли очистку флэш-хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 330 г, CH₂Cl₂/MeOH 99, 5/0,5). Чистые фракции собирали и выпаривали досуха, с получением 4,55 г смеси E5 и F5 после фильтрации и сушки твердого вещества в смеси CH₂Cl₂/диизопропиловый эфир. Два изомера разделяли ахиральной SFC (стационарная фаза: Chiralpak IA 5 мкм 250×20 мм), подвижная фаза: 70% CO₂, 30% MeOH, с получением 4,07 г промежуточного соединения E5 (E-изомера, 54% выход) и 187 мг промежуточного соединения F5 (Z-изомера, 2,5% выход).



Синтез конечного соединения 84.

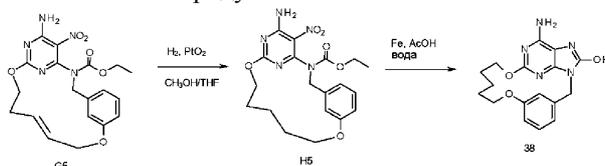
При к.т. TiCl₃ (5,5 мл; 6,45 ммоль) каплями добавляли к смеси F5 (134 мг; 0,32 ммоль) в THF (20 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. При 0°C смесь ощелачивали порошком K₂CO₃. Полученную в результате мутную смесь фильтровали через слой целита® и целит® промывали раствором АсОEt/CH₃ОН 8/2. Фильтрат сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали, с получением 182 мг неочищенного соединения. Добавляли MeOH, появляющееся твердое вещество фильтровали и сушили в вакууме при 90°C до 66 мг конечного соединения 84 (60% выход).



Синтез конечного соединения 32.

При к.т. TiCl_3 (60 мл; 69,811 ммоль) каплями добавляли к смеси E5 (1,45 г; 3,49 ммоль) в THF (130 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. При 0°C смесь ошелачивали порошком K_2CO_3 . Полученную в результате мутную смесь фильтровали через слой целита® и целит® промывали раствором $\text{AcOEt}/\text{CH}_3\text{OH}$ 8/2. Фильтрат частично выпаривали, с получением 1,1 г неочищенного соединения после фильтрации белого твердого вещества и сушили в вакууме. Неочищенное соединение очищали препаративной ЖХ (стационарная фаза: сухая загрузка 220 г+10 г 15-40 мкм Grace), подвижная фаза: 0,5% NH_4OH , 97% CH_2Cl_2 , 3% MeOH -0,5% NH_4OH , 90% CH_2Cl_2 , 10% MeOH), с получением 730 мг конечного соединения 32 после выпаривания растворителя и сушки в вакууме (62% выход).

Общая схема получения конечных продуктов: способ 19.



Синтез промежуточного соединения H5.

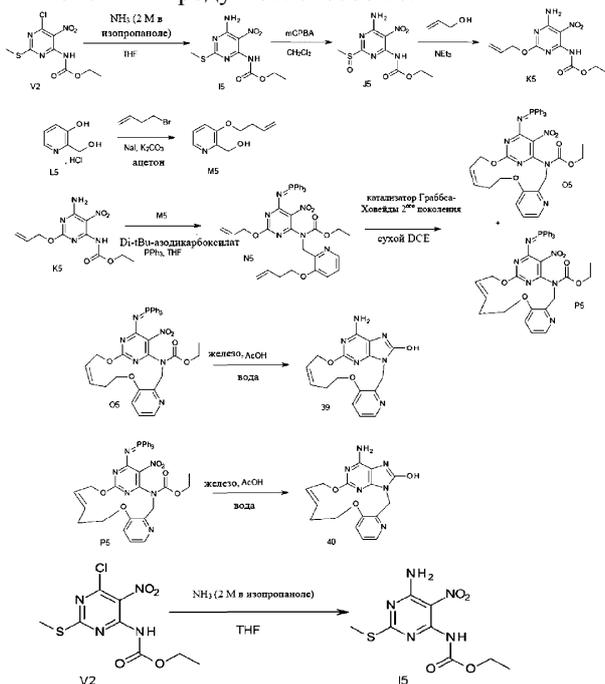
Синтезировали промежуточное соединение G5 с использованием методики, описанной для промежуточного соединения P4.

Смесь G5 (250 мг, 0,60 ммоль), PtO_2 (25 мг) в $\text{CH}_3\text{OH}/\text{THF}$ (50/50) (20 мл) гидрогенизировали при атмосферном давлении H_2 в течение 30 мин. Катализатор удаляли фильтрованием. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали препаративной ЖХ (с зернами неправильной формы 15-40 мкм 30 г, Merck), подвижная фаза (80% гептан, 20% AcOEt). Полученное в результате соединение дополнительно очищали ахиральной SFC (2-этилпиридин 6 мкм 150×30 мм), подвижная фаза (70% CO_2 , 30% CH_3OH), с получением 113 мг промежуточного соединения H5 (4 5% выход).

Синтез конечного соединения 38.

Железо (147 мг, 2,63 ммоль) добавляли к смеси H5 (110 мг, 0,26 ммоль) в уксусной кислоте (7 мл) и воде (1,5 мл). Смесь энергично перемешивали при к.т. в течение 6 ч при 50°C . Реакционную смесь концентрировали в вакууме, остаток помещали в смесь DMF/THF , фильтровали через слой целита® и выпаривали. Неочищенный продукт разбавляли смесью уксусная кислота/вода, осадок отфильтровывали, промывали CH_3OH и сушили, с получением 55 мг конечного соединения 38 (61% выход).

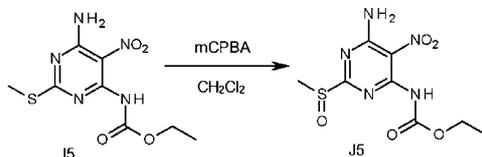
Общая схема получения конечных продуктов: способ 20.



Синтез промежуточного соединения 15.

Реакцию выполняли в 2 партиях по 15 г V2.

Протокол для одной партии 15 г NH₃ (2M в изопропанол) (51 мл; 102 ммоль) добавляли к раствору V2 (15 г; 51,2 ммоль) в THF (250 мл) при к.т. в течение 2 ч. Смешивали две партии. Суспензию концентрировали досуха. Твердое вещество растворяли в CH₂Cl₂. Органический слой промывали водой (один раз), сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении, с получением 28,5 г промежуточного соединения 15 (100% выход) в виде белого твердого вещества.



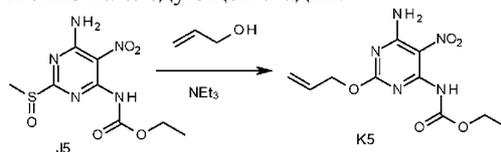
Синтез промежуточного соединения J5.

Реакцию выполняли в 2 партиях по 14 г 15.

Протокол для одной партии 14 г.

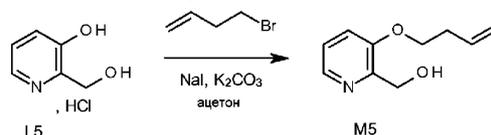
Раствор мета-хлорпербензойной кислоты (9,58 г; 40,0 ммоль) в CH₂Cl₂ (500 мл) каплями добавляли к раствору 15 (14 г; 33,3 ммоль) в CH₂Cl₂ (2 л) при к.т. Смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Раствор фильтровали, с получением 18 г фракции 1.

К фильтрату добавляли 10% водный раствор Na₂S₂O₃ и насыщенный водный раствор NaHCO₃. Слои разделяли, и органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме, с получением 14 г промежуточного соединения J5 в виде желтого твердого вещества. Неочищенное соединение использовали непосредственно на следующей стадии.



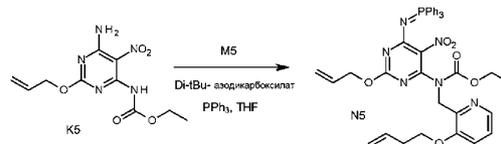
Синтез промежуточного соединения K5.

Раствор J5 (6 г; 2 0,7 ммоль) и NEt₃ (3,2 мл; 22,8 ммоль) в аллиловом спирте (12 0 мл) перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Растворитель удаляли в вакууме, с получением желтого твердого вещества. Неочищенное соединение очищали препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 120 г Gfase, подвижная фаза, градиент: CH₂Cl₂/EtOAc от 100/0 до 85/15), с получением 4 г промежуточного соединения K5 в виде бледно-желтого твердого вещества (68% выход).



Синтез промежуточного соединения M5.

В суспензию L5 (5,2 г; 32,2 ммоль) и K₂CO₃ (11,1 г; 8 0,5 ммоль) в ацетоне (250 мл) добавляли 4-бром-1-бутен (4,1 мл; 40,2 ммоль) и смесь нагревали при 60°C 16 ч. Добавляли 4-бром-1-бутен (4,1 мл; 40,2 ммоль) и NaI (0,965 г; 6,43 ммоль) и смесь нагревали при 60°C 5 дней, при этом поочередно добавляли 4-бром-1-бутен (2×4,1 мл; 80,4 ммоль), K₂CO₃ (2×2,22 г; 32,2 ммоль) и NaI (3,86 г; 25,7 ммоль) для достижения полного превращения, наблюдаемого с помощью ТСХ. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме, с получением коричневого масла. Неочищенное соединение очищали препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы 20-45 мкм, 450 г, Matrex), подвижная фаза (0,7% NH₄OH, 85% гептан, 15% iPrOH), с получением 3,6 г промежуточного соединения M5 в виде оранжевого масла (62% выход).



Синтез промежуточного соединения N5.

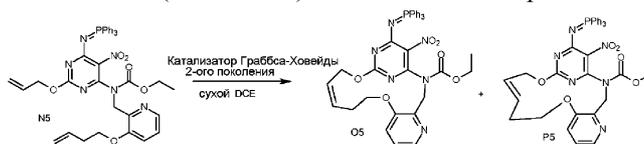
Реакцию выполняли в 3 партиях.

Типичная методика для одной партии.

В азоте раствор K5 (667 мг; 2,35 ммоль), M5 (633 мг; 3,53 ммоль), PPh₃ (92 6 мг; 3,53 ммоль) и ди-трет-бутилазодикарбоксилат (813 мг; 3,53 ммоль) в сухом THF (20 мл) нагревали при 130°C с использованием однорежимного микроволнового устройства (Biotage Initiator EXP 60) с выходом мощности, варьирующим от 0 до 4 00 Вт, в течение 1 ч.

Объединяли 3 партии и выпаривали в вакууме, с получением 9,8 г коричневого масла. Неочищен-

ное соединение очищали препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы 20-45 мкм 450 г, Matrex), подвижная фаза (градиент от 60% гептана, 40% AcOEt до 50% гептана, 50% AcOEt), с получением 1,1 г промежуточного соединения N5 (22% выход) в виде желтого твердого вещества.

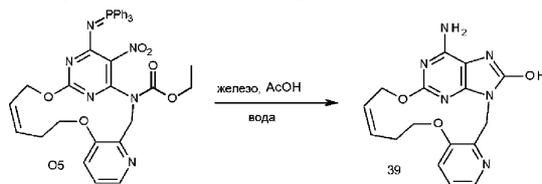


Синтез промежуточных соединений O5 и P5.

Раствор N5 (950 мг; 1,35 ммоль) и хлордициклогексилборана (1 М в гексане) (270 мкл; 270 мкмоль) в сухом дихлорэтане (452 мл) перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Добавляли катализатор Граббса-Ховейды 2-го поколения (35 мг; 56,2 мкмоль) и смесь перемешивали при 120°C в течение 1 ч, затем снова добавляли катализатор (35 мг; 56,2 мкмоль). Смесь перемешивали при 120°C в течение 24 ч. Снова добавляли катализатор Граббса-Ховейды 2-го поколения (57 мг; 90,9 мкмоль) и смесь перемешивали при 120°C в течение 6 ч. Добавляли DMT SiliaBond® (3,11 г; 1,62 ммоль), и смесь перемешивали при к.т. в течение 24 ч, затем отфильтровывали темное твердое вещество, и фильтрат выпаривали в вакууме. Неочищенное соединение очищали препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, Merck, 90 г; подвижная фаза, градиент: гептан/iPrOH от 90/10 до 65/35), с получением 0,12 г промежуточного соединения O5 (13% выход), 0,47 г смеси промежуточных соединений O5 и P5 (52% выход) и 28 мг промежуточного соединения P5 (3% выход).

Смесь промежуточных соединений O5 и P5 дополнительно очищали препаративной ЖХ (стабильный оксид кремния 5 мкм 150×30,0 мм, подвижная фаза, градиент: гептан/AcOEt от 85/15 до 0/100), с получением 120 мг промежуточного соединения O5 и 224 мг промежуточного соединения P5.

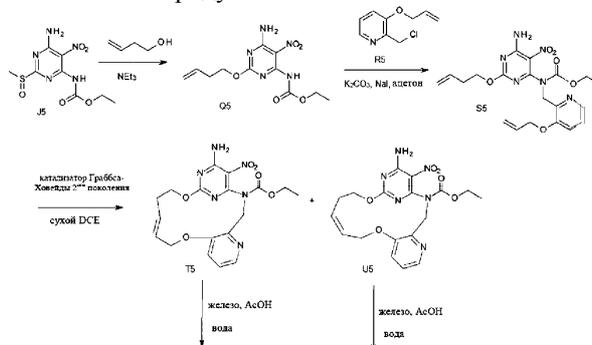
Общий выход: 54% (E-изомера O5: 28%, Z-изомера P5: 26%).

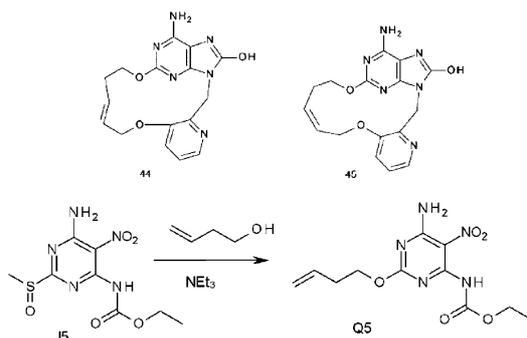


Синтез конечного соединения 39.

Смесь O5 (240 мг; 0,355 ммоль) и железа (119 мг; 2,13 ммоль) в уксусной кислоте (4,3 мл) и воде (0,4 мл) нагревали при 100°C с использованием однорежимного микроволнового устройства (Biotage Initiator EXP 60) с выходом мощности, варьирующим от 0 до 400 Вт, в течение 1 ч. Растворитель удаляли в вакууме и остаток помещали в DMF. Смесь фильтровали через целит® и фильтрат выпаривали в вакууме, с получением фракции 1. Имидазол SiliaBond® (поглотитель Fe от Silicycle®) (3,67 г; 4,25 ммоль) добавляли к фракции 1 в DMF (50 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч, фильтровали через целит® и фильтрат выпаривали в вакууме, с получением 100 мг фракции 2. Фракцию 2 очищали препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 25 г, Merck, сухая загрузка, подвижная фаза, градиент: CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ водн. от 95/5/0,5 до 85/15/1,5), с получением 9 мг конечного соединения 39 в виде белого твердого вещества (7% выход).

Общая схема получения конечных продуктов: способ 21.



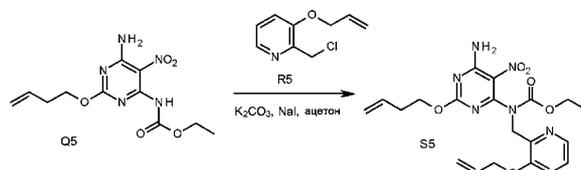


Синтез промежуточного соединения Q5.

Реакцию выполняли в 3 партиях по 20 г промежуточного соединения J5.

Протокол для одной партии 20 г.

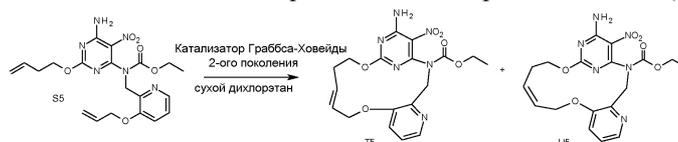
Раствор J5 (20 г; 69,1 ммоль) и NEt_3 (11,5 мл; 83,0 ммоль) в 3-бутен-1-оле (500 мл) перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Растворитель удаляли в вакууме, с получением желтого твердого вещества. Очищали 3 объединенные реакционные смеси препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 750 г Gfase, подвижная фаза, градиент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ от 100/0 до 80/20). Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворитель удаляли в вакууме, с получением 39 г промежуточного соединения Q5 (63% выход).



Синтез промежуточного соединения S5.

Q5 (12,8 г; 43,2 ммоль), R5 (16,1 г; 77,8 ммоль), K_2CO_3 (14,9 г; 108 ммоль) и NaI (6,48 г; 43,2 ммоль) в ацетоне (690 мл) перемешивали при к.т. в течение 1 ч, и затем смесь нагревали при 75°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до к.т. и фильтровали через слой целита®. Фильтрат выпаривали в вакууме, с получением фракции 1. Фракцию 1 объединяли с другой партией (реакция с 67,46 ммоль Q5), подлежащей очистке препаративной ЖХ (2 серийная хроматография, SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 220 г, Gfase, впрыск жидкости, подвижная фаза, градиент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ от 100/0 до 50/50), с получением 1,97 г фракции 2 в виде коричневого твердого вещества и 10,7 г фракции 3 в виде коричневого твердого вещества.

Две фракции помещали в CH_2Cl_2 и растворяли в нем. Добавляли гептан и смесь частично выпаривали в вакууме, с получением бледно-коричневого осадка, который отфильтровывали, с получением 11,26 г промежуточного соединения S5 в виде грязно-белого твердого вещества (59% выход).

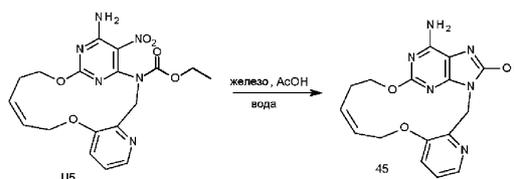


Синтез промежуточных соединений T5 и U5.

Эту реакцию выполняли в 2 партиях с использованием соответственно 2,75 и 1,51 г промежуточного соединения S5.

Типичная методика для 1 партии.

Раствор S5 (1,51 г; 3,40 ммоль) и хлордихлорогексилборана (1 М в гексане) (0,679 мл; 0,679 ммоль) в сухом дихлорэтане (908 мл), дегазированном барботированием N_2 в течение 15 мин, перемешивали при 80°C в атмосфере N_2 в течение 1 ч. Добавляли катализатор Граббса-Ховейды 2-го поколения (213 мг; 0,340 ммоль) и смесь перемешивали при 8°C в течение 1 ч. DMT SiliaBond® (4,45 г; 2,72 ммоль) добавляли и полученную в результате смесь перемешивали при к.т. в течение 20 ч. 2 партии объединяли и фильтровали через слой целита®. Фильтрат выпаривали в вакууме, с получением 4,2 г коричневого твердого вещества. Твердое вещество очищали препаративной ЖХ (SiOH с зернами правильной формы, 30 мкм, 200 г, Interchim, подвижная фаза, градиент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ от 100/0 до 25/75), с получением 2,5 г фракции 1 и 1,3 г промежуточного соединения T5 (32%, E-изомер). Фракцию 1 помещали в CH_2Cl_2 , затем добавляли гептан. CH_2Cl_2 частично выпаривали в вакууме, и полученный в результате осадок отфильтровывали и сушили в вакууме, с получением 1,52 г промежуточного соединения U5 (38% выход, Z-изомер).



Синтез конечного соединения 45.

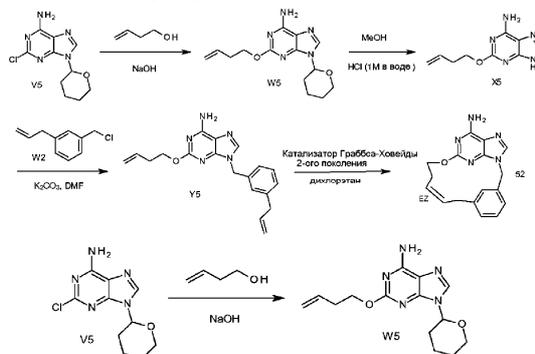
Эту реакцию выполняли в 5 партиях с использованием соответственно 0,5 г, 3 раза по 1 г и два раза по 1,45 г промежуточного соединения U5.

Приводится методика для 2 партий по 1,45 г.

В атмосфере N_2 U5 (1,45 г; 3,48 ммоль) порциями добавляли к раствору уксусной кислоты (193 мл) и воды (19 мл), нагретый при 70°C. После полного растворения одной порцией добавляли железо (1,17 г; 20,9 ммоль) и смесь перемешивали при 70°C в течение 4 ч. 2 партии объединяли, фильтровали горячими через слой целита®, и целит® промывали горячей уксусной кислотой. Полученный в результате фильтрат концентрировали, с получением коричневого остатка, который помещали в MeOH, обрабатывали ультразвуком и нагревали, с получением желтого осадка, который отфильтровывали, с получением фракции 1 в виде желтого твердого вещества. Фракцию 1 помещали в уксусную кислоту (30 мл) и обрабатывали ультразвуком до частичного растворения. Добавляли воду (700 мл) и полученную в результате смесь обрабатывали ультразвуком в течение 1 ч, охлаждали до 0°C (ледяная баня), с получением осадка, который отфильтровывали (стеклообразная фритта № 5), с получением грязно-белого твердого вещества. Твердое вещество помещали в MeOH, смешивали с 3 другими партиями (полученными с 0,5 г и 2 раза по 1 г U5). Полученную в результате смесь обрабатывали ультразвуком, нагревали и охлаждали до 0°C (ледяная баня) и полученное в результате твердое вещество отфильтровывали (стеклообразная фритта № 4), с получением 3,5 г фракции 2 в виде грязно-белого твердого вещества. Фракцию 2 смешивали с последней партией (полученной с 1 г U5), добавляли ДМСО (280 мл) и смесь нагревали при 100°C до полного растворения. Полученный в результате раствор фильтровали, и фильтрат добавляли в воду (1,7 л). Полученный в результате осадок перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Осадок отфильтровывали, с получением 4,1 г фракции 3 в виде грязно-белого твердого вещества.

Фракцию 3 помещали в EtOH и обрабатывали ультразвуком при 45°C в течение 2 ч. Полученную в результате смесь непосредственно отфильтровывали (стеклообразная фритта № 4), с получением 3,63 г фракции 4 в виде грязно-белого твердого вещества. Фракцию 4 помещали в MeOH (180 мл) и смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Смесь фильтровали горячей, с получением 3,47 г конечного соединения 45 в виде грязно-белого твердого вещества (54% выход).

Общая схема получения конечных продуктов: способ 22.

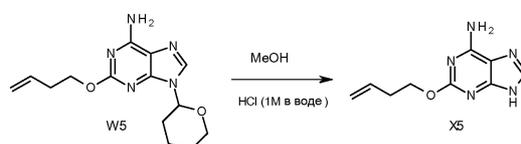


Синтез промежуточного соединения W5.

Эту реакцию выполняли в 3 партиях с использованием соответственно 0,2, 1,5 и 4 г промежуточного соединения V5.

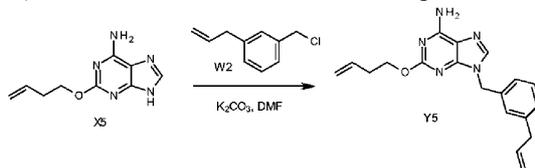
Приводится методика для партии 4 г.

V5 (4 г; 15,8 ммоль), NaOH (2,52 г; 63,1 ммоль) и 3-бутен-1-ол (100 мл) перемешивали при 90°C в течение 24 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, с получением фракции 1 в виде коричневого масла. Фракцию 1 объединяли с двумя другими партиями, с получением фракции 2. Фракцию 2 очищали препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 80 г, Grace, сухая загрузка, подвижная фаза, градиент: $CH_2Cl_2/MeOH/NH_3$ водн. от 97/3/0,03 до 80/20/2), с получением 3,88 г промежуточного соединения W5 в виде оранжевого твердого вещества (60% выход).



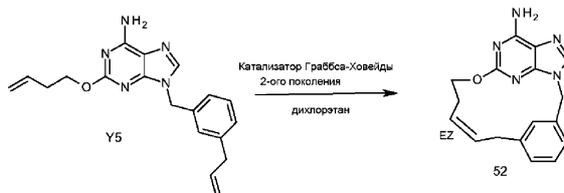
Синтез промежуточного соединения X5.

HCl (1 М в воде) (2 мл) добавляли к перемешиваемому раствору W5 (3,88 г; 13,4 ммоль) в MeOH (160 мл) при к.т. Полученную в результате смесь перемешивали при 60°C в течение 4 ч. Затем добавляли HCl (3 М в воде) (2 мл) и смесь перемешивали при 60°C в течение 64 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, полученный в результате остаток помещали в CH₂Cl₂, отфильтровывали и сушили при пониженном давлении, с получением 2,72 г промежуточного соединения X5 в виде бледно-коричневого твердого вещества (84% выход). Соединение использовали непосредственно на следующей стадии.



Синтез промежуточного соединения Y5.

W2 (2,34 г; 14,0 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору X5 (2,62 г; 12,8 ммоль) и K₂CO₃ (3,9 г; 28,1 ммоль) в DMF (40 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, и затем при 70°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т., разбавляли с помощью MeOH и фильтровали через слой целита®. Полученный в результате фильтрат концентрировали в вакууме, с получением фракции 1. Фракцию 1 очищали препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 80 г, Grase, сухая загрузка, подвижная фаза, градиент: CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ водн. от 100/0/0 до 80/20/2), с получением 4,6 г оранжевого твердого вещества. Твердое вещество очищали препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 80 г, Grase, сухая загрузка, подвижная фаза, градиент: гептан/CH₂Cl₂/MeOH от 100/0/0 до 0/90/10), с получением 3 г промежуточного соединения Y5 в виде бледно-оранжевого твердого вещества. Соединение использовали как таковое на следующей стадии реакции.



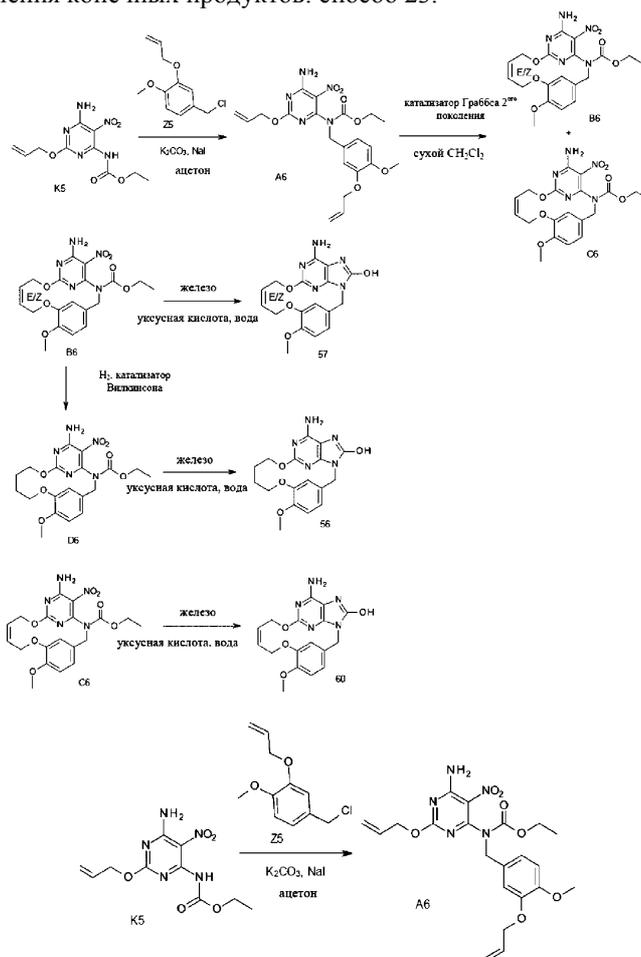
Синтез конечного соединения 52.

Реакцию выполняли в 2 партиях по 250 мг промежуточного соединения Y5.

Приводится методика для одной партии 250 г.

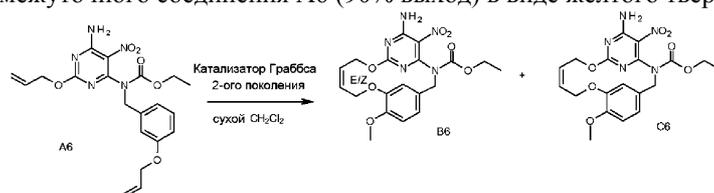
В колбе Шленка Y5 (250 мг; 0,745 ммоль) растворяли в сухом дихлорэтано (250 мл) и раствор дегазировали барботированием N₂ через раствор в течение 20 мин. Добавляли хлордициклогексилборан (1 М в гексане) (150 мкл; 150 мкмоль) и полученный в результате раствор перемешивали при 70°C в течение 1 ч. Добавляли катализатор Граббса-Ховейды 2-го поколения (23 мг; 37,3 мкмоль) и смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч. Снова добавляли катализатор (23 мг; 37,3 мкмоль) и смесь перемешивали при 120°C в течение 4 ч. Снова добавляли катализатор (9 мг; 14,9 мкмоль) и смесь перемешивали при 120°C в течение 3 ч. Добавляли DMT SiliaBond® (1,19 г; 0,716 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Две партии смешивали и фильтровали через слой целита®. Полученный в результате фильтрат концентрировали, с получением коричневого остатка. Остаток очищали препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 40 г, Merck, сухая загрузка, подвижная фаза, градиент: CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ водн. от 100/0/0 до 80/20/0,2), с получением 155 мг конечного соединения 52 в виде грязно-белого твердого вещества (смесь E/Z, 34% выход).

Общая схема получения конечных продуктов: способ 23.



Синтез промежуточного соединения А6.

K5 (3,0 г; 10,6 ммоль), Z5 (2,5 г; 11,7 ммоль), K₂CO₃ (2,93 г; 21,2 ммоль) и NaI (1,6 г; 10,6 ммоль) в ацетоне (150 мл) перемешивали при 75°C в течение 16 ч. Раствор фильтровали, и фильтрат выпаривали при пониженном давлении, с получением фракции 1. Фракцию 1 очищали препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 90 г, Merck, подвижная фаза, градиент: гептан/CH₂Cl₂/EtOAc от 100/0/0 до 0/90/10). Фракции, содержащие продукт, объединяли, и растворитель удаляли в вакууме, с получением 4,4 г промежуточного соединения А6 (90% выход) в виде желтого твердого вещества.



Синтез промежуточных соединений В6 и С6.

Реакцию выполняли в 2 партиях по 1,5 г и одной партии 1,2 г промежуточного соединения А6.

Приводится методика для одной партии 1,5 г.

A6 (1,5 г; 3,27 ммоль) добавляли в сухой CH₂Cl₂ (900 мл) и полученную в результате смесь дегазировали барботированием N₂ через раствор в течение 30 мин. Добавляли катализатор Граббса 2-го поколения (92 мг; 108 мкмоль) одной порцией и смесь перемешивали при к.т. в атмосфере N₂ в течение 2 ч. Снова добавляли катализатор (92 мг; 108 мкмоль) одной порцией и смесь перемешивали при к.т. в атмосфере N₂ в течение 16 ч. Снова добавляли катализатор (92 мг; 108 мкмоль) одной порцией и смесь перемешивали при к.т. в атмосфере N₂ в течение 48 ч. Смешивали 3 партии, добавляли DMT SiliaBond® (12 г; 7,31 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита® и фильтрат выпаривали в вакууме, с получением фракции 1 в виде коричневого твердого вещества. Фракцию 1 очищали препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 70 г, Merck, подвижная фаза, градиент: CH₂Cl₂/EtOAc от 100/0 до 80/20). Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворитель удаляли в вакууме, с получением фракции 2 и фракции 3. Фракцию 2 растворяли в горячем EtOH/ацетоне. Смеси давали охладиться до к.т. Затем осадок отфильтровывали, промывали (3 раза) 20 мл EtOH и сушили в вакууме, с получением 800 мг промежуточного соединения В6 (смесь E/Z) в

виде желтого твердого вещества.

Фракцию 3 растворяли в горячем EtOH/аcetone. Смеси давали охладиться до к.т. Затем осадок отфильтровывали, промывали (3 раза) 15 мл EtOH и сушили в вакууме, с получением 300 мг промежуточного соединения В6 (смесь E/Z) в виде желтого твердого вещества.

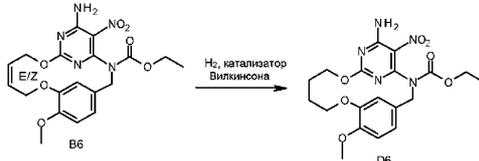
Часть промежуточного соединения В6 (100 мг) очищали ахиральной SFC (стационарная фаза: AMINO 6 мкм 150×21,2 мм, подвижная фаза: CO₂/MeOH; 75/25), с получением 78 мг промежуточного соединения С6 (Е-изомер) в виде желтого твердого вещества.



Синтез конечного соединения 57.

Смесь В6 (150 мг; 34,8 мкмоль) и железа (117 мг; 2,09 ммоль) в уксусной кислоте (10 мл) и воде (1 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Смесь фильтровали через слой целита® и фильтрат выпаривали в вакууме, с получением фракции 1.

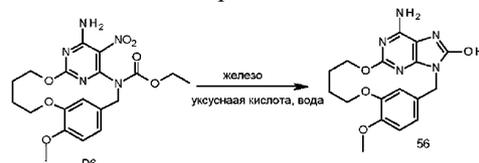
Фракцию 1 помещали в DMF. Добавляли имидазол SiliaBond® (3,6 г; 4,17 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Раствор фильтровали через слой целита®. Фильтрат выпаривали в вакууме. Остаток помещали в уксусную кислоту и воду (30:70). Осадок отфильтровывали и сушили в вакууме, с получением фракции 2. Фракцию 2 помещали в MeOH. Осадок отфильтровывали и сушили в вакууме, с получением фракции 3. Фракцию 3 фильтровали через слой силикагеля (подвижная фаза: DMF), фракции, содержащие продукт, объединяли, и растворитель удаляли в вакууме, с получением фракции 4. Фракцию 4 помещали в DMF. Добавляли имидазол SiliaBond® (3,6 г; 4,17 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Раствор фильтровали через слой целита®. Фильтрат выпаривали в вакууме, с получением фракции 5. Фракцию 5 помещали в уксусную кислоту и воду (70:30). Осадок отфильтровывали и сушили в вакууме, с получением фракции 6. Фракцию 6 очищали препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 10 г, Merck, подвижная фаза, градиент: CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ водн. от 97/3/0,1 до 80/20/3). Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворитель удаляли в вакууме, с получением 35 мг фракции 7 в виде белого твердого вещества. Фракцию 7 помещали в воду. Осадок отфильтровывали, промывали (дважды) с помощью EtOH и Et₂O, сушили в вакууме, с получением 26 мг конечного соединения 57 в виде белого твердого вещества (21% выход).



Синтез промежуточного соединения D6.

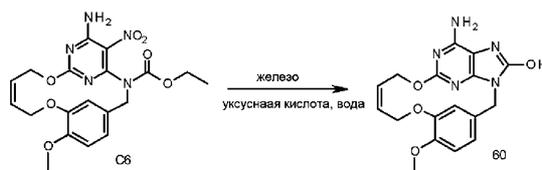
Смесь В6 (300 мг; 69,5 мкмоль), катализатора Вилкинсона (64 мг; 69,5 мкмоль) в THF/MeOH (50/50) (60 мл) гидрогенизировали под давлением 7 бар при к.т. в течение 20 ч. Смесь фильтровали через слой целита®, и фильтрат выпаривали в вакууме, с получением коричневого твердого вещества.

Неочищенное соединение очищали препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 25 г, Merck, подвижная фаза, градиент: CH₂Cl₂/EtOAc от 100/0 до 80/20). Фракции, содержащие продукт, объединяли, и растворитель удаляли в вакууме, с получением 305 мг промежуточного соединения D (количественный выход) в виде желтого твердого вещества.



Синтез конечного соединения 56.

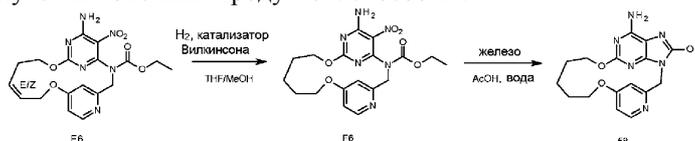
Смесь D6 (250 мг; 57,7 мкмоль) и железа (193 мг; 3,46 ммоль) в уксусной кислоте (30 мл) и воде (3 мл) перемешивали при 120°C 6 ч, затем 2 ч при 140°C. Смесь выпаривали в вакууме, с получением фракции 1. Фракцию 1 помещали в DMF и фильтровали через слой целита® и фильтрат выпаривали в вакууме, с получением фракции 2. Фракцию 2 помещали в AcOH и воду (30:70). Раствор экстрагировали CH₂Cl₂/MeOH (9:1) (дважды). Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении, с получением фракции 3. Фракцию 3 очищали препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 12 г, Gfsc, подвижная фаза, градиент: CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ водн. от 97/3/0,1 до 80/20/3). Фракции, содержащие продукт, объединяли, и растворитель удаляли в вакууме, с получением 90 мг конечного соединения 56 (44% выход) в виде белого твердого вещества.



Синтез конечного соединения 60.

Смесь С6 (70 мг; 162 мкмоль) и железа (54 мг; 974 мкмоль) в уксусной кислоте (10 мл) и воде (1 мл) перемешивали при 120°C в течение 5 мин. Смесь выпаривали в вакууме, с получением фракции 1. Фракцию 1 помещали в DMF и фильтровали через слой целита®, и фильтрат выпаривали в вакууме, с получением фракции 2. Фракцию 2 помещали в AcOH и воду (30:70). Осадок отфильтровывали, промывали (дважды) EtOH, затем Et₂O и сушили в вакууме, с получением 46 мг конечного соединения 60 (80% выход) в виде белого твердого вещества.

Общая схема получения конечных продуктов: способ 24.



Синтез промежуточного соединения E6.

Синтезировали промежуточное соединение E6 (смесь E- и Z-изомеров, 90 мг, 17% выход) с использованием методики, описанной для промежуточных соединений T5 и U5.

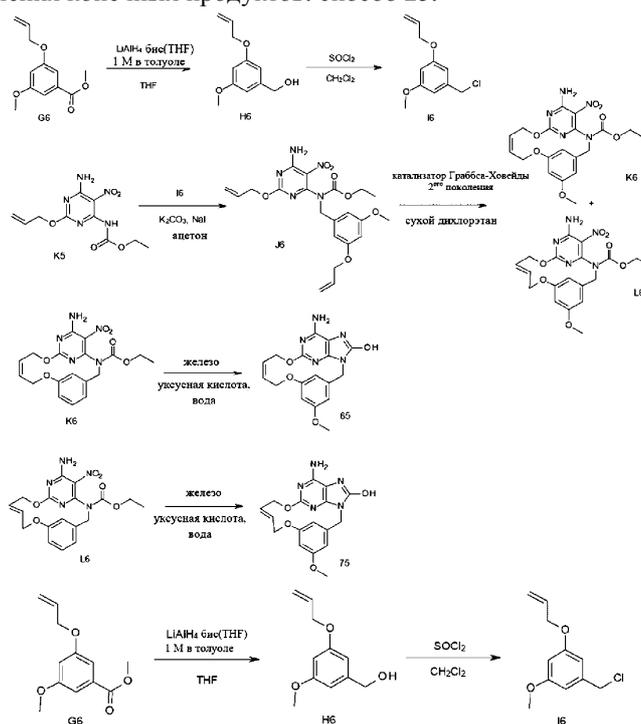
Синтез промежуточного соединения F6.

Раствор E6 (90 мг; 216 мкмоль) и катализатора Вилкинсона (20 мг; 21,6 мкмоль) в THF (7 мл) и MeOH (7 мл) дегазировали барботированием N₂ в течение 10 мин. Смесь гидрогенизировали под давлением 5 бар при к.т. в течение 16 ч. Смесь дегазировали барботированием N₂ в течение 10 мин и добавляли катализатор Вилкинсона (40 мг; 43,2 мкмоль). Смесь гидрогенизировали под давлением 10 бар при к.т. в течение 16 ч. Смесь дегазировали барботированием N₂ в течение 10 мин и добавляли катализатор Вилкинсона (20 мг; 21,6 мкмоль). Смесь гидрогенизировали под давлением 10 бар при к.т. в течение 16 ч. Смесь фильтровали через целит®, и фильтрат концентрировали в вакууме, с получением 140 мг зеленого масла. Неочищенное соединение очищали препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 4 г, Grace, подвижная фаза, градиент: CH₂Cl₂/EtOAc от 100/0 до 80/20). Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворитель удаляли в вакууме, с получением 60 мг промежуточного соединения F6 (66% выход) в виде желтого масла.

Синтез конечного соединения 58.

Смесь F6 (76 мг; 0,182 ммоль) и железа (81 мг; 1,45 ммоль) в уксусной кислоте (4,2 мл) и воде (0,21 мл) перемешивали при 80°C в течение 6 ч, затем при 100°C в течение 16 ч. Смесь фильтровали через целит®, и фильтрат выпаривали в вакууме. Неочищенное соединение очищали препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 25 г, Merck, сухая загрузка, подвижная фаза, градиент: CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ водн. от 97/3/0,3 до 85/15/1,5), с получением 21 мг конечного соединения 58 (34% выход).

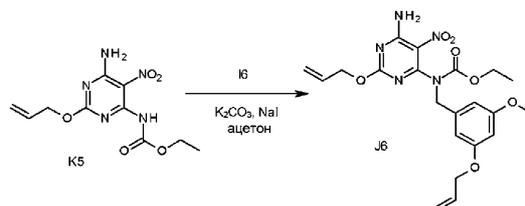
Общая схема получения конечных продуктов: способ 25.



Синтез промежуточного соединения 16.

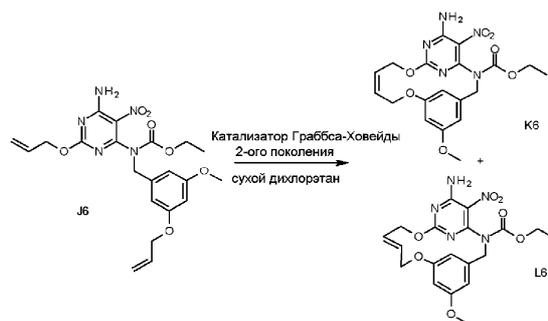
К раствору G6 (21,11 г; 95,0 ммоль) в THF (500 мл) при 0°C каплями добавляли лития-алюминия гидрид бис(THF) (1 М в толуоле) (190 ммоль; 190 мл). Раствор перемешивали в течение 1 ч 30 мин при 0°C, и затем при к.т. в течение 1 ч 30 мин. Смесь охлаждали до 0°C и гасили осторожным добавлением каплями 7,5 мл воды, затем 7,5 мл водного NaOH (5%) и в конце 15 мл воды. Через 30 мин дальнейшего перемешивания смесь фильтровали через слой целита®. Целит® промывали EtOAc, фильтрат выпаривали в вакууме, с получением 19,64 г (99% выход) промежуточного соединения H6 в виде прозрачного желтого масла.

SOCl₂ (73 мл; 1,01 моль) каплями добавляли к смеси H6 (19,6 г; 101 ммоль) в CH₂Cl₂ (450 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Растворитель выпаривали, и остаток сушили азеотропной дистилляцией с толуолом (дважды), с получением 23,6 г коричневого масла. Коричневое масло растворяли в CH₂Cl₂, промывали 2×100 мл водного NaOH 5%, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме, с получением 20,5 г коричневого масла. Неочищенный продукт очищали препаративной ЖХ (стационарная фаза: SiOH с зернами неправильной формы 20–45 мкм 450 г, Matrex), подвижная фаза: градиент от 50% гептана, 50% CH₂Cl₂ до 0% гептана, 100% CH₂Cl₂, с получением промежуточного соединения 16 (4,77 г; 22% выход) в виде желтого масла.



Синтез промежуточного соединения J6.

I6 (2,7 г; 12,7 ммоль) добавляли к раствору K5 (3 г; 10,6 ммоль), K₂CO₃ (2,93 г; 21,2 ммоль) и NaI (1,59 г; 10,6 ммоль) в ацетоне (180 мл) перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь объединяли с другой партией (из 2 00 мг K5). Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме, с получением желтого твердого вещества. Твердое вещество помещали в CH₂Cl₂. Осадок отфильтровывали и фильтрат концентрировали в вакууме, с получением 4,14 г желтого масла. Неочищенный продукт очищали препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы 15–40 мкм, 120 г, Grace, подвижная фаза, градиент: гептан/EtOAc от 100/0/ до 50/50). Фракции, содержащие продукт, объединяли, и растворитель удаляли в вакууме, с получением 3,83 г желтого масла, которое повторно очищали препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы 15–40 мкм, 80 г, Grace, подвижная фаза, градиент: CH₂Cl₂/EtOAc от 100/0 до 95/5). Фракции, содержащие продукт, объединяли, и растворитель удаляли в вакууме, с получением 2,3 г (44% выход) промежуточного соединения J6 в виде желтого масла.



Синтез промежуточных соединений K6 и L6.

Реакцию выполняли в 2 партиях.

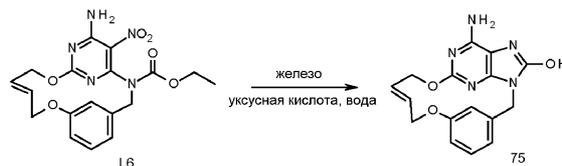
Типичная методика для одной партии.

Раствор J6 (940 мг; 2,05 ммоль) и хлордидциклогексилборан (1 М в гексане) (409 мкл; 409 мкмоль) в сухом дихлорэтане (564 мл) перемешивали при 80°C и в атмосфере N₂ в течение 1 ч. Добавляли катализатор Граббса-Ховейды 2-го поколения (85 мг; 136 мкмоль) и смесь перемешивали при 120°C в течение 1 ч. Добавляли больше катализатора (85 мг; 136 мкмоль) и смесь перемешивали при 120°C в течение 1 ч. Снова добавляли катализатор (85 мг; 136 мкмоль) и смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч. 2 партии объединяли, добавляли диамин SiliaBond® (поглотитель Ru от Silicycle®) (2,48 г; 3,97 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме, с получением 1,75 г черного масла. Партии объединяли друг с другом (масштаб 0,48 ммоль), с получением 2,03 г черного масла. Черное масло очищали препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 50 г, Merck, подвижная фаза, градиент: CH₂Cl₂/EtOAc от 100/0 до 98/2). Фракции, содержащие продукт, объединяли, и растворитель удаляли в вакууме, с получением 70 мг фракции 1 (промежуточного соединения K6, Z-изомер), 160 мг фракции 2 (смесь промежуточных соединений K6 и L6 (75/25)) и 116 мг фракции 3 (смесь промежуточных соединений K6 и L6 (94/6)). Фракцию 2 очищали ахиральной SFC (стационарная фаза: AMINO 6 мкм 150×21,2 мм, подвижная фаза: 85% CO₂, 15% MeOH), с получением 45 мг промежуточного соединения L6 (4% выход, E-изомер) в виде желтого масла и 176 мг промежуточного соединения K6 (16% выход, Z-изомер) в виде белого твердого вещества (общий выход: 27%).



Синтез конечного соединения 65.

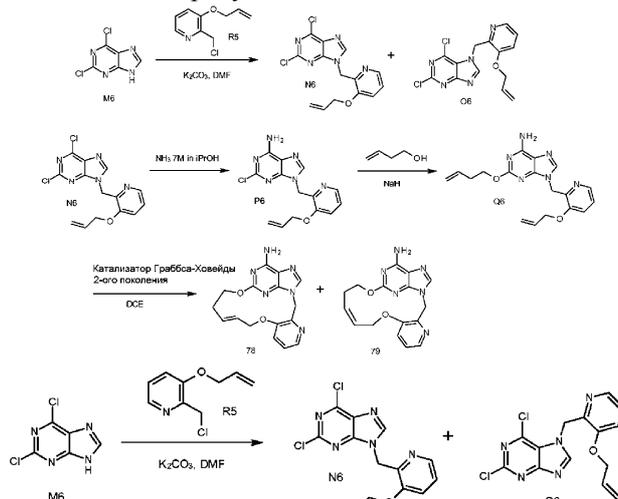
Железо (182 мг, 3,26 ммоль) добавляли к раствору K6 (176 мг, 0,408 ммоль) в уксусной кислоте (10 мл) и воде (480 мкл). Смесь перемешивали при 70°C в течение 1 ч, и затем концентрировали в вакууме досуха. Добавляли DMF, смесь нагревали, фильтровали горячей через целит® и целит® промывали DMF. Имидазол SiliaBond® (5,63 г; 26,6 ммоль) добавляли к фильтрату и смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Смесь фильтровали через целит®, целит® промывали DMF, и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток помещали в уксусную кислоту (1 мл), затем добавляли воду и смесь охлаждали до 0°C, с получением осадка. Осадок отфильтровывали, с получением грязно-белого твердого вещества. Твердое вещество помещали в EtOH и нагревали при 80°C. Обеспечивали охлаждение смеси до к.т. и осадок отфильтровывали, с получением 50 мг белого твердого вещества. Твердое вещество сушили в вакууме в течение ночи, и затем растворяли в горячей DMF и добавляли имидазол SiliaBond® (2 г; 2,32 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Смесь фильтровали через целит®, целит® промывали DMF, и фильтрат концентрировали в вакууме, с получением 44 мг конечного соединения 65 (30% выход) в виде белого твердого вещества.



Синтез конечного соединения 75.

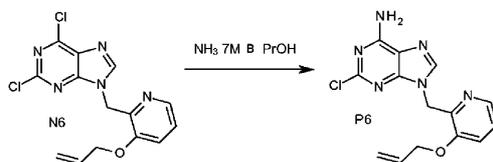
Получали конечное соединение 75 (11 мг, 30% выход) с использованием методики, описанной для конечного соединения 65, исходя из 45 мг промежуточного соединения L6.

Общая схема получения конечных продуктов: способ 26.



Синтез промежуточных соединений N6 и O6.

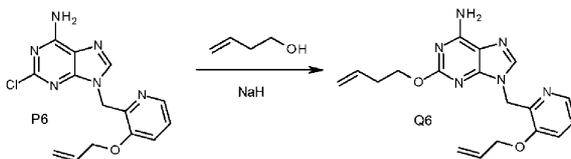
R5 (8,7 г; 47,6 ммоль) в DMF (50 мл) каплями добавляли в течение 1 ч к смеси M6 (5 г; 2,65 ммоль) и K_2CO_3 (14,6 г; 106 ммоль) в DMF (50 мл) при к.т. и в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при к.т. в течение 72 ч. Смесь выпаривали и добавляли воду/EtOAc. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc (дважды). Объединенные органические слои промывали водой (дважды), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и сушили в вакууме, с получением коричневого твердого вещества. Твердое вещество очищали вместе с другой партией (масштаб 1 ммоль) препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 150 г, Merck, подвижная фаза, градиент: CH_2Cl_2 /EtOAc от 100/0 до 90/10). Фракции, содержащие продукт, объединяли, и растворитель удаляли в вакууме, с получением 2,11 г промежуточного соединения N6 (24% выход) в виде оранжевого твердого вещества и 2,64 г второй фракции (смеси N6 и O6 (83/17)).



Синтез промежуточного соединения P6.

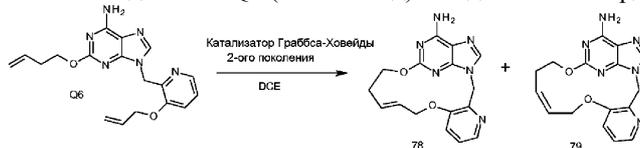
Реакцию выполняли в автоклаве.

Раствор N6 (1,9 г; 5,65 ммоль) в NH_3 (7 М в изопропанол) (40 мл) перемешивали при $120^\circ C$ в течение 16 ч. Смесь охлаждали до к.т. и осадок отфильтровывали. Осадок промывали Et_2O и сушили в вакууме, с получением 1,42 г промежуточного соединения P6 (79% выход) в виде коричневого твердого вещества.



Синтез промежуточного соединения Q6.

Раствор P6 (1,42 г; 4,48 ммоль) и NaH (60% в масле) (412 мг; 10,3 ммоль) в 3-бутен-1-оле (29 мл) перемешивали при $90^\circ C$ в течение 16 ч. Растворитель удаляли в вакууме, с получением коричневого твердого вещества. Твердое вещество очищали препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 50 г, Merck, подвижная фаза: CH_2Cl_2 /MeOH 95/5). Фракции, содержащие продукт, объединяли, и растворитель удаляли в вакууме, с получением 1,26 г коричневого твердого вещества. Твердое вещество помещали в Et_2O , с получением осадка, осадок отфильтровывали и сушили в вакууме, с получением 920 мг промежуточного соединения Q6 (58% выход) в виде белого твердого вещества.

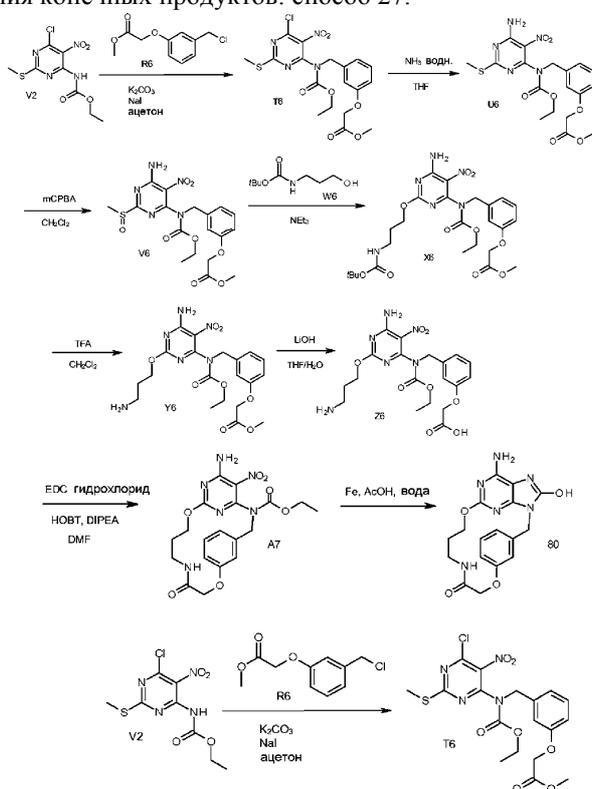


Синтез конечных соединений 78 и 79.

Раствор Q6 (460 мг; 1,31 ммоль) и хлордициклогексилборана (1 М в гексане) (261 мкл; 261 мкмоль)

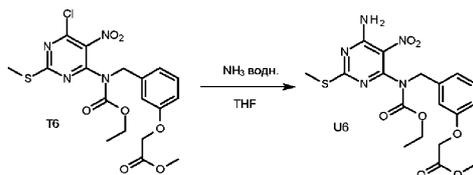
в дихлорэтано (430 мл) перемешивали при 80°C в атмосфере N₂ в течение 1 ч. Добавляли катализатор Граббса-Ховейды 2-го поколения (82 мг; 131 мкмоль) и смесь перемешивали в закупоренной пробирке при 120°C в течение 8 ч. Добавляли хлордициклогексилборан (1 М в гексане) (261 мкл; 261 мкмоль) и смесь перемешивали при 80°C в атмосфере N₂ в течение 1 ч. Добавляли катализатор Граббса-Ховейды 2-го поколения (82 мг; 131 мкмоль) и смесь перемешивали при 120°C в течение 2 ч. Добавляли DMT Sili-aBond® (3,48 г; 2,08 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Смесь фильтровали через целит® и фильтрат выпаривали в вакууме, с получением 640 мг черного твердого вещества. Твердое вещество очищали вместе с другой партией (масштаб 1,3 ммоль) препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 40 г, Grace, подвижная фаза, градиент: CH₂Cl₂/MeOH от 100/0 до 90/10). Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворитель удаляли в вакууме, с получением 463 мг коричневого твердого вещества. Твердое вещество очищали ахиральной SFC (стационарная фаза: AMINO 6 мкм 150×21,2 мм, подвижная фаза: 82% CO₂, 18% MeOH (0,3% iPrNH₂)), с получением 36 мг конечного соединения 78 (E-изомер, 4% выход) в виде белого твердого вещества и осадка. Этот осадок очищали препаративной ЖХ (стационарная фаза: сферические гранулы оксида кремния без покрытия 5 мкм 150×30,0 мм, подвижная фаза, градиент: гептан/EtOAc/MeOH (10% NH₃) от 71/28/1 до 0/80/20), с получением 10 мг конечного соединения 79 (Z-изомер, 1% выход) в виде белого твердого вещества.

Общая схема получения конечных продуктов: способ 27.



Синтез промежуточного соединения Т6.

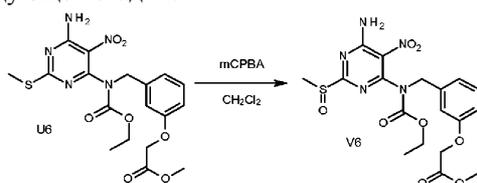
Смесь V2 (7,04 г; 24,04 ммоль), R6 (5,16 г; 24,04 ммоль), K₂CO₃ (4,98 г; 36,06 ммоль) и NaI (3,6 г; 24,04 ммоль) в ацетоне (240 мл) перемешивали при к.т. в течение 24 ч. Осадок отфильтровывали, промывали ацетоном. Фильтрат выпаривали, с получением 18,7 г. Неочищенное соединение растворяли в CH₂Cl₂. Осадок устраняли фильтрованием, и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенное соединение очищали препаративной ЖХ (стационарная фаза: SiOH с зернами неправильной формы 20-45 мкм 450 г, Matrex), подвижная фаза: 75% гептан, 25% AcOEt) с выходом 7,4 г промежуточного соединения Т6 (65% выход).



Синтез промежуточного соединения U6.

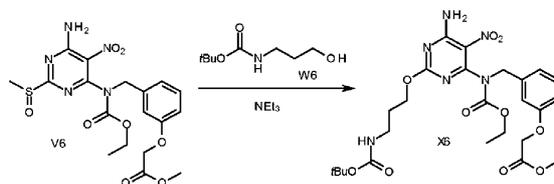
Смесь Т6 (7,25 г, 15,396 ммоль) в водном растворе NH₃ (30%) (110 мл) и THF (110 мл) перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали. Остаток помещали в толуол и концентрировали (процесс повторяли дважды). Остаток помещали в CH₂Cl₂, сушили над MgSO₄, фильтровали, и раствори-

тель выпаривали, с получением 7,5 г промежуточного соединения U6. Неочищенное соединение использовали непосредственно на следующей стадии.



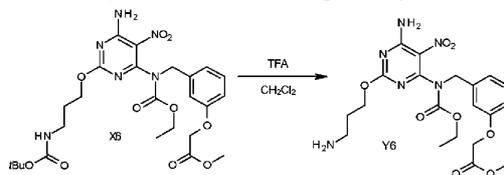
Синтез промежуточного соединения V6.

При 0°C мета-хлорпероксибензойную кислоту (1,36 г, 5,54 ммоль) в CH₂Cl₂ (25 мл) добавляли к смеси U6 (2,5 г, 5,54 ммоль) в CH₂Cl₂ (25 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. К смеси добавляли водный раствор Na₂S₂O₃ (2 экв.). 2 слоя разделяли и водный слой экстрагировали CH₂Cl₂ (дважды). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении, с получением 4,0 г промежуточного соединения V6 в виде желтого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии.



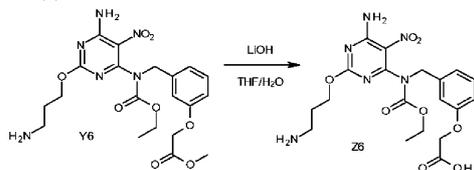
Синтез промежуточного соединения X6.

Смесь V6 (2,58 г, 5,52 ммоль) и NEt₃ (1,53 мл, 11,04 ммоль) в W6 (28 мл) перемешивали при 100°C в течение 2,5 ч. Добавляли воду и смесь экстрагировали CH₂Cl₂. Органический слой промывали 0,5н. HCl (6 раз), сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали. Неочищенный продукт очищали препаративной ЖХ (стационарная фаза: SiOH с зернами неправильной формы 20-45 мкм 450 г, Matrex), подвижная фаза: 98% CH₂Cl₂, 2% iPrOH) с выходом 1,3 г промежуточного соединения X6 (41% выход).



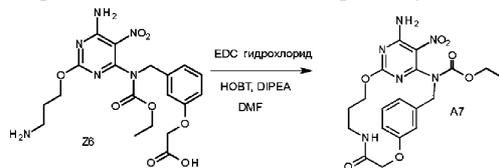
Синтез промежуточного соединения Y6.

При 0°C TFA (1,72 мл, 22,47 ммоль) каплями добавляли к смеси X6 (1,30 г, 2,25 ммоль) в CH₂Cl₂ (25 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 12 ч. При 0°C добавляли воду. Смесь ошелачивали с помощью K₂CO₃ 10% в воде и экстрагировали CH₂Cl₂. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали, с получением 1,1 г промежуточного соединения Y6, которое использовали непосредственно на следующей стадии.



Синтез промежуточного соединения Z6.

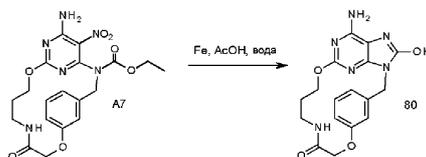
При 0°C добавляли LiOH моногидрат (289 мг, 6,89 ммоль) к смеси Y6 (1,1 г, 2,3 ммоль) в смеси THF/вода (50/50) (10 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 12 ч. При 0°C добавляли воду и смесь подкисляли 3н. HCl до pH 2-3. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали с выходом 0,85 г промежуточного соединения Z6 (80% выход).



Синтез промежуточного соединения A7.

Медленно добавляли гидрохлорид 1-этил-3-[3-диметиламинопропил]карбодиимида (941 мг, 4,91 ммоль) и гидроксизенотриазол (663 мг, 4,91 ммоль) к смеси Z6 (760 мг, 1,64 ммоль), диизопропилэтиламина (1,41 мл, 8,18 ммоль) в DMF (380 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 24 ч. Растворитель

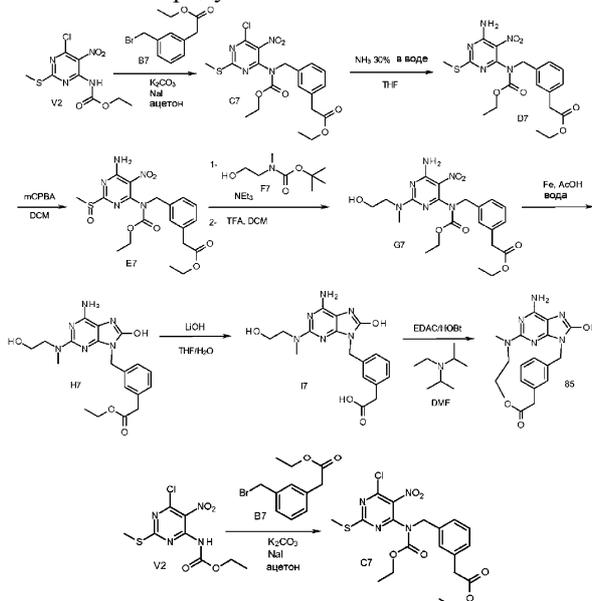
выпаривали досуха. Остаток помещали в CH_2Cl_2 и промывали водой, затем насыщенным раствором соли. Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали. Выполняли очистку флэш-хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 40 г, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 99/1/0,1). Чистые фракции собирали и выпаривали досуха с выходом 0,61 г промежуточного соединения A7 (84% выход).



Синтез конечного соединения 80.

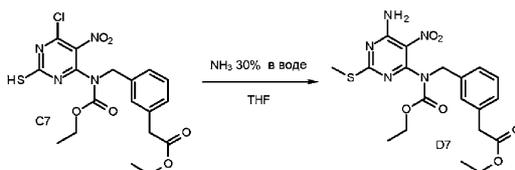
Железо (1,4 г, 25,09 ммоль) добавляли к смеси A7 (560 мг, 1,25 ммоль) в уксусной кислоте (14,4 мл) и воде (1,47 мл). Смесь перемешивали при 50°C в течение 6 ч. Смесь фильтровали через целит®, промывали уксусной кислотой, затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение растворяли в DMF с 4 г SiO_2 60-200 мкм, и полученную в результате суспензию выпаривали досуха и помещали в верхнюю часть 25 г хроматографической колонки. Выполняли очистку флэш-хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 25 г, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 95/5/0,5). Чистые фракции собирали и выпаривали досуха, и затем помещали в CH_3OH . Полученный в результате осадок отфильтровывали и сушили, с получением 152 мг конечного соединения 80 в виде свободного основания (33% выход). Получали хлористоводородную соль с 10 экв. 4н. HCl в диоксане, которую добавляли в суспензию соединения в CH_3OH . Осадок перемешивали в течение 1 ч, фильтровали, затем сушили в вакууме с выходом 109 мг конечного соединения 80 в виде соли HCl .

Общая схема получения конечных продуктов: способ 28.



Синтез промежуточного соединения C7.

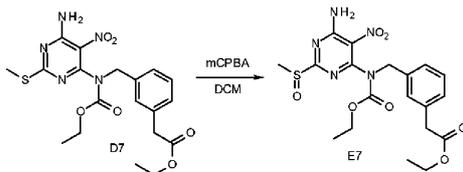
Смесь V2 (7,5 г; 25,6 ммоль), B7 (7,25 г; 28,2 ммоль), K_2CO_3 (8,85 г; 64 ммоль) и NaI (3,85 г; 25,6 ммоль) в ацетоне (220 мл) перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Смесь фильтровали через слой целита®, и фильтрат выпаривали в вакууме, с получением желтого масла. Неочищенный продукт очищали препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 120 г Мерск, подвижная фаза, градиент: CH_2Cl_2 /гептан 70/30). Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворитель удаляли в вакууме. Продукт кристаллизовали из диизопропилового эфира, с получением 11,4 г промежуточного соединения C7 (95% выход).



Синтез промежуточного соединения D7.

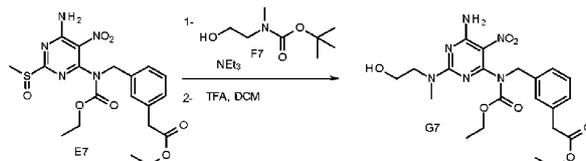
Раствор C7 (11,3 г; 24,1 ммоль) и NH_3 (30% в H_2O) (170 мл) в THF (170 мл) перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь растворителей удаляли в вакууме, и остаток помещали в CH_2Cl_2 , декантировали, сушили над MgSO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток помещали в диизопропиловый эфир, осадок отфильтровывали и сушили воздухом, с получением 10,5 г промежуточного соедине-

ния D7 (97% выход).



Синтез промежуточного соединения E7.

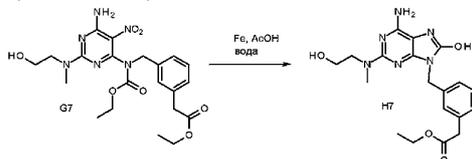
Метаклорпербензойную кислоту (6,33 г; 26 ммоль) порциями добавляли к раствору D7 (10,5 г; 23,3 ммоль) в CH_2Cl_2 (300 мл) при к.т. Смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Добавляли 10% водный раствор $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (4 экв.) и водный раствор NaHCO_3 . Слои разделяли, и водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (дважды). Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и растворитель удаляли в вакууме, с получением 10,8 г промежуточного соединения E7 (99% выход).



Синтез промежуточного соединения G7.

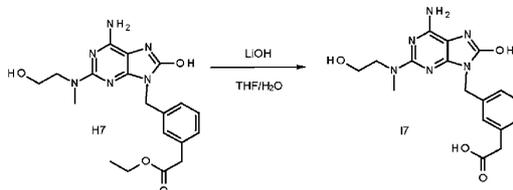
E7 (3,5 г; 7,54 ммоль) порциями добавляли к раствору NEt_3 (1,15 мл; 8,3 ммоль) и F7 (13,2 г; 75,3 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Добавляли воду и CH_2Cl_2 , органический слой декантировали, сушили над MgSO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 40 г, Merck, (MeOH/ CH_2Cl_2 , 0,5/99,5), с получением промежуточного соединения G7a (3,6 г).

К раствору G7a (3,6 г; 6,2 ммоль) в CH_2Cl_2 (120 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (9,5 мл; 41,6 ммоль) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 и обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Слои разделяли, и органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 40 г, Grace, сухая загрузка, подвижная фаза, градиент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0,1), с получением 1,7 г промежуточного соединения G7 (57% выход).



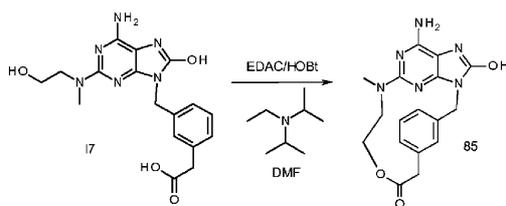
Синтез промежуточного соединения H7.

Железо (2,8 г; 50,3 ммоль) добавляли к смеси G7 (4 г; 8,4 ммоль) в уксусной кислоте (12 мл) и воде (3 мл). Смесь энергично перемешивали при 50°C в течение 5 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью CH_2Cl_2 , фильтровали через слой целита® и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенное соединение помещали в смесь $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (90/10) и осадок отфильтровывали. Фильтрат очищали препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 80 г, Grace, подвижная фаза $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98/2). Продукт кристаллизовали из диизопропилового эфира, с получением 2,1 г промежуточного соединения H7 (62,5% выход).



Синтез промежуточного соединения I7/

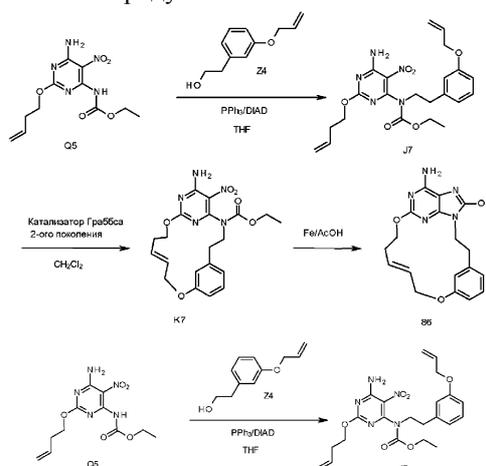
При 0°C LiOH моногидрат (157 мг, 3,75 ммоль) добавляли к смеси H7 (0,5 г, 1,25 ммоль) в $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ (50/50) (10 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 12 ч. При 0°C добавляли воду, и смесь подкисляли 3н. HCl до pH 2-3. Смесь экстрагировали EtOAc . Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали, с получением 460 мг промежуточного соединения I7 (99% выход). Неочищенное соединение использовали непосредственно на следующей стадии.



Синтез конечного соединения 85.

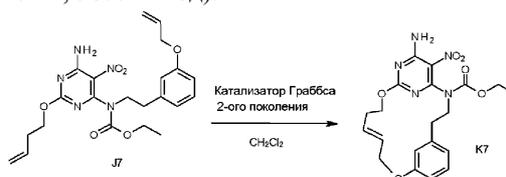
3-(Диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид (1 г, 1,53 ммоль) и 1-гидроксibenзотриазол (720 мг, 5,3 ммоль) медленно добавляли к смеси 17 (660 мг, 1,77 ммоль), диизопропилэтиламина (1,5 мл, 8,86 ммоль) в DMF (400 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 24 ч. Растворитель выпаривали досуха. Остаток помещали в CH_2Cl_2 и промывали водой, затем насыщенным раствором соли. Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали. Выполняли очистку флэш-хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 80 г, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 95/5/0,5). Чистые фракции собирали и выпаривали досуха, с получением 47 мг конечного соединения 85 (7,5% выход).

Общая схема получения конечных продуктов: способ 29.



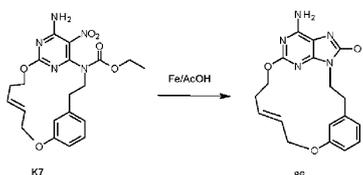
Синтез промежуточного соединения J7.

При 0°C диизопропилазодикарбоксилат (0,9 мл; 4,541 ммоль) каплями добавляли к смеси Q5 (0,9 г; 3,028 ммоль), Z4 (0,54 г; 3,028 ммоль) и PPh_3 (1,19 г; 4,541 ммоль) в THF (45 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Добавляли EtOAc и воду. Слои декантировали. Органический слой промывали водой, сушили над MgSO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали. Неочищенное соединение очищали флэш-хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 120 г, гептан- EtOAc от 85-15 до 70/30). Чистые фракции собирали и выпаривали досуха, с получением промежуточного соединения J7 после кристаллизации из диизопропилового эфира (520 мг, 38% выход).



Синтез промежуточного соединения K7.

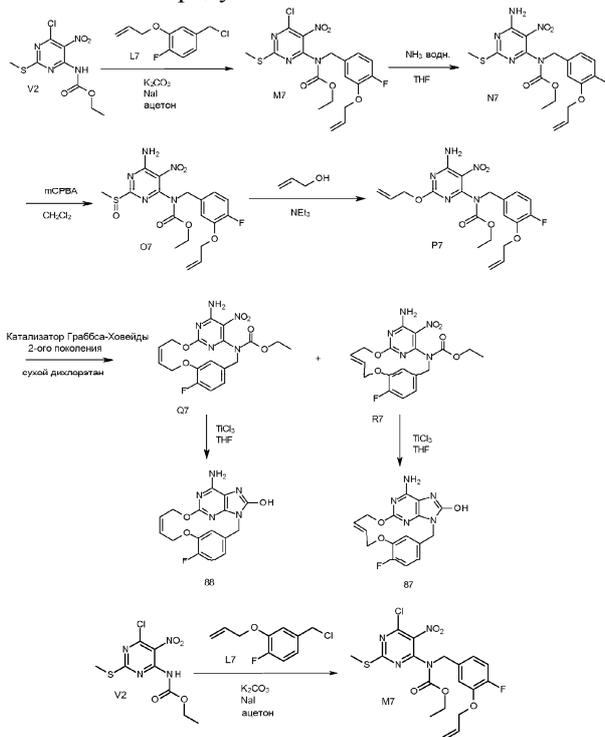
Добавляли катализатор Граббса 2-го поколения (91 мг; 0,107 ммоль) к смеси J7 (0,488 г; 1,067 ммоль) в CH_2Cl_2 (205 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 7 ч. Через 7 ч добавляли DMT Siliabond® (1,42 г; 0,853 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через слой целита®, промывали CH_2Cl_2 и растворитель выпаривали. Неочищенный продукт очищали вместе с другой партией (масштаб 0,12 ммоль) флэш-хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 40 г, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99,75/0,25). Чистые фракции собирали и выпаривали досуха, с получением фракции 1; которую затем очищали ахиральной SFC (стационарная фаза: Chiralpak IA 5 мкм 250×20 мм), подвижная фаза: 70% CO_2 , 30% MeOH), с получением 240 мг промежуточного соединения K7 (E-изомер, 52% выход).



Синтез конечного соединения 86.

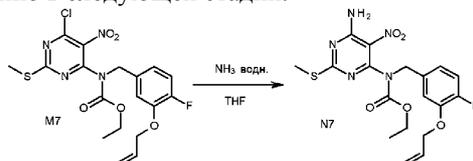
Железо (0,52 г, 9,315 ммоль) добавляли к смеси К7 (0,2 г, 0,466 ммоль) в уксусной кислоте (5,4 мл) и воде (550 мкл). Смесь перемешивали при 50°C в течение 5 мин. Смесь фильтровали через целит®, промывали AcOH, и затем фильтрат концентрировали. Неочищенное соединение растворяли в DMF с 5 г SiO₂ 60-200 мкм и полученную в результате суспензию выпаривали досуха и помещали в верхнюю часть 25 г хроматографической колонки. Выполняли очистку флэш-хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 25 г, CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH: от 95/5/0,5 до 90/10/0,5). Чистые фракции собирали и выпаривали досуха. Эту партию кристаллизовали из CH₃OH, осадок отфильтровывали, сушили в вакууме при 90°C, с получением конечного соединения 86 (68 мг, 41% выход).

Общая схема получения конечных продуктов: способ 30.



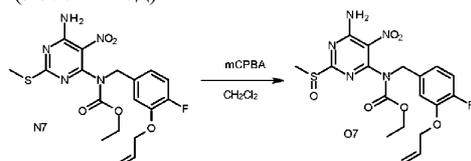
Синтез промежуточного соединения M7.

Смесь V2 (10,0 г; 34,16 ммоль), L7 (6,85 г; 34,16 ммоль), NaI (5,12 г; 34,16 ммоль) и K₂CO₃ (7,08 г; 51,24 ммоль) в ацетоне (370 мл) перемешивали при к.т. в течение 24 ч. Осадок отфильтровывали, промывали ацетоном. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение помещали в CH₂Cl₂, осадок (остаточное промежуточное соединение V2) отфильтровывали, промывали минимумом CH₂Cl₂ и фильтрат концентрировали, с получением 16,8 г промежуточного соединения M7, которое использовали непосредственно в следующей стадии.



Синтез промежуточного соединения N7.

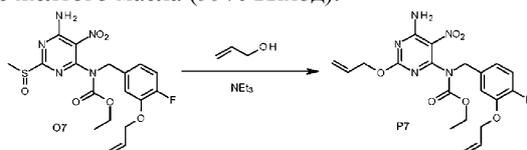
Смесь M7 (16,8 г, 36,77 ммоль) в NH₃ в воде (30%) (100 мл) и THF (100 мл) перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали насыщенным раствором соли, сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали, с получением 15,7 г промежуточного соединения N7 (98% выход).



Синтез промежуточного соединения O7.

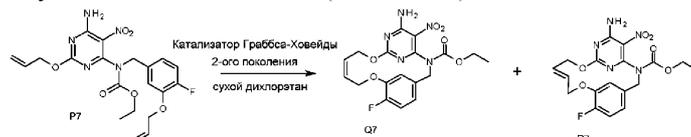
При 0°C 3-хлорпероксибензойную кислоту (8,8 г, 35,66 ммоль) в CH₂Cl₂ (100 мл) добавляли к смеси N7 (15,6 г, 35,66 ммоль) в CH₂Cl₂ (100 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. К смеси добавляли водный раствор Na₂S₂O₃ (2 экв.). Два слоя разделяли и водный слой экстрагировали CH₂Cl₂ (дважды).

Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , сушили над MgSO_4 , фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении, с получением 16 г промежуточного соединения O7 в виде желтого масла (99% выход).



Синтез промежуточного соединения P7.

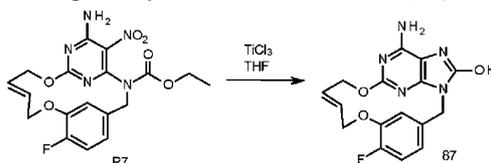
Смесь O7 (8,0 г, 17,642 ммоль) в аллиловом спирте (90 мл) и NEt_3 (4,9 мл, 35,285 ммоль) перемешивали при 90°C в течение 1 ч. Смесь выпаривали досуха и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 120 г, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 99,5/0,5). Чистые фракции собирали и выпаривали досуха, с получением 6,3 г промежуточного соединения P7 (80% выход).



Синтез промежуточных соединений Q7 и R7.

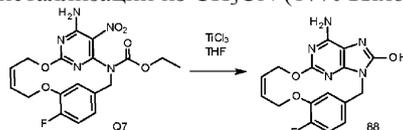
Растворитель дегазировали барботированием N_2 . Реакционную смесь разделяли на 2 равных порции по 750 мг P7.

Раствор P7 (750 мг; 1,676 моль) и хлордициклогексилборана (1 М в гексане) (335 мкл; 0,335 мкмоль) в сухом дихлорэтане (330 мл) перемешивали при 80°C и в атмосфере N_2 в течение 1 ч. Добавляли 0,033 экв. катализатора Граббса-Ховеиды 2-го поколения (35 мг; 56 мкмоль) и смесь перемешивали в закупоренной пробирке при 120°C в течение 1 ч. Затем пробирку открывали, снова добавляли 0,033 экв. катализатора (35 мг; 56 мкмоль) и смесь перемешивали в закупоренной пробирке при 120°C в течение 1 ч (последовательность повторяли два раза). Добавляли DMT SiliaBond® (1,72 г; 0,894 ммоль) к смеси, которую перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь фильтровали через слой целита®, целит® промывали CH_2Cl_2 и фильтрат выпаривали. Соединение помещали в CH_2Cl_2 , осадок отфильтровывали (0,82 г, фракция 1). Фильтрат очищали флэш-хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 80 г, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 99,5/0,5/0,5). Чистые фракции собирали и выпаривали досуха (0,11 г, фракция 2). Фракции 1 и 2 объединяли (0,93 г) и очищали ахиральной SFC (стационарная фаза: AMINO 6 мкм $150 \times 21,2$ мм), подвижная фаза: 80% CO_2 , 20% MeOH), с получением 0,25 г промежуточного соединения R7 (18% выход, E-изомер) и 0,566 г промежуточного соединения Q7 (40% выход, Z-изомер).



Синтез конечного соединения 87.

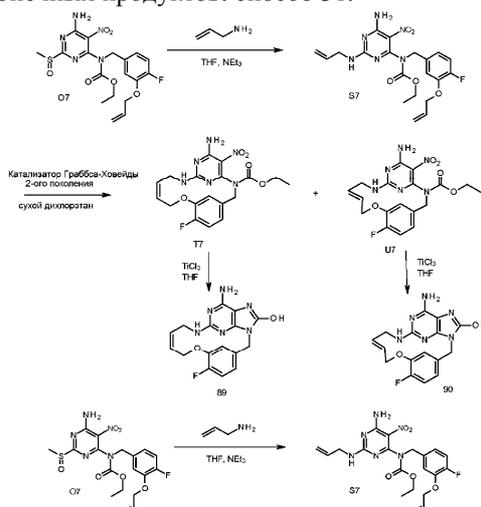
При 0°C TiCl_3 (10,2 мл; 11,923 ммоль) каплями добавляли к смеси R7 (250 мг; 0,596 ммоль) в THF (30 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч, затем при к.т. в течение ночи. Добавляли воду и смесь ощелачивали с помощью K_2CO_3 . Смесь фильтровали через слой целита®. Целит® промывали $\text{EtOAc}/\text{CH}_3\text{OH}$ 70/30. Слои декантировали и органический слой выпаривали досуха. Неочищенное соединение растворяли в DMF, затем добавляли 2 г SiO_2 и полученную в результате смесь выпаривали досуха. Очистку выполняли флэш-хроматографией на силикагеле (осаждение твердого вещества) (15-40 мкм, 25 г, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 95/5/0,5). Чистые фракции собирали и выпаривали досуха, с получением 20 мг конечного соединения 87 после кристаллизации из CH_3CN (17% выход).



Синтез конечного соединения 88.

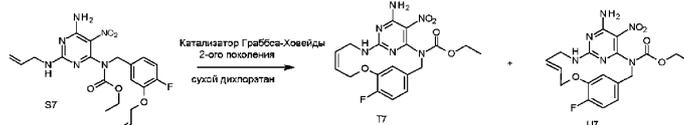
Конечное соединение 88 получали из промежуточного соединения Q7 (250 мг, 0,596 ммоль) процедурой, описанной для конечного соединения 87, с выходом 9 мг (4% выход).

Общая схема получения конечных продуктов: способ 31.



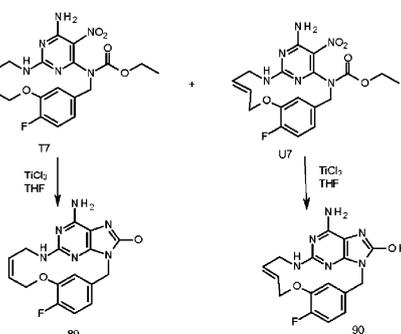
Синтез промежуточного соединения S7.

При 0°C аллиламин (1,46 мл, 19,407 ммоль) каплями добавляли к смеси Q7 (8,0 г, 17,642 ммоль) и NEt₃ (4,905 мл, 35,285 ммоль) в THF (100 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Добавляли воду и EtOAc. Слои декантировали. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 120 г, CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH: 99,5/0,5). Чистые фракции собирали и выпаривали досуха, с получением 5,8 г промежуточного соединения S7 (74% выход).



Синтез промежуточных соединений T7 и U7.

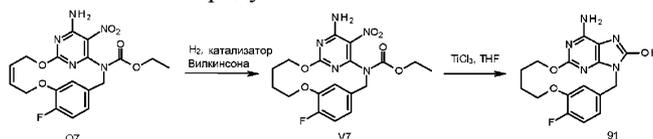
Промежуточные соединения T7 и U7 синтезировали способом, описанным для промежуточных соединений Q7 и R7.



Синтез конечных соединений 89 и 90.

Конечные соединения 89 и 90 синтезировали способом, описанным для конечных соединений 87 и 88.

Общая схема получения конечных продуктов: способ 32.



Синтез промежуточного соединения V7.

Смесь Q7 (2,00 мг, 0,477 ммоль) и катализатора Вилкинсона (88,2 мг, 0,0954 ммоль) в THF/MeOH (50/50) (30 мл) перемешивали при к.т. под давлением H₂ 8 бар в течение 20 ч. Смесь выпаривали досуха, с получением 0,30 г промежуточного соединения V7, непосредственно используемого на следующей стадии.

Синтез конечного соединения 91.

Конечное соединение 91 синтезировали способом, описанным для конечных соединений 87 и 88.

Способы ЖХМС.

Общая методика VDR2 (для методик V300xV30xx.olp).

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

Способ V3014V3001.

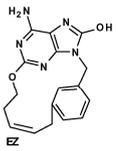
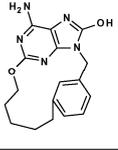
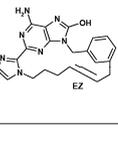
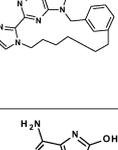
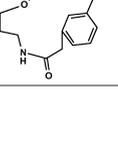
В дополнение к общей методике VDR2: ВЭЖХ с обращенной фазой выполняли на колонке Т3 с HSS (высокопрочный диоксид кремния) от Waters (1,8 мкм, 2,1×100 мм) со скоростью потока 0,35 мл/мин. Применяли две подвижные фазы (подвижная фаза А: 95% 7 мМ ацетат аммония/5% ацетонитрил; подвижная фаза В: 100% ацетонитрил) для выполнения условия градиента от 99% А (удерживание в течение 0,5 мин) до 15% А и 85% В за 4,5 мин, удерживание в течение 2 мин, с возвращением к начальным условиям через 0,5 мин, удерживание в течение 1,5 мин. Применяли объем вводимой пробы 2 мкл. Напряжение на конусе составляло 20 В для режима положительной и отрицательной ионизации. Масс-спектры получали сканированием от 100 до 1000 за 0,2 с с использованием времени задержки 0,1 с между сканированиями.

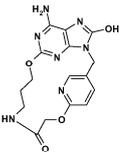
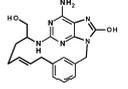
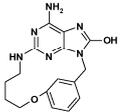
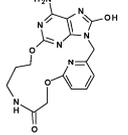
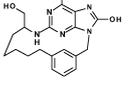
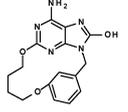
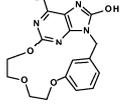
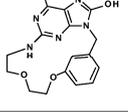
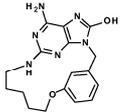
Способ V3018V3001.

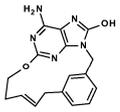
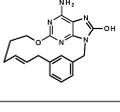
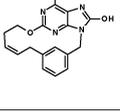
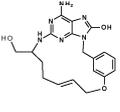
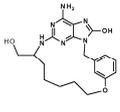
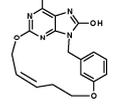
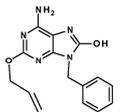
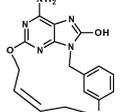
В дополнение к общей методике VDR2: UPLC с обращенной фазой проводили на колонке Waters Acquity ВЕН (мостиковый гибрид этилсилоксана/силикагеля) C18 (1,7 мкм, 2,1×100 мм) со скоростью потока 0,343 мл/мин. Применяли две подвижные фазы (подвижная фаза А: 95% 7 мМ ацетат аммония/5% ацетонитрил; подвижная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

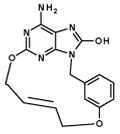
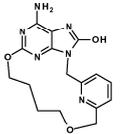
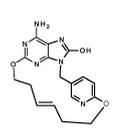
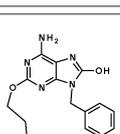
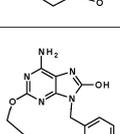
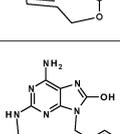
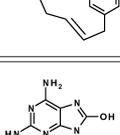
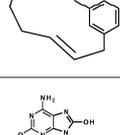
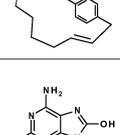
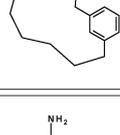
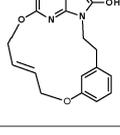
Таблица 1

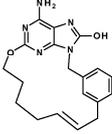
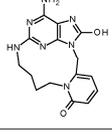
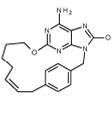
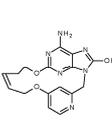
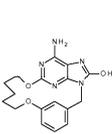
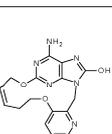
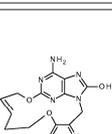
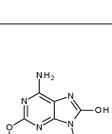
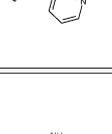
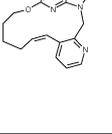
Соединения формулы (I)

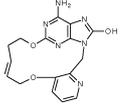
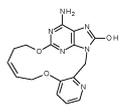
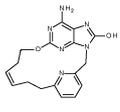
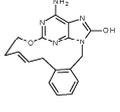
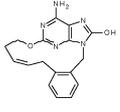
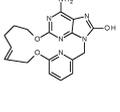
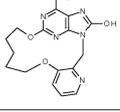
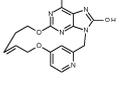
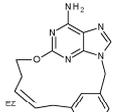
№	Структура	Масса, точное значение	Полученная масса [M+H]	Время удерживания для ЖХМС, способ	Способ синтеза	ЯМР
1		323,1	324	2,52, V3018V3001	Способ 1	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ (м.д.) 9,91 (уш. с, 1H), 8,00-8,11 (м, 1H), 7,04-7,24 (м, 3H), 6,43 (с, 2H), 5,36-5,77 (м, 2H), 4,82 (д, J=4,7 Гц, 2H), 4,63-4,69 (м, 1H), 4,45-4,57 (м, 1H), 3,17-3,32 (м, 2H), 2,34-2,43 (м, 2H)
2		325,2	326	2,62, V3018V3001	Способ 2	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ (м.д.) 9,93 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,14-7,20 (м, 1H), 7,04 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,93 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,36 (уш. с, 2H), 4,83 (с, 2H), 4,15 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,60-2,69 (м, 2H), 1,68 (уш. с, 2H), 1,18-1,34 (м, 4H)
3		387,2	388	2,47, V3018V3001	Способ 3	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ (м.д.) 9,91-10,50 (м, 1H), 6,91-7,37 (м, 6H), 6,57-6,70 (м, 2H), 5,21-5,54 (м, 2H), 4,82-4,92 (м, 2H), 4,11-4,30 (м, 2H), 3,18-3,32 (м, 2H), 2,03-2,23 (м, 2H), 1,60-1,90 (м, 2H)
4		389,2	390	2,57, V3018V3001	Способ 4	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ (м.д.) 11,25 (с, 1H), 7,87 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,04-7,31 (м, 6H), 4,98 (с, 2H), 4,41-4,49 (м, 2H), 2,58-2,65 (м, 2H), 1,62-1,72 (м, 2H), 1,52-1,61 (м, 2H), 1,13-1,25 (м, 2H), 0,99-1,11 (м, 2H)
5		354,1	355	2,52, V3014V3001	Способ 5	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ (м.д.) 10,40-10,67 (м, 1H), 8,25 (т, J=5,5 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 6,83-7,27 (м, 5H), 4,79 (с, 2H), 4,53 (т, J=7,6 Гц, 2H), 3,36 (с, 2H), 3,03-3,13 (м, 2H), 1,66 (с, 2H)

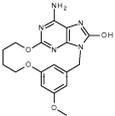
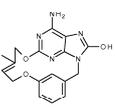
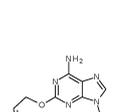
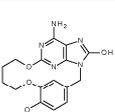
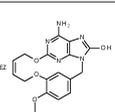
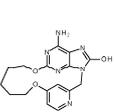
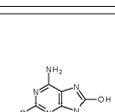
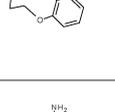
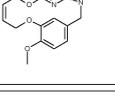
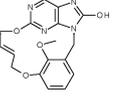
6		371,1	372	2,40, V3014V3001	Способ 6	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ (м.п.) 10,42 (уш. с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,59 (т, J=4,80 Гц, 1H), 7,50 (дд, J=2,02, 8,59 Гц, 1H), 6,83-7,32 (м, 2H), 6,80 (д, J=8,59 Гц, 1H), 4,86 (уш. с, 2H), 4,67 (уш. с, 2H), 3,70 (уш. с, 2H), 3,09 (уш. с, 2H), 1,72-1,82 (м, 2H)
7		366,2	367	2,25, V3018V3001	Способ 7	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ (м.п.) 9,53 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,13-7,22 (м, 2H), 7,07 (д, J=7,25 Гц, 1H), 5,87 (с, 2H), 5,68 (д, J=10,09 Гц, 1H), 5,38-5,47 (м, 1H), 5,20-5,30 (м, 1H), 4,77 (д, 1H), 4,66 (д, 1H), 4,57 (т, 1H), 4,25-4,36 (м, 1H), 3,39-3,47 (м, 1H), 3,34-3,39 (м, 1H), 3,18-3,30 (м, 2H), 2,05-2,18 (м, 2H), 1,70-1,80 (м, 1H), 1,40-1,51 (м, 1H)
8		326,1	327	2,26, V3018V3001	Способ 8	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ (м.п.) 9,64 (уш. с, 1H), 9,36 (с, 1H), 7,08 (т, J=7,70 Гц, 1H), 6,76 (д, J=7,70 Гц, 1H), 6,71 (с, 1H), 6,62 (дд, J=1,73, 7,70 Гц, 1H), 6,06 (с, 2H), 4,71 (с, 2H), 3,39 (т, J=6,46 Гц, 4H), 1,76-1,92 (м, 4H)
9		371,1	372	2,49, V3014V3001	Способ 9	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ (м.п.) 10,00 (уш. с, 1H), 7,97 (т, J=5,83 Гц, 1H), 7,68 (т, J=7,72 Гц, 1H), 7,00 (д, J=7,72 Гц, 1H), 6,80 (д, J=7,72 Гц, 1H), 6,39 (с, 2H), 4,65-4,94 (м, 4H), 4,20 (т, J=7,72 Гц, 2H), 2,96-3,12 (м, 2H), 1,50-1,73 (м, 2H)
10		368,2	369	2,33, V3018V3001	Способ 10	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ (м.п.) 9,61 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,15-7,26 (м, 1H), 7,07-7,14 (м, 1H), 7,02 (д, J=7,25 Гц, 1H), 5,92 (с, 2H), 5,56 (д, J=10,09 Гц, 1H), 4,95 (д, J=14,50 Гц, 1H), 4,47-4,63 (м, 2H), 4,06-4,23 (м, 1H), 3,34-3,39 (м, 1H), 3,22-3,30 (м, 1H), 2,55-2,68 (м, 2H), 1,67-1,84 (м, 1H), 1,46-1,61 (м, 1H), 1,22-1,45 (м, 5H), 0,97-1,14 (м, 1H)
11		327,1	328	2,23, V3018V3001	Способ 11	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ (м.п.) 9,93 (уш. с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,15 (т, J=7,72 Гц, 1H), 6,81 (д, J=7,72 Гц, 1H), 6,66-6,77 (м, 1H), 6,39 (уш. с, 2H), 4,82 (с, 2H), 4,57 (т, J=5,99 Гц, 2H), 4,27 (т, J=6,62 Гц, 2H), 1,44-1,73 (м, 4H)
12		343,1	344	2,12, V3018V3001	Способ 12	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ (м.п.) 9,93 (уш. с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,16 (т, J=7,88 Гц, 1H), 6,95 (д, J=7,88 Гц, 1H), 6,78 (дд, J=1,89, 7,88 Гц, 1H), 6,43 (уш. с, 2H), 4,82 (с, 2H), 4,66 (т, J=4,57 Гц, 2H), 3,99-4,07 (м, 2H), 3,59 (дд, J=4,57, 12,14 Гц, 4H)
13		342,1	343	1,97, V3018V3001	Способ 8	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ (м.п.) 9,75 (уш. с, 1H), 9,36 (уш. с, 1H), 7,09 (т, J=7,88 Гц, 1H), 6,73 (д, J=7,88 Гц, 1H), 6,68 (с, 1H), 6,62 (д, J=7,88 Гц, 1H), 6,16 (с, 2H), 4,73 (с, 2H), 3,45-3,69 (м, 8H)
14		340,2	341	2,37, V3018V3001	Способ 12	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ (м.п.) 9,65 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,19 (т, J=7,72 Гц, 1H), 6,90 (д, J=7,72 Гц, 1H), 6,77 (дд, J=1,89, 7,72 Гц, 1H), 6,10 (т, J=6,31 Гц, 1H), 5,99 (с, 2H), 4,75 (с, 2H), 3,87-3,99 (м, 2H), 3,42 (кв, J=6,31 Гц, 2H), 1,60-1,78 (м, 2H), 1,39-1,50 (м, 2H), 1,29-1,39 (м, 2H)

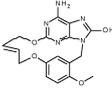
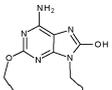
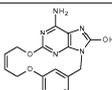
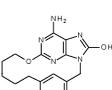
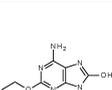
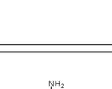
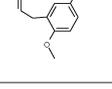
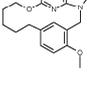
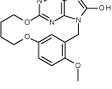
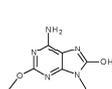
15		323,1	324	2,49, V3018V3001	Способ 14	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ (м.д.) 9,76-10,25 (м, 1H), 8,07 (с, 1H), 6,95-7,29 (м, 3H), 6,44 (с, 2H), 5,57-5,81 (м, 1H), 5,29-5,54 (м, 1H), 4,82 (с, 2H), 4,66 (уш. с, 2H), 3,20 (д, J=6,31 Гц, 2H), 2,39 (уш. с, 2H)
16		337,2	338	2,65, V3018V3001	Способ 13	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ (м.д.) 9,95 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 6,94-7,39 (м, 3H), 6,39 (с, 2H), 5,14-5,62 (м, 2H), 4,78 (с, 2H), 4,54 (с, 2H), 1,59-2,31 (м, 5H), 1,23 (уш. с, 1H)
17		323,1	324	2,51, V3018V3001	Способ 14	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,92 (уш. с, 1H), 8,03 (уш. с, 1H), 7,17-7,25 (м, 1H), 7,08-7,16 (м, 2H), 6,43 (уш. с, 2H), 5,68-5,77 (м, 1H), 5,47-5,57 (м, 1H), 4,81 (с, 2H), 4,43-4,53 (м, 2H), 3,28-3,32 (уш. с, 2H), 2,34-2,42 (м, 2H)
18		382,2	383	2,13, V3018V3001	Способ 15	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,62 (с, 1H), 7,17 (т, J=8,20 Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,99 (д, J=8,20 Гц, 1H), 6,78 (дд, J=1,89, 8,20 Гц, 1H), 5,91 (с, 2H), 5,71 (дт, J=6,50, 15,76 Гц, 1H), 5,58 (д, J=9,77 Гц, 1H), 5,50 (дт, J=4,89, 15,76 Гц, 1H), 4,83 (д, J=9,77 Гц, 1H), 4,48-4,73 (м, 4H), 4,09-4,23 (м, 1H), 3,38-3,48 (м, 2H), 1,97-2,08 (м, 2H), 1,62-1,75 (м, 1H), 1,29-1,40 (м, 1H)
19		384,2	385	2,19, V3018V3001	Способ 10	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,64 (с, 1H), 7,16-7,23 (м, 1H), 7,12 (уш. с, 1H), 7,01 (д, J=7,25 Гц, 1H), 6,80 (дд, J=1,73, 8,04 Гц, 1H), 5,95 (с, 2H), 5,64 (д, J=9,14 Гц, 1H), 4,85 (д, J=14,19 Гц, 1H), 4,52-4,67 (м, 2H), 4,03-4,16 (м, 2H), 3,91-4,03 (м, 1H), 3,37-3,50 (м, 2H), 1,24-1,68 (м, 8H)
20		339,1	340	2,37, V3018V3001	Способ 16	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,99 (уш. с, 1H), 7,57 (уш. с, 1H), 7,21 (т, J=7,70 Гц, 1H), 6,94 (д, J=7,70 Гц, 1H), 6,78 (дд, J=1,58, 7,70 Гц, 1H), 6,49 (уш. с, 2H), 5,74-5,85 (м, 1H), 5,59-5,69 (м, 1H), 5,13 (д, J=7,57 Гц, 2H), 4,85 (с, 2H), 3,90-4,02 (м, 2H), 2,45-2,50 (м, 2H)
21		339,1	340	2,32, V3018V3001	Способ 16	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,94 (уш. с, 1H), 7,15-7,25 (м, 2H), 6,92 (д, J=7,57 Гц, 1H), 6,83 (дд, J=1,73, 7,57 Гц, 1H), 6,44 (уш. с, 2H), 5,76 (дт, J=7,00, 15,61 Гц, 1H), 5,46 (дт, J=5,12, 15,61 Гц, 1H), 4,76-4,84 (м, 4H), 4,05-4,13 (м, 2H), 2,27-2,38 (м, 2H)
22		325,1	326	2,19, V3018V3001	Способ 16	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,25 (уш. с, 1H), 7,91 (уш. с, 1H), 7,18 (т, J=7,25 Гц, 1H), 6,87 (д, J=7,25 Гц, 1H), 6,79 (д, J=7,25 Гц, 1H), 6,54 (уш. с, 2H), 5,30-5,48 (м, 2H), 5,12 (уш. с, 2H), 4,81 (уш. с, 2H), 4,76 (уш. с, 2H)

23		325,1	326	2,15, V3018V3001	Способ 16	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,96 (уш. с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,16 (т, J=7,25 Гц, 1H), 6,88 (д, J=7,25 Гц, 1H), 6,80 (дд, J=1,73, 7,25 Гц, 1H), 6,44 (уш. с, 2H), 5,61-5,77 (м, 2H), 4,78 (с, 4H), 4,56 (д, J=4,73 Гц, 2H)
24		342,1	343	1,75, V3018V3001	Способ 17	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,98 (уш. с, 1H), 7,73 (т, J=7,57 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=7,57, 13,24 Гц, 2H), 6,37 (уш. с, 2H), 4,99 (с, 2H), 4,41 (с, 2H), 4,21 (т, J=7,25 Гц, 2H), 3,61 (т, J=5,83 Гц, 2H), 1,38-1,56 (м, 4H)
25		354,1	355	2,2, V3018V3001	Способ 16	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,86 (уш. с, 1H), 8,19 (д, J=2,53 Гц, 1H), 7,50 (дд, J=2,02, 8,59 Гц, 1H), 6,64 (д, J=8,59 Гц, 1H), 6,14 (с, 2H), 5,17-5,25 (м, 2H), 4,80 (с, 2H), 4,67 (уш. с, 2H), 3,80-3,89 (м, 2H), 2,25-2,37 (м, 2H), 1,83-1,91 (м, 2H)
26		339,1	340	2,37, V3018V3001	Способ 16	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,84 (уш. с, 1H), 7,28 (д, J=1,26 Гц, 1H), 7,16-7,24 (м, 1H), 6,96 (д, J=7,25 Гц, 1H), 6,76-6,82 (м, 1H), 6,46 (уш. с, 2H), 5,38-5,50 (м, 2H), 4,74 (с, 2H), 4,68 (д, J=3,78 Гц, 2H), 4,57 (т, J=7,57 Гц, 2H), 2,43-2,53 (м, 2H)
27		339,1	340	2,35, V3018V3001	Способ 16	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,97 (уш. с, 1H), 7,18 (т, J=7,25 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,93 (д, J=7,25 Гц, 1H), 6,75 (д, J=7,25 Гц, 1H), 6,52 (уш. с, 2H), 5,43-5,56 (м, 2H), 4,79 (с, 2H), 4,56-4,62 (м, 2H), 4,42-4,47 (м, 2H), 2,32-2,39 (м, 2H)
28		336,2	337	2,59, V3018V3001	Способ 7	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,57 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,12-7,24 (м, 2H), 7,08 (д, J=7,25 Гц, 1H), 5,80-5,99 (м, 3H), 5,44-5,52 (м, 1H), 5,31-5,39 (м, 1H), 4,71 (с, 2H), 3,46-3,54 (м, 2H), 3,27-3,40 (м, 2H), 1,97-2,16 (м, 2H), 1,57 (уш. с, 2H)
29		322,2	323	2,45, V3018V3001	Способ 7	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,54 (уш. с, 1H), 8,19 (уш. с, 1H), 6,97-7,24 (м, 3H), 6,27 (уш. с, 1H), 5,92 (уш. с, 2H), 5,56-5,68 (м, 1H), 5,44-5,56 (м, 1H), 4,75 (с, 2H), 3,25-3,78 (м, 2H), 3,14-3,24 (м, 2H), 2,12-2,24 (м, 2H)
30		351,2	352	2,75, V3018V3001	Способ 14	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,09 (уш. с, 1H), 7,05 (с, 4H), 6,37 (уш. с, 2H), 5,60-5,73 (м, 1H), 4,83-4,96 (м, 3H), 3,67-3,72 (м, 2H), 3,12-3,17 (м, 2H), 1,91 (уш. с, 2H), 1,03-1,19 (м, 4H)
31		324,2	325	2,52, V3018V3001	Способ 10	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,63 (уш. с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,10-7,20 (м, 1H), 7,01 (д, J=7,58 Гц, 1H), 6,95 (д, J=7,58 Гц, 1H), 6,09 (т, J=6,06 Гц, 1H), 5,88 (с, 2H), 4,77 (с, 2H), 3,08-3,18 (м, 2H), 2,59-2,70 (м, 2H), 1,69 (уш. с, 2H), 1,13-1,31 (м, 4H)
32		339,1	340	2,15, V3018V3001	Способ 18	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,73 (уш. с, 1H), 6,85-6,93 (м, 2H), 6,58 (дд, J=1,58, 8,20 Гц, 1H), 6,37 (д, J=8,20 Гц, 1H), 6,26 (уш. с, 2H), 5,66-5,74 (м, 1H), 5,55 (уш. д, J=16,39 Гц, 1H), 4,63-4,69 (м, 4H), 4,03 (т, J=5,20 Гц, 2H), 2,97 (т, J=5,20 Гц, 2H)
33		353,1	354	2,46, V3018V3001	Способ 16	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,97 (уш. с, 1H), 7,08-7,21 (м, 2H), 6,85 (д, J=7,57 Гц, 1H), 6,78 (дд, J=1,89, 7,57 Гц, 1H), 6,39 (уш. с, 2H), 5,75-5,84 (м, 1H), 5,51 (дд, J=5,24, 15,68 Гц, 1H), 4,74-4,79 (м, 2H), 4,67 (д, J=4,73 Гц, 2H), 4,21-4,27 (м, 2H), 2,02-2,08 (м, 2H), 1,55-1,66 (м, 2H)

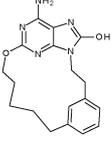
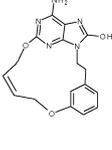
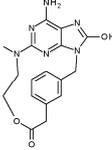
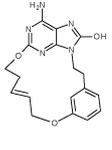
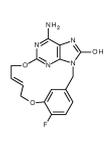
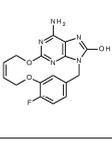
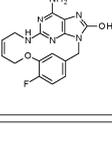
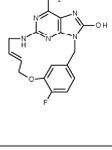
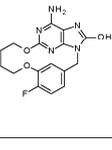
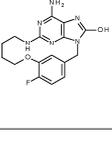
34		351,2	352	2,82, V3018V3001	Способ 14	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,94 (уш. с, 1H), 7,29 (д, J=6,94 Гц, 1H), 7,17-7,25 (м, 2H), 7,10 (д, J=6,94 Гц, 1H), 6,41 (уш. с, 2H), 5,42 (уш. с, 2H), 4,79 (уш. с, 2H), 4,16-4,24 (м, 2H), 3,23 (уш. с, 2H), 2,03 (уш. с, 2H), 1,77 (уш. с, 2H), 1,41 (уш. с, 2H)
35		327,1	328	1,81, V3018V3001	Способ 8	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,30 (уш. с, 1H), 9,64 (с, 1H), 7,33 (дд, J=6,9, 8,8 Гц, 1H), 6,24 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,96 (уш. с, 3H), 4,71 (с, 2H), 3,30-3,48 (м, 4H), 1,70-1,94 (м, 4H)
36		351,2	352	2,77, V3018V3001	Способ 14 Способ 26 (реакция метатезиса)	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,99 (уш. с, 1H), 7,13 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,02 (д, J=7,6 Гц, 2H), 6,34 (уш. с, 2H), 5,92 (дт, J=7,6, 10,1 Гц, 1H), 5,45 (дт, J=8,0, 10,1 Гц, 1H), 4,87 (с, 2H), 3,82 (т, J=7,6 Гц, 2H), 3,21-3,29 (м, 2H), 1,59-1,77 (м, 2H), 0,60-0,92 (м, 4H)
37		340,1	341	2,03, V3018V3001	Способ 21	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,21 (уш. с, 1H), 8,23 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,33 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,81 (дд, J=1,9, 5,6 Гц, 1H), 6,57 (уш. с, 2H), 5,51 (дт, J=7,6, 10,7 Гц, 1H), 5,42 (дт, J=5,6, 10,7 Гц, 1H), 4,88 (с, 2H), 4,78 (д, J=5,6 Гц, 2H), 4,51 (т, J=7,6 Гц, 2H)
38		341,1	342	2,4, V3018V3001	Способ 19	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,94 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,20 (т, J=7,7 Гц, 1H), 6,91 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,81 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,45 (уш. с, 2H), 4,82 (с, 2H), 4,49 (т, J=6,5 Гц, 2H), 3,98 (т, J=7,3 Гц, 2H), 1,62-1,76 (м, 2H), 1,50-1,61 (м, 2H), 1,32-1,45 (м, 2H)
39		340,1	341	1,88, V3018V3001	Способ 20	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,85 (уш. с, 1H), 7,96 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,55 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,21 (дд, J=4,6, 8,1 Гц, 1H), 6,33 (с, 2H), 5,45 (дт, J=7,6, 10,6 Гц, 1H), 5,30 (дт, J=5,6, 10,6 Гц, 1H), 4,88 (с, 2H), 4,32-4,55 (м, 4H), 2,42-2,48 (м, 2H)
40		340,1	341	1,94, V3018V3001	Способ 20	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,77 (уш. с, 1H), 7,91 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,47 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,18 (дд, J=4,0, 8,6 Гц, 1H), 6,34 (с, 2H), 5,70 (дт, J=6,5, 15,4 Гц, 1H), 5,24 (дт, J=5,5, 15,4 Гц, 1H), 4,93 (с, 2H), 4,56 (д, J=5,5 Гц, 2H), 4,45 (т, J=6,5 Гц, 2H), 2,35-2,42 (м, 2H)
41		324,1	325	2,06, V3018V3001	Способ 21	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,76 (с, 1H), 8,33 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,57 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,20 (дд, J=3,5, 7,6 Гц, 1H), 6,83 (д, J=11,6 Гц, 1H), 6,29 (уш. с, 2H), 5,79-6,00 (м, 1H), 4,93 (д, J=13,6 Гц, 1H), 4,81 (д, J=13,6 Гц, 1H), 4,45-4,67 (м, 1H), 3,78-3,98 (м, 1H), 2,18-2,36 (м, 1H), 2,01-2,14 (м, 1H), 1,54-1,83 (м, 2H)
42		338,1	339	2,21, V3018V3001	Способ 21	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,85 (уш. с, 1H), 8,32 (дд, J=1,5, 4,6 Гц, 1H), 7,57 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=4,6, 7,6 Гц, 1H), 6,86 (д, J=12,1 Гц, 1H), 6,32 (с, 2H), 5,70-5,85 (м, 1H), 5,00 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,80 (д, J=14,7 Гц, 1H), 3,75 (дт, J=4,6, 11,4 Гц, 1H), 3,54 (дт, J=4,6, 11,4 Гц, 1H), 1,93-2,47 (м, 3H), 1,24-1,65 (м, 3H)
43		355,2	356	2,53, V3018V3001	Способ 19	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,94 (уш. с, 1H), 7,13-7,30 (м, 2H), 6,98 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,80 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,41 (уш. с, 2H), 4,80 (с, 2H), 4,34 (т, J=6,8 Гц, 2H), 4,13 (т, J=6,3 Гц, 2H), 1,56 (м, 4H), 1,42 (м, 4H)

44		340,1	341	1,85, V3018V3001	Способ 21	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,78 (уш. с, 1H), 8,04 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,43 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,24 (пл, J=4,0, 7,6 Гц, 1H), 6,30 (с, 2H), 6,12 (дт, J=7,0, 15,7 Гц, 1H), 5,54 (дт, J=5,0, 15,7 Гц, 1H), 5,01 (с, 2H), 4,49 (д, J=5,0 Гц, 2H), 4,18-4,28 (м, 2H), 2,23-2,36 (м, 2H)
45		340,1	341	1,99, V3018V3001	Способ 21	¹ H ЯМР (500 МГц, DMF) δ 10,14 (уш. с, 1H), 8,29 (д, J=4,1 Гц, 1H), 7,58 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,43 (пл, J=4,1, 7,9 Гц, 1H), 6,66 (уш. с, 2H), 6,10 (дт, J=5,7, 10,4 Гц, 1H), 5,90 (дт, J=8,4, 10,4 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 5,13 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,96-4,18 (м, 2H), 2,56-2,76 (м, 2H)
46		338,1	339	2,09, V3018V3001	Способ 21	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,00 (уш. с, 1H), 7,58 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,11 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,99 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,39 (уш. с, 2H), 5,39 (дт, J=7,2, 10,4 Гц, 1H), 5,16 (дт, J=7,4, 10,4 Гц, 1H), 4,95 (с, 2H), 3,71 (т, J=7,4 Гц, 2H), 2,63-2,71 (м, 2H), 2,25-2,34 (м, 2H), 1,96-2,06 (м, 2H)
47		323,1	324	2,44, V3018V3001	Способ 21	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,22 (уш. с, 1H), 7,30 (пл, J=1,9, 7,3 Гц, 1H), 7,12-7,21 (м, 2H), 7,10 (пл, J=2,2, 7,3 Гц, 1H), 6,47 (уш. с, 2H), 5,55 (дт, J=4,0, 15,7 Гц, 1H), 5,18 (дт, J=7,2, 15,7 Гц, 1H), 4,89 (с, 2H), 4,07-4,24 (м, 2H), 3,37-3,66 (м, 2H), 2,11-2,33 (м, 2H)
48		323,1	324	2,52, V3018V3001	Способ 21	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,02 (уш. с, 1H), 7,30 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,03-7,23 (м, 3H), 6,43 (уш. с, 2H), 6,16 (дт, J=8,0, 9,6 Гц, 1H), 5,78 (дт, J=8,0, 9,6 Гц, 1H), 5,03-5,29 (м, 1H), 4,73-5,01 (м, 2H), 4,07-4,38 (м, 1H), 3,65-4,02 (м, 1H), 2,13-2,31 (м, 2H)
49		354,1	355	2,43, V3018V3001	Способ 21	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,00 (уш. с, 1H), 7,60 (т, J=7,7 Гц, 1H), 6,80 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,65 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,41 (уш. с, 2H), 5,81 (дт, J=7,7, 15,5 Гц, 1H), 5,58 (дт, J=5,4, 15,5 Гц, 1H), 4,87 (с, 2H), 4,84 (д, J=5,4 Гц, 2H), 4,10 (т, J=7,7 Гц, 2H), 1,90-2,07 (м, 2H), 1,48-1,66 (м, 2H)
50		342,1	343	2,03, V3018V3001	Способ 19	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,80 (уш. с, 1H), 8,03 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,40 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,24 (пл, J=4,6, 8,1 Гц, 1H), 6,32 (уш. с, 2H), 4,98 (с, 2H), 3,99-4,35 (м, 4H), 1,50-1,86 (м, 6H)
51		340,1	341	1,97, V3018V3001	Способ 21	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,05 (уш. с, 1H), 8,23 (д, J=6,1 Гц, 1H), 6,85 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,76 (пл, J=2,0, 6,1 Гц, 1H), 6,51 (с, 2H), 5,50 (дт, J=7,0, 15,7 Гц, 1H), 5,40 (дт, J=5,6, 15,7 Гц, 1H), 4,90 (с, 2H), 4,59 (д, J=5,6 Гц, 2H), 4,45-4,56 (м, 2H), 2,19-2,41 (м, 2H)
52		307,1	308	2,56, V3018V3001	Способ 22	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,17 (уш. с, 1H), 8,07 (с, 0,3H), 8,02 (с, 0,7H), 7,29 (д, J=7,6 Гц, 0,3H), 7,10-7,25 (м, 4H), 7,07 (д, J=7,3 Гц, 0,7H), 5,63-5,75 (м, 1H), 5,55 (дт, J=6,6, 10,7 Гц, 0,3H), 5,43 (дт, J=7,5, 15,3 Гц, 0,7H), 5,22 (с, 1,4H), 5,21 (с, 0,6H), 4,64-4,77 (м, 1,4H), 4,49-4,60 (м, 0,6H), 3,30 (д, J=7,9 Гц, 0,6H), 3,18 (д, J=7,9 Гц, 1,4H), 2,37-2,45 (м, 2H)

53		357,1	358	2,23, V3018V3001	Способ 23	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,95 (уш. с, 1H), 7,51 (с, 1H), 6,38 (с, 3H), 6,30 (с, 1H), 4,77 (с, 2H), 4,55 (т, J=6,3 Гц, 2H), 4,24 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,66 (с, 3H), 1,40-1,73 (м, 4H)
54		339,1	340	2,25, V3018V3001	Способ 16	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,98 (уш. с, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,14 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,86 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,79 (дд, J=1,7, 7,6 Гц, 1H), 6,43 (уш. с, 2H), 5,37 (т, J=5,5 Гц, 1H), 4,77 (с, 2H), 4,65 (д, J=5,5 Гц, 2H), 4,59 (с, 2H), 1,57 (с, 3H)
55		309,1	310	2,17, V3018V3001	Способ 22	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,11 (с, 0,5H), 8,08 (с, 0,5H), 8,06 (уш. с, 0,5H), 7,64 (с, 0,5H), 7,08-7,24 (м, 3H), 7,05 (д, J=7,1 Гц, 0,5H), 6,99 (д, J=7,6 Гц, 0,5H), 6,73-6,86 (м, 1H), 5,70-5,82 (м, 0,5H), 5,63 (дт, J=3,6, 16,2 Гц, 0,5H), 5,28-5,50 (м, 1H), 5,16 (с, 3H), 4,69-4,92 (м, 2H), 4,54 (д, J=5,6 Гц, 1H)
56		357,1	358	1,99, V3018V3001	Способ 23	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,85 (уш. с, 1H), 7,88 (с, 1H), 6,85 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,77 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,35 (уш. с, 2H), 4,77 (с, 2H), 4,45-4,63 (м, 2H), 4,08-4,34 (м, 2H), 3,68 (с, 3H), 1,44-1,72 (м, 4H)
57		355,1	356	1,94, V3018V3001	Способ 23	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,91 (уш. с, 1H), 7,84 (уш. с, 1H), 6,65-6,98 (м, 2H), 6,42 (уш. с, 2H), 5,26-5,48 (м, 2H), 4,95-5,21 (м, 2H), 4,77-4,90 (м, 2H), 4,71 (уш. с, 2H), 3,71 (уш. с, 3H)
58		342,1	343	2,01, V3018V3001	Способ 24	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,88 (уш. с, 1H), 8,24 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,28 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,79 (дд, J=1,5, 5,6 Гц, 1H), 6,46 (уш. с, 2H), 4,92 (с, 2H), 4,44 (т, J=6,3 Гц, 2H), 4,05-4,16 (м, 2H), 1,62-1,78 (м, 2H), 1,49-1,63 (м, 2H), 1,19-1,37 (м, 2H)
59		357,1	358	2,2, V3018V3001	Способ 23 Способ 25 (реакция метатезиса)	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,93 (уш. с, 1H), 6,98 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,91 (т, J=7,2 Гц, 1H), 6,70 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,31 (уш. с, 2H), 4,92 (д, J=13,5 Гц, 1H), 4,82 (д, J=13,5 Гц, 1H), 4,47-4,61 (м, 1H), 4,31-4,46 (м, 1H), 3,87-3,98 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,46-3,61 (м, 1H), 1,47-1,77 (м, 2H), 1,04-1,36 (м, 2H)
60		355,1	356	1,93, V3018V3001	Способ 23	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,92 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 6,86 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,81 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,41 (уш. с, 2H), 5,26-5,47 (м, 2H), 4,99-5,23 (м, 2H), 4,75-4,91 (м, 2H), 4,71 (с, 2H), 3,71 (с, 3H)
61		355,1	356	2,15, V3018V3001	Способ 25	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,95 (уш. с, 1H), 6,80-7,03 (м, 2H), 6,63 (д, J=6,6 Гц, 1H), 6,33 (уш. с, 2H), 5,76-5,90 (м, 1H), 5,04 (дд, J=5,8, 16,0 Гц, 1H), 4,92 (с, J=14,1 Гц, 2H), 4,69-4,84 (м, 2H), 4,44 (д, J=13,6 Гц, 1H), 3,86-3,98 (м, 1H), 3,78 (с, 3H)
62		355,1	356	2,15, V3018V3001	Способ 25	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,90 (с, 1H), 6,79-6,88 (м, 2H), 6,69-6,77 (м, 1H), 6,31 (с, 2H), 5,60-5,81 (м, 1H), 5,32-5,46 (м, 2H), 5,19-5,31 (м, 1H), 4,92 (д, J=13,6 Гц, 1H), 4,80 (д, J=13,6 Гц, 1H), 4,27-4,40 (м, 1H), 4,10-4,26 (м, 1H), 3,83 (с, 3H)

63		355,1	356	2,05, V3018V3001	Способ 25	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,91 (уш. с, 1H), 6,99 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,87 (д, J=2,5, 9,0 Гц, 1H), 6,82 (д, J=9,0 Гц, 1H), 6,41 (уш. с, 2H), 5,62 (дт, J=6,6, 16,0 Гц, 1H), 5,34 (дт, J=3,5, 16,0 Гц, 1H), 4,79 (с, 2H), 4,72 (д, J=3,5 Гц, 2H), 4,33 (д, J=6,6 Гц, 2H), 3,68 (с, 3H)
64		341,1	342	2,13, V3018V3001	Способ 18 Способ 24	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,79 (уш. с, 1H), 7,16 (с, 1H), 6,88 (т, J=7,7 Гц, 1H), 6,62 (д, J=1,9, 7,7 Гц, 1H), 6,36 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,25 (уш. с, 2H), 4,26-4,34 (м, 2H), 4,16-4,25 (м, 2H), 3,97-4,11 (м, 2H), 2,90-3,00 (м, 2H), 1,49-1,70 (м, 4H)
65		355,1	356	2,19, V3018V3001	Способ 25	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,00 (уш. с, 1H), 7,52 (с, 1H), 6,43 (с, 3H), 6,35 (с, 1H), 5,25-5,50 (м, 2H), 4,96-5,22 (м, 2H), 4,74-4,85 (м, 2H), 4,72 (с, 2H), 3,68 (с, 3H)
66		355,2	356	2,58, V3018V3001	Способ 23	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,89 (уш. с, 1H), 7,55 (уш. с, 1H), 6,96 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,83 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,32 (уш. с, 2H), 4,78 (с, 2H), 3,97-4,34 (м, 2H), 3,71 (с, 3H), 2,56-2,67 (м, 2H), 1,53-1,82 (м, 2H), 1,14-1,45 (м, 4H)
67		353,1	354	2,53, V3018V3001	Способ 23	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,88 (уш. с, 1H), 7,79 (уш. с, 1H), 7,12 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,87 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,40 (уш. с, 2H), 5,66 (дт, J=8,0, 10,7 Гц, 1H), 5,57 (дт, J=7,1, 10,7 Гц, 1H), 4,75 (с, 2H), 4,46 (т, J=8,0 Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,21 (д, J=7,1 Гц, 2H), 2,16-2,40 (м, 2H)
68		353,1	354	2,5, V3018V3001	Способ 23	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,83 (уш. с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,12 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,81 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,38 (уш. с, 2H), 5,69 (дт, J=8,0, 15,7 Гц, 1H), 5,43 (дт, J=7,1, 15,7 Гц, 1H), 4,76 (с, 2H), 4,62-4,73 (м, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,08 (д, J=7,1 Гц, 2H), 2,36-2,46 (м, 2H)
69		355,2	356	2,53, V3018V3001	Способ 23	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,82 (уш. с, 1H), 7,39 (уш. с, 1H), 7,03 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,81 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,30 (уш. с, 2H), 4,83 (с, 2H), 3,87-4,24 (м, 2H), 3,64 (с, 3H), 2,54-2,70 (м, 2H), 1,52-1,78 (м, 2H), 1,10-1,36 (м, 4H)
70		357,1	358	2,14, V3018V3001	Способ 25 Способ 24	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,78 (уш. с, 1H), 7,77 (уш. с, 1H), 6,84 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,77 (д, J=2,5, 8,5 Гц, 1H), 6,31 (уш. с, 2H), 4,85 (с, 2H), 4,38 (т, J=7,1 Гц, 2H), 4,07-4,27 (м, 2H), 3,66 (с, 3H), 1,57-1,69 (м, 2H), 1,40-1,56 (м, 2H)
71		341,1	342	2,34, V3018V3001	Способ 16 (реакция метатезиса) Способ 23 (D6 и 56)	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,00 (уш. с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,14 (т, J=7,7 Гц, 1H), 6,79 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,74 (д, J=1,9, 7,7 Гц, 1H), 6,44 (уш. с, 2H), 4,96 (д, J=13,9 Гц, 1H), 4,87-4,93 (м, 1H), 4,67 (д, J=13,9 Гц, 1H), 4,48-4,61 (м, 1H), 4,01-4,15 (м, 1H), 3,78-3,88 (м, 1H), 1,66-1,79 (м, 1H), 1,48-1,61 (м, 2H), 0,85 (д, J=6,9 Гц, 3H)
72		353,1	354	2,47, V3018V3001	Способ 23	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,85 (уш. с, 1H), 7,92 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,07 (д, J=2,0, 8,1 Гц, 1H), 6,86 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,38 (с, 2H), 5,71 (дт, J=8,0, 10,7 Гц, 1H), 5,39 (дт, J=7,6, 10,7 Гц, 1H), 4,88 (с, 2H), 4,25-4,39 (м, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,24 (д, J=7,6 Гц, 2H), 2,25-2,40 (м, 2H)

73		353,1	354	2,48, V3018V3001	Способ 23	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,95 (уш. с, 1H), 7,61 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,01 (дд, J=2,0, 8,1 Гц, 1H), 6,84 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,43 (уш. с, 2H), 5,56 (дт, J=7,0, 15,7 Гц, 1H), 5,28 (дт, J=6,6, 15,7 Гц, 1H), 4,89 (с, 2H), 4,41-4,59 (м, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,07 (д, J=6,6 Гц, 2H), 2,22-2,37 (м, 2H)
74		355,1	356	2,11, V3018V3001	Способ 25	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,85 (уш. с, 1H), 7,81 (уш. с, 1H), 6,83 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,78 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,38 (уш. с, 2H), 5,29-5,49 (м, 2H), 4,95-5,15 (м, 2H), 4,82 (уш. с, 2H), 4,65-4,78 (м, 2H), 3,68 (с, 3H)
75		355,1	356	2,16, V3018V3001	Способ 25	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) □ 9,97 (уш. с, 1H), 7,17 (с, 1H), 6,49 (уш. с, 2H), 6,42 (с, 1H), 6,37 (с, 1H), 5,63-5,71 (м, 2H), 4,75-4,80 (м, 2H), 4,73 (с, 2H), 4,56 (д, J=4,6 Гц, 2H), 3,65 (с, 3H)
76		327,1	328	2,33, V3018V3001	Способ 23 (D6 и 56)	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,86 (уш. с, 1H), 7,49 (дд, J=1,5, 7,6 Гц, 1H), 7,24 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,96 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,88 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,34 (с, 2H), 4,88 (уш. с, 2H), 4,14-4,30 (м, 2H), 4,02-4,13 (м, 2H), 1,77-2,16 (м, 4H)
77		325,1	326	2,19, V3018V3001	Способ 25	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,90 (уш. с, 1H), 7,35 (дд, J=1,5, 7,6 Гц, 1H), 7,22 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,13 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,89 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,34 (с, 2H), 6,04 (дт, J=8,0, 10,7 Гц, 1H), 5,66 (дт, J=7,0, 10,7 Гц, 1H), 4,83 (уш. с, 6H)
78		324,1	325	2,03, V3018V3001	Способ 26	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,15 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,41 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,34 (дд, J=4,0, 8,0 Гц, 1H), 7,02 (с, 2H), 6,3 (дт, J=7,0, 15,7 Гц, 1H), 5,65 (дт, J=5,1, 15,7 Гц, 1H), 5,40 (с, 2H), 4,42-4,57 (м, 2H), 4,37 (д, J=5,1 Гц, 2H), 2,35-2,45 (м, 2H)
79		324,1	325	2,11, V3018V3001	Способ 26	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,15 (д, J=4,1 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,52 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,30 (дд, J=4,1, 8,2 Гц, 1H), 7,14 (уш. с, 2H), 5,95 (дт, J=7,0, 10,7 Гц, 1H), 5,80 (дт, J=7,6, 10,7 Гц, 1H), 5,40 (уш. с, 2H), 4,59 (д, J=7,0 Гц, 2H), 4,24 (т, J=7,6 Гц, 2H), 2,55-2,62 (м, 2H)
80		370,1	371	2,03, V3018V3001	Способ 27	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,48 (уш. с, 1H), 7,34-7,72 (м, 2H), 7,26 (т, J=7,3 Гц, 1H), 7,07 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,90 (дд, J=2,5, 7,3 Гц, 1H), 4,87 (с, 2H), 4,75 (с, 2H), 4,21-4,14 (м, 2H), 3,41-3,50 (м, 2H), 1,75-1,90 (м, 2H)
81		353,1	354	2,31, V3018V3001	Способ 16 (04) Способ 23 (реакция метатезиса и конечная циклизация)	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,95 (уш. с, 1H), 7,12 (д, J=8,2 Гц, 2H), 6,83 (д, J=8,2 Гц, 2H), 6,29 (уш. с, 2H), 5,53 (дт, J=6,6, 15,7 Гц, 1H), 5,27 (дт, J=5,4, 15,7 Гц, 1H), 4,87 (с, 2H), 4,67 (д, J=5,4 Гц, 2H), 3,59 (т, J=6,6 Гц, 2H), 1,90-2,10 (м, 2H), 1,53-1,71 (м, 2H)
82		337,2	338	2,45, V3018V3001	Способ 18 (D5) Способ 14 (15)	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,81 (уш. с, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,99 (т, J=7,2 Гц, 1H), 6,84 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,76 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,29 (уш. с, 2H), 5,52 (дт, J=5,7, 15,5 Гц, 1H), 5,15 (дт, J=4,9, 15,5 Гц, 1H), 4,45 (т, J=4,9 Гц, 2H), 4,04 (т, J=5,7 Гц, 2H), 3,07-3,2 (м, 4H), 2,15-2,41 (м, 2H)

83		339,2	340	2,57, V3018V3001	Способ 24	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,85 (уш. с, 1H), 7,23 (с, 1H), 6,79-6,91 (м, 2H), 6,42-6,53 (м, 1H), 6,24 (уш. с, 2H), 4,08 (т, J=6,5 Гц, 2H), 3,91-4,01 (м, 2H), 2,85-2,97 (м, 2H), 2,53-2,60 (м, 2H), 1,66 (кв, J=6,8 Гц, 2H), 1,28 (кв, J=6,8 Гц, 2H), 1,12 (кв, J=6,8 Гц, 2H)
84		339,1	340	2,28, V3018V3001	Способ 18	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,09 (уш. с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,07 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,63 -6,77 (м, 2H), 6,55 (уш. с, 2H), 5,64 (дт, J=4,7, 11,5 Гц, 1H), 5,54 (дт, J=5,7, 11,5 Гц, 1H), 4,89-5,12 (м, 2H), 4,75 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,94 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,85 (т, J=6,8 Гц, 2H)
85		354,1	355	2,2, V3018V3001	Способ 28	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,63 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,22 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,16 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,10 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,07 (уш. с, 2H), 4,79 (с, 2H), 4,25-4,31 (м, 2H), 3,76-4,19 (м, 2H), 3,63 (с, 2H), 3,00 (с, 3H)
86		353,1	354	2,2, V3018V3001	Способ 29	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,71 (с, 1H), 6,86 (т, J=7,7 Гц, 1H), 6,77 (с, 1H), 6,62 (дд, J=1,9, 7,7 Гц, 1H), 6,33 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,21 (с, 2H), 5,63 (дт, J=6,3, 15,4 Гц, 1H), 5,55 (дт, J=4,4, 15,4 Гц, 1H), 4,57 (д, J=4,4 Гц, 2H), 4,32 (т, J=5,20 Гц, 2H), 3,97 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,96 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,22-2,40 (м, 2H)
87		343,1	344	2,18, V3018V3001	Способ 30	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,99 (уш. с, 1H), 7,63 (дд, J=1,9, 8,2 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=8,2, 11,0 Гц, 1H), 6,70-6,96 (м, 1H), 6,46 (уш. с, 2H), 5,76 (дт, J=6,3, 16,1 Гц, 1H), 5,65 (дт, J=3,8, 16,1 Гц, 1H), 4,78-4,85 (м, 2H), 4,77 (с, 2H), 4,57 (д, J=6,3 Гц, 2H)
88		343,1	344	2,18, V3018V3001	Способ 30	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,02 (уш. с, 1H), 8,05 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=8,2, 11,2 Гц, 1H), 6,48 (уш. с, 2H), 5,32-5,50 (м, 2H), 4,98-5,28 (м, 2H), 4,81-4,97 (м, 2H), 4,79 (с, 2H)
89		342,1	343	2,14, V3018V3001	Способ 31	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,66 (уш. с, 1H), 8,10 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=8,2, 11,2 Гц, 1H), 6,62-6,90 (м, 1H), 6,29 (т, J=6,8 Гц, 1H), 6,02 (уш. с, 2H), 5,12-5,45 (м, 2H), 4,77-5,06 (м, 2H), 4,70 (с, 2H), 3,52-4,32 (м, 2H)
90		342,1	343	2,13, V3018V3001	Способ 31	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,64 (уш. с, 1H), 7,75 (дд, J=1,7, 8,4 Гц, 1H), 7,07 (дд, J=8,4, 11,2 Гц, 1H), 6,72-6,93 (м, 1H), 6,48 (т, J=5,5 Гц, 1H), 5,98 (с, 2H), 5,68 (дт, J=6,0, 15,8 Гц, 1H), 5,59 (дт, J=3,8, 15,8 Гц, 1H), 4,70 (с, 2H), 4,59 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,63-3,86 (м, 2H)
91		345,1	346	2,21, V3018V3001	Способ 32	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,92 (уш. с, 1H), 8,08 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=8,2, 11,7 Гц, 1H), 6,62-6,91 (м, 1H), 6,41 (уш. с, 2H), 4,81 (с, 2H), 4,57 (т, J=6,5 Гц, 2H), 4,35 (т, J=6,8 Гц, 2H), 1,62-1,74 (м, 2H), 1,50-1,60 (м, 2H)
92		344,1	345	2,2, V3018V3001	Способ 32	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,58 (с, 1H), 8,16 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,08 (дд, J=8,5, 11,7 Гц, 1H), 6,59-6,88 (м, 1H), 6,23 (т, J=6,5 Гц, 1H), 5,94 (с, 2H), 4,74 (с, 2H), 4,29 (т, J=7,3 Гц, 2H), 3,38-3,57 (м, 2H), 1,53-1,72 (м, 2H), 1,26-1,47 (м, 2H)

Биологическая активность соединений формулы (I).

Описание анализов биологической активности.

Оценка активности TLR7 и TLR8.

Способность соединений активировать TLR7 и TLR8 человека оценивали в анализе репортерного гена с использованием клеток HEK293, временно трансфицированных вектором экспрессии TLR7 или TLR8 и репортерной конструкцией NFκB-luc. Кратко, клетки HEK293 выращивали в культуральной среде (DMEM, обогащенная 10% FCS и 2 mM глутамин). Для трансфекции клеток в 10 см чашках клетки отделяли трипсином-EDTA, трансфицировали смесью плазмиды CMV-TLR7 или TLR8 (750 нг), плазмиды NFκB-luc (375 нг) и трансфекционного реагента и инкубировали 48 ч при 37°C в увлажненной атмосфере 5% CO₂. Далее трансфицированные клетки отслаивали трипсином-EDTA, промывали в PBS и ресуспендировали в среде до плотности $1,67 \times 10^5$ клеток/мл. 30 мкл клеток затем распределяли в каждую лунку в 384-луночных планшетах, где уже содержалось 10 мкл соединения в 4% ДМСО. После 6 ч инкубации при 37°C 5% CO₂ определяли люциферазную активность путем добавления 15 мкл субстрата Steady Lite Plus (Perkin Elmer) в каждую лунку и считывали показания, полученные на устройстве для считывания микропланшетов ViewLux ultraHTS (Perkin Elmer). Кривые зависимости доза-эффект были составлены исходя из измерений, выполненных в четырех повторах. Для каждого соединения определяли значения наиболее низких эффективных концентраций (LEC), определенных как концентрация, которая вызывает эффект, который по меньшей мере в два раза выше допустимого отклонения анализа.

Параллельно подобные серии разведений соединения использовали (10 мкл соединения в 4% ДМСО) с 30 мкл на лунку клеток, трансфицированных только репортерной конструкцией NFκB-luc ($1,67 \times 10^5$ клеток/мл). После 6 ч инкубации при 37°C 5% CO₂ определяли люциферазную активность путем добавления 15 мкл субстрата Steady Lite Plus (Perkin Elmer) в каждую лунку и считывали показания, полученные на устройстве для считывания микропланшетов ViewLux ultraHTS (Perkin Elmer). Данные обратного скрининга регистрировали как LEC.

Измерение продуцирования интерферона в PBMC человека.

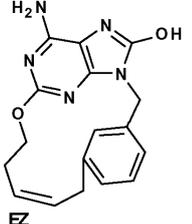
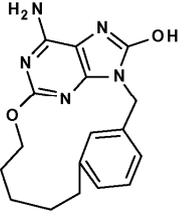
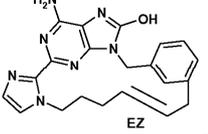
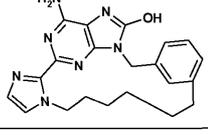
Активация TLR7 человека приводит к усиленному образованию интерферона плазматцитоидными дендритными клетками, присутствующими в крови человека. Способность соединения индуцировать выработку интерферона оценивали посредством определения интерферона в кондиционированных средах из мононуклеарных клеток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

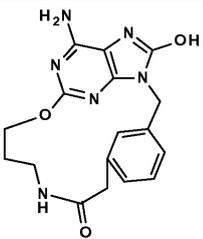
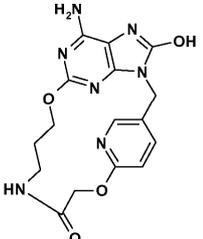
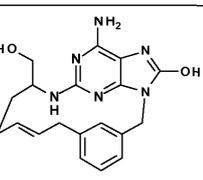
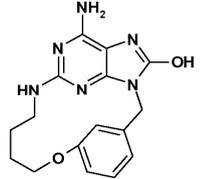
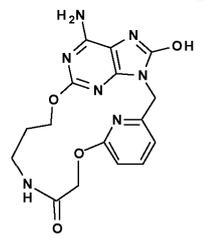
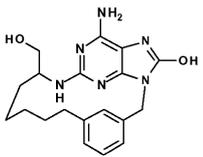
Значения LEC для соединений в табл. 2 на TLR8-NFκB-luc HEK293 составляли >10 мкм для соединения 6, 20,46 мкм для соединения 39, >19,49 мкм для соединения 40, 11,16 мкм для соединения 41, >10 мкм для соединения 44, 5,48 мкм для соединения 47, >10 мкм для соединения 63, 0,27 мкм для соединения 75 и >25 мкм для всех остальных соединений.

Значения LEC для соединений в табл. 2 на NFκB-luc HEK293 превышали наибольшую тестируемую концентрацию (>10 мкм для соединений 6, 44 и 63 и >25 мкм для всех остальных соединений).

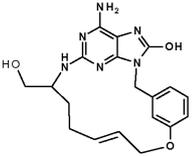
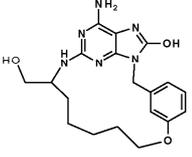
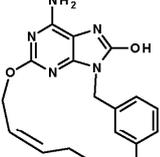
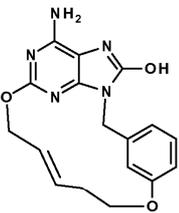
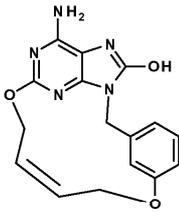
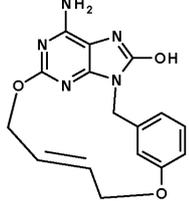
Таблица 2

Соединения формулы (I), n представляет собой число выполненных экспериментов

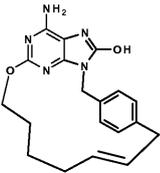
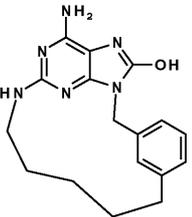
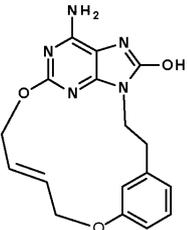
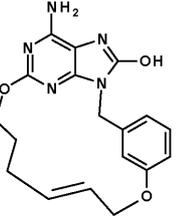
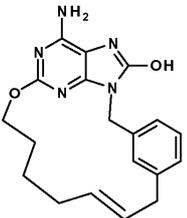
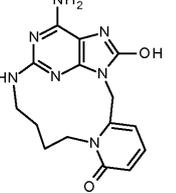
№	Структура	HEK293 TLR7-NFκB-luc (LEC; мкМ)	n	PBMC HEK-ISRE-luc (LEC; мкМ)	n
1		0,154	5	0,081	5
2		0,51	1	0,22	2
3		1,05	1	0,14	1
4		3,27	1	0,64	2

5		0,24	1	0,044	2
6		> 10	1	1,73	2
7		0,87	1	0,31	2
8		2,42	1	0,68	4
9		0,30	1	0,098	2
10		5,26	1	0,53	2

11		0,050	2	0,022	4
12		0,39	1	0,043	4
13		14,69	1	4,7	2
14		1,68	1	0,51	3
15		0,12	6	0,016	11
16		0,375	12	0,11	7
17		0,067	4	0,013	6

18		0,82	1	0,056	2
19		2,24	1	0,14	2
20		0,74	1	0,15	2
21		0,3	1	0,05	2
22		0,12	1	0,054	4
23		0,043	1	0,012	2

24		1,05	1	0,15	2
25		20,22	1	3,61	4
26		0,027	1	0,093	4
27		1,31	6	0,11	6
28		0,77	1	0,26	4
29		0,81	1	0,15	2

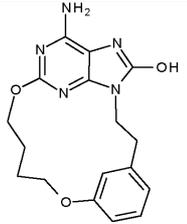
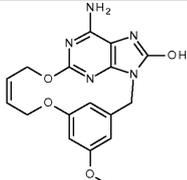
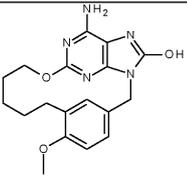
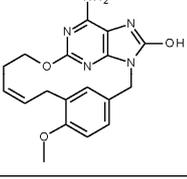
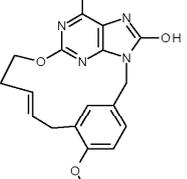
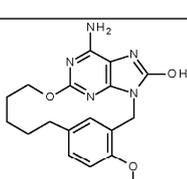
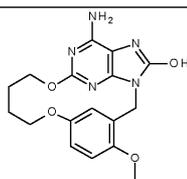
30		0,87	1	0,56	2
31		1,36	2	0,263	6
32		0,92	2	0,12	4
33		0,17	2	0,11	4
34		9,81	1	0,032	2
35		1,68	1	0,41	2

36		12,45	1	0,68	2
37		0,8	1	0,12	2
38		0,53	3	0,027	2
39		1,16	2	0,22	4
40		1,3	3	0,15	4
41		1,93	2	0,48	4
42		2,28	2	0,5	4

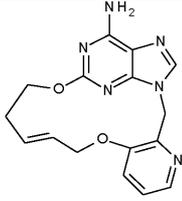
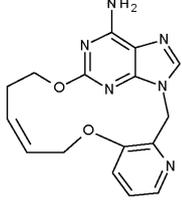
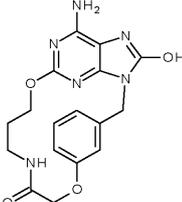
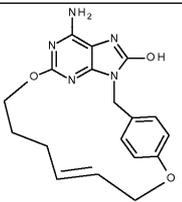
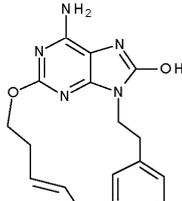
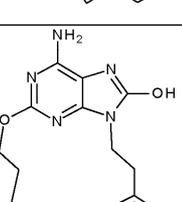
43		0,11	2	0,034	4
44		5,77	2	0,62	2
45		0,108	2	0,01	6
46		6,49	1	1,13	2
47		3,43	3	2,34	4
48		0,64	1	2,04	2
49		0,21	1	0,16	2

50		1,19	1	0,24	2
51		0,74	1	0,069	2
52		7,96	1	4,8	2
53		0,029	1	0,01	2
54		0,041	2	0,026	4
55		> 25	1	15,31	2
56		0,056	2	0,01	4

57		0,08	1	0,021	2
58		0,63	3	0,086	4
59		4,41	1	1,92	2
60		0,088	1	0,033	2
61		4,7	1	4,98	2
62		7,26	1	2,03	2
63		0,12	1	0,031	2

64		1,49	1	0,5	2
65		0,038	2	0,03	2
66		0,032	1	0,018	2
67		0,0024	1	0,0028	2
68		0,006	1	0,0057	2
69		0,2	1	0,039	2
70		0,15	1	0,04	2

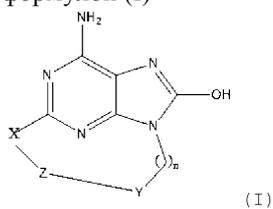
71		0,12	1	0,04	2
72		0,018	1	0,0029	2
73		0,045	1	0,01	2
74		0,1	1	0,044	2
75		0,0068	1	0,0026	2
76		0,12	1	0,064	2
77		0,53	1	0,1	2

78		9,68	1	$\frac{2}{> 25}$	2
79		2,34	1	1,78	2
80		0,041	3	0,087	4
81		4,59	1	0,63	2
82		3,95	1		
83		> 25	1	2,66	4

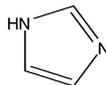
84		3, 4	1	0, 51	2
85		0, 33	2	12, 48	4
86		7, 91	1	2, 43	2
87		0, 034	1		
88		0, 11	1		
89		0, 4	1		
90		0, 063	1		
91		0, 14	1		
92		0, 47	1		

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, характеризующееся формулой (I)



и его фармацевтически приемлемые соли,
где $n = 1-3$;
X представляет собой кислород, азот или



Y представляет собой фенилен или пиридиндил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкокси или галогена;

Z представляет собой насыщенный или ненасыщенный C_{1-10} алкил, необязательно замещенный C_{1-6} алкилгидроксилом; или

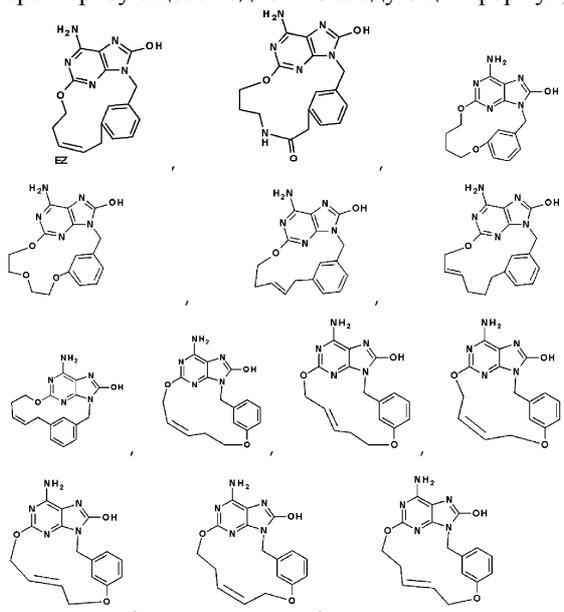
Z представляет собой C_{1-6} алкил-NH-C(O)- C_{1-6} алкил- или C_{1-6} алкил-NH-C(O)- C_{1-6} алкил-O-; или

Z представляет собой C_{1-10} алкил-O-, где указанный алкил является ненасыщенным или насыщенным и необязательно может быть замещен C_{1-6} алкилом или C_{1-6} алкилгидроксилом; или

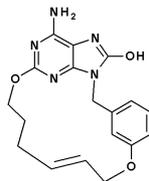
Z представляет собой C_{1-6} алкил-O- C_{1-6} алкил-, где указанный алкил является ненасыщенным; или

Z представляет собой C_{1-6} алкил-O- C_{1-6} алкил-O-, где указанный алкил является насыщенным.

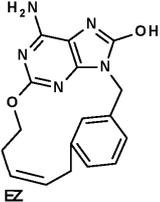
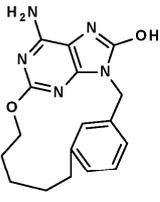
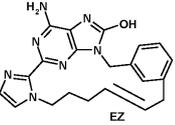
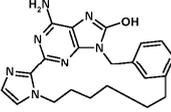
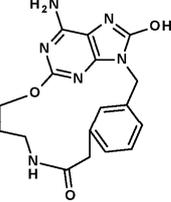
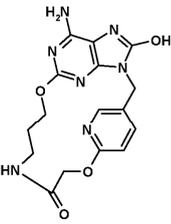
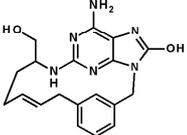
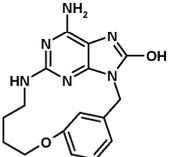
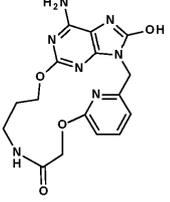
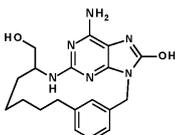
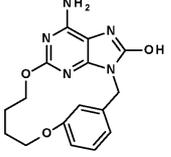
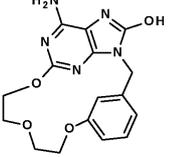
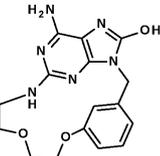
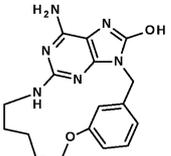
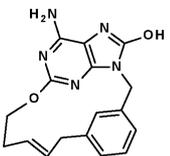
2. Соединение по п.1, характеризующееся одной из следующих формул, выбранных из группы:



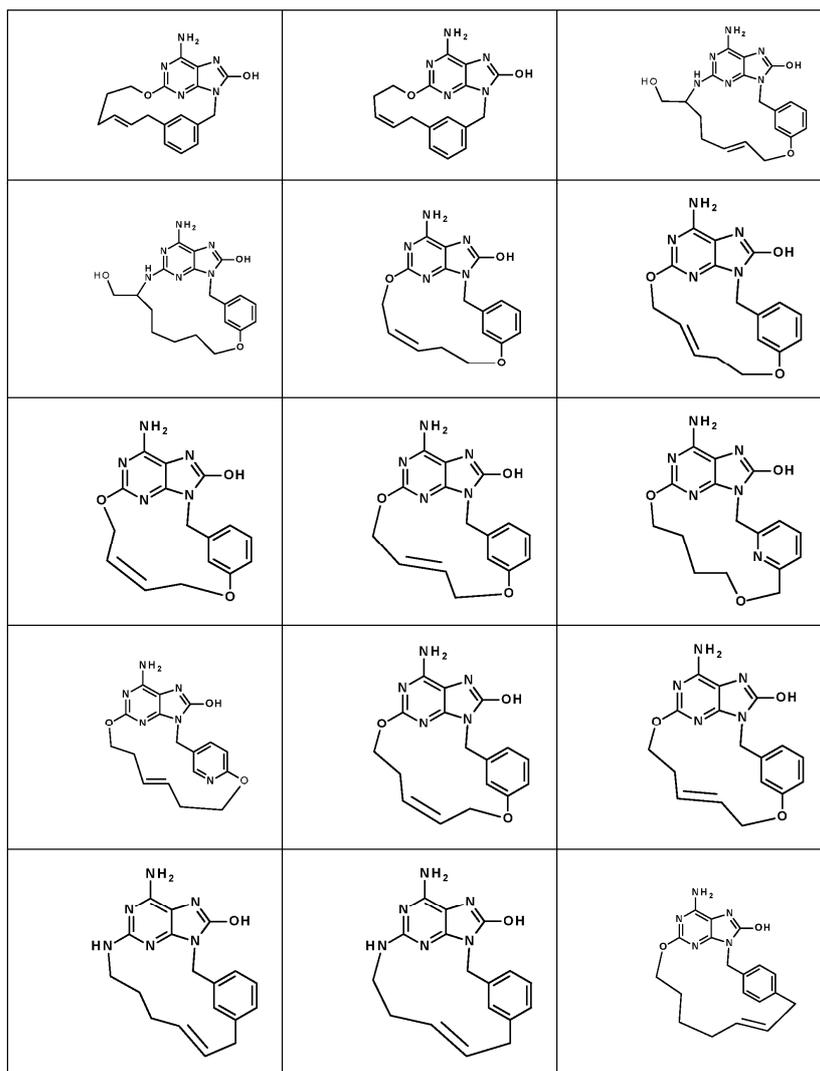
ИЛИ

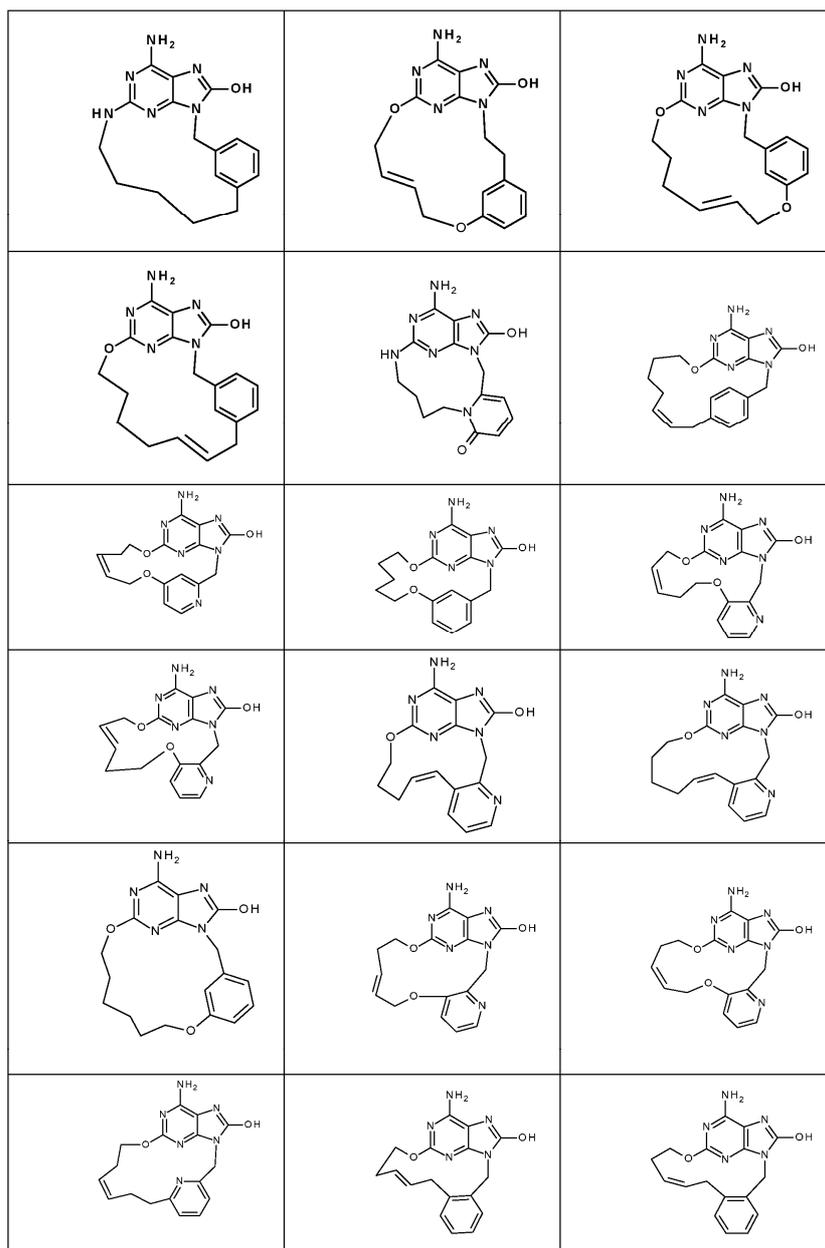


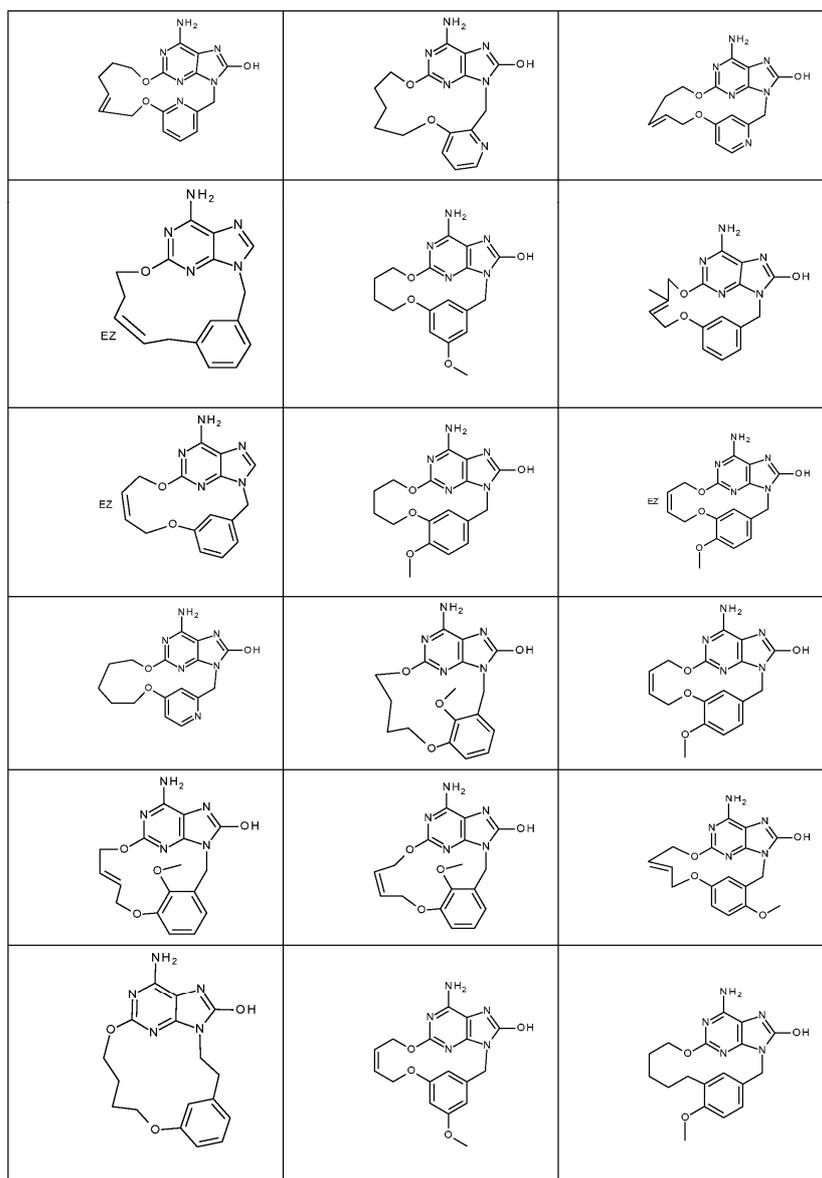
3. Соединение, выбранное из группы, состоящей из

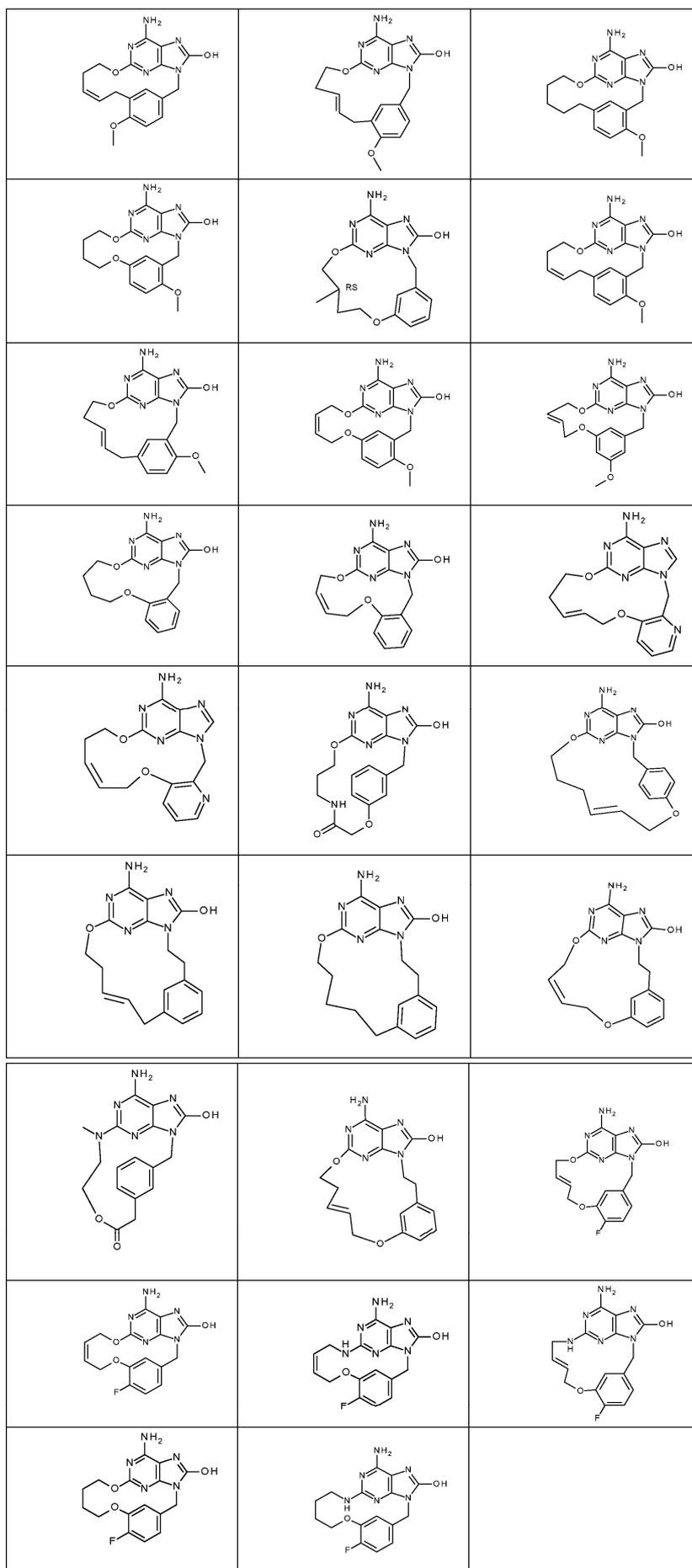
		
		
		
		
		

035790









или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Фармацевтическая композиция для лечения нарушения, в которое вовлечена модуляция толл-подобных рецепторов TLR7, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль по пп.1-3 вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми эксципиентами, разбавителями или носителями.

5. Применение соединения формулы (I) по пп.1-3 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения нарушения, в которое вовлечена модуляция TLR7.

6. Применение фармацевтической композиции по п.4 для лечения нарушения, в которое вовлечена модуляция TLR7.

