(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202090547 (13) A2

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.09.30

(22) Дата подачи заявки
2014.03.28

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

(54) МАКРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ДЕАЗА-ОКСИПУРИНЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

(31) **13161865.4**
(32) **2013.03.29**
(33) **EP**
(62) **201591887; 2014.03.28**

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

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

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

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

202090547 A2

202090547 A2

МАКРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ДЕАЗА-ОКСИПУРИНЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

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

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

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

использования экспериментальных животных в качестве моделей врожденного иммунитета человека.

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

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

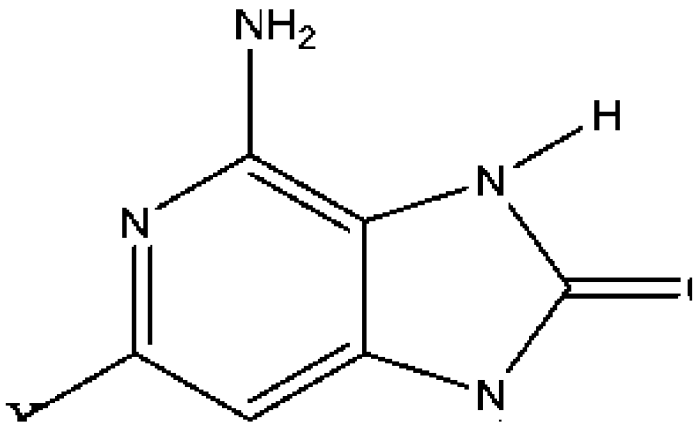
Тем не менее, существует острая потребность в новых модуляторах толл-подобных рецепторов, обладающих предпочтительной селективностью, более высокой эффективностью, более высокой метаболической стабильностью, а также улучшенным профилем безопасности по сравнению с соединениями из известного уровня техники.

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

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

Vaccines 2009, 5, 381-394).

В соответствии с настоящим изобретением представлено соединение формулы (I)



и его фармацевтически приемлемые соли, где

X представляет собой кислород, азот или серу,

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

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

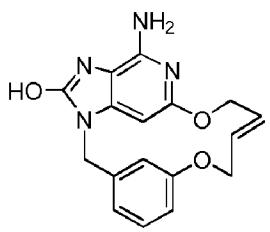
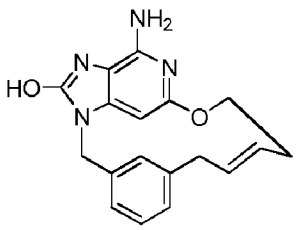
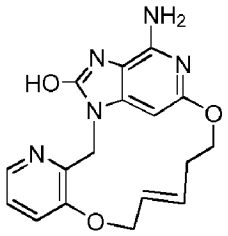
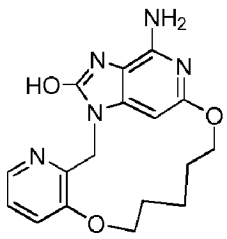
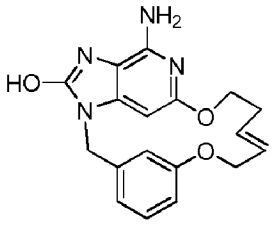
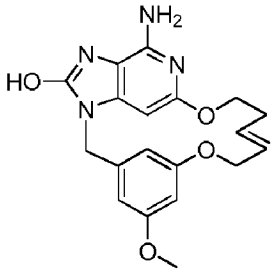
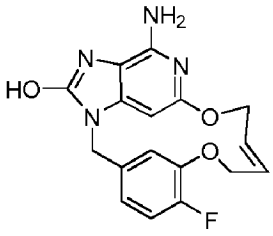
или Z представляет собой C_{1-6}алкил -NH-C(O)- C_{1-6}алкил-, C_{1-6}алкил-NH- или C_{1-6}алкил -NH-C(O)- C_{1-6}алкил -O-;

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

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

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

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

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

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

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

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

Термин “галоген” относится к фтору, хлору, брому или йоду.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

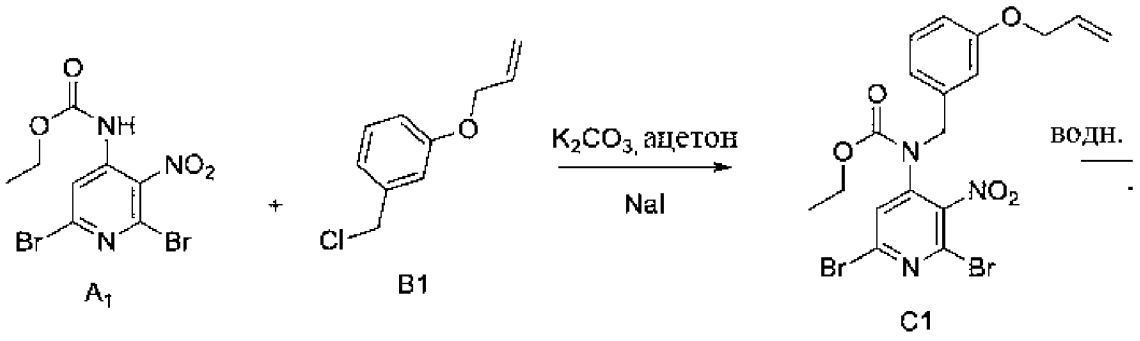
Особенно предпочтительно составление вышеуказанных фармацевтических композиций в виде стандартной лекарственной формы для простоты введения и равномерного дозирования. Стандартная лекарственная форма, применяемая в настоящем документе, относится к физически отдельным единицам, подходящим в качестве единичных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

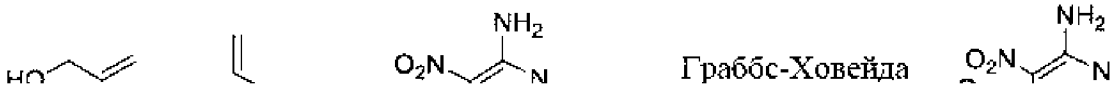
Специалисты в области лечения инфекционных заболеваний смогут определить эффективное количество, исходя из результатов тестов, представленных далее в данном документе. В целом, полагают, что эффективное суточное количество будет составлять от 0,01 мг/кг до 50 мг/кг массы тела, более предпочтительно от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

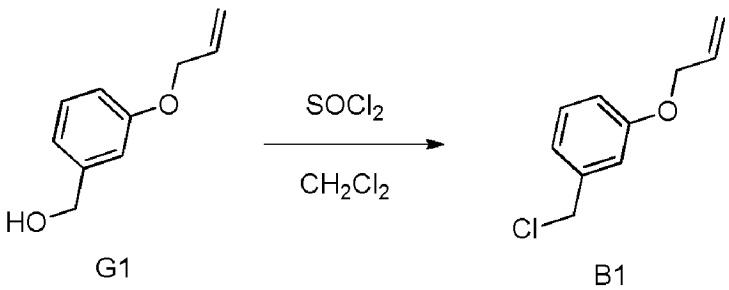
частности, от 5 до 200 мг активного ингредиента на единицу лекарственной формы.

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

Общая схема получения конечных продуктов: способ 1

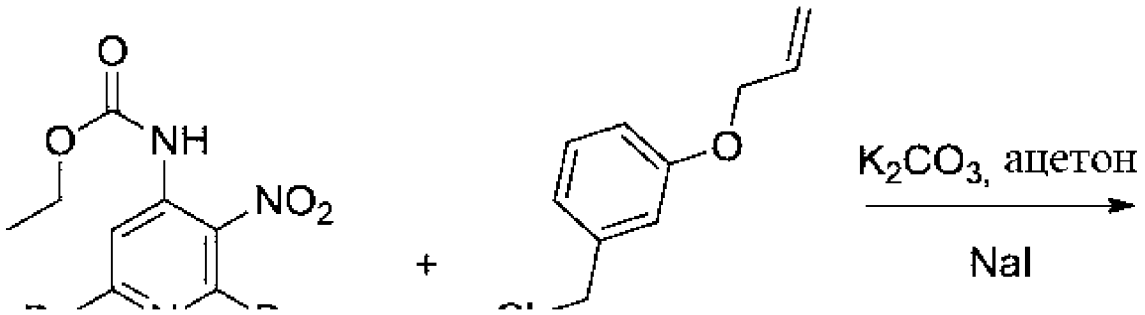






Синтез промежуточного соединения B1

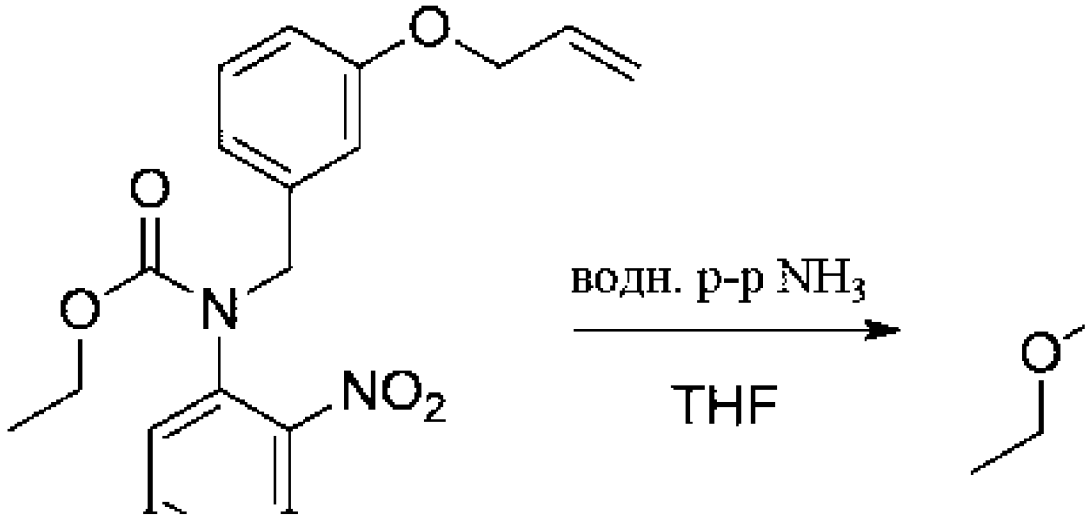
$SOCl_2$ (80 мл; 1,11 моля) каплями добавляли к смеси G1 (19,1 г; 111 ммоль) в CH_2Cl_2 (230 мл) при к.т. Смесь перемешивали при к.т. в течение 16 часов. Растворитель выпаривали, а остаток солюбилизировали в CH_2Cl_2 и обрабатывали насыщенный водным раствором $NaHCO_3$ до основного pH. Слои разделяли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



Синтез промежуточного соединения C1

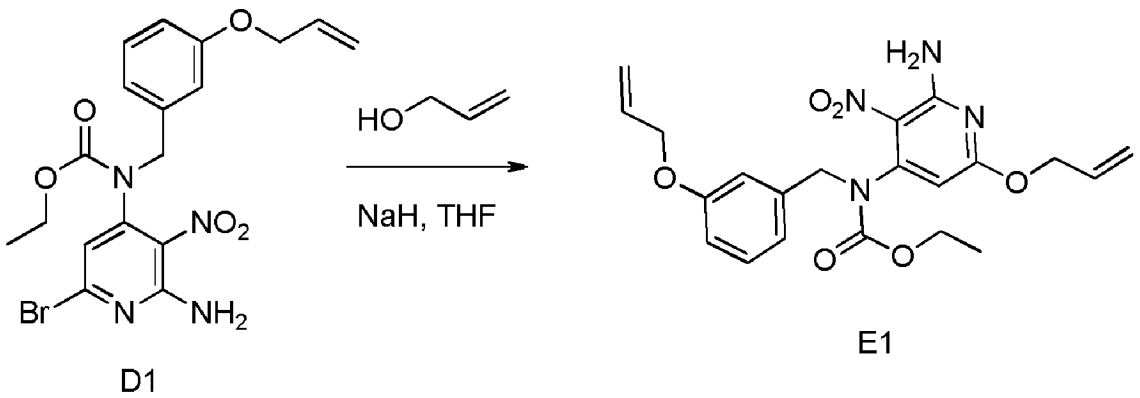
Реакцию проводили параллельно на двух партиях (13,6 ммоля и 27,1 ммоля A1).

К раствору A1 (5,0 г; 13,6 ммоля) и K_2CO_3 (3,75 г; 27,1 ммоля) в ацетоне (100 мл) добавляли B1 (4,46 г; 24,4 ммоля) и NaI (2,23 г; 14,9 ммоля) при к.т. Смесь перемешивали при к.т. в течение 16 часов. Смесь фильтровали и фильтрат выпаривали in vacuo с получение коричневого масла. Две партии объединяли и очищали препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 220 г Grace, подвижная фаза, градиент: CH_2Cl_2/EtOAc от 100/0 до 80/20). Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворитель удаляли in vacuo с получением 18,6 г промежуточного соединения C1 (89% выход).



Синтез промежуточного соединения D1

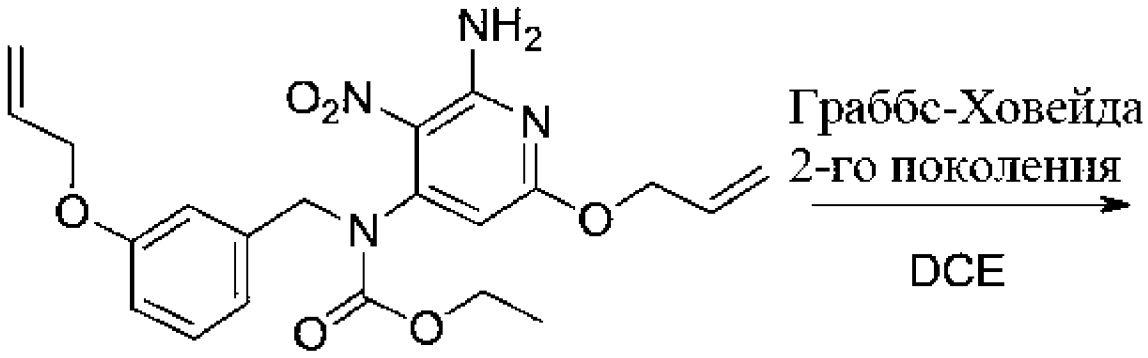
К раствору C1 (18,6 г; 36,1 ммоля) в THF (300 мл) добавляли водный раствор NH_3 (30%) (290 мл) при к.т. и смесь перемешивали при к.т. в течение 16 часов. Смесь абсорбировали при помощи EtOAc и насыщенного раствора NaCl, слои разделяли и органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и удаляли растворитель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



Синтез промежуточного соединения E1

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

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



Синтез промежуточного соединения F1

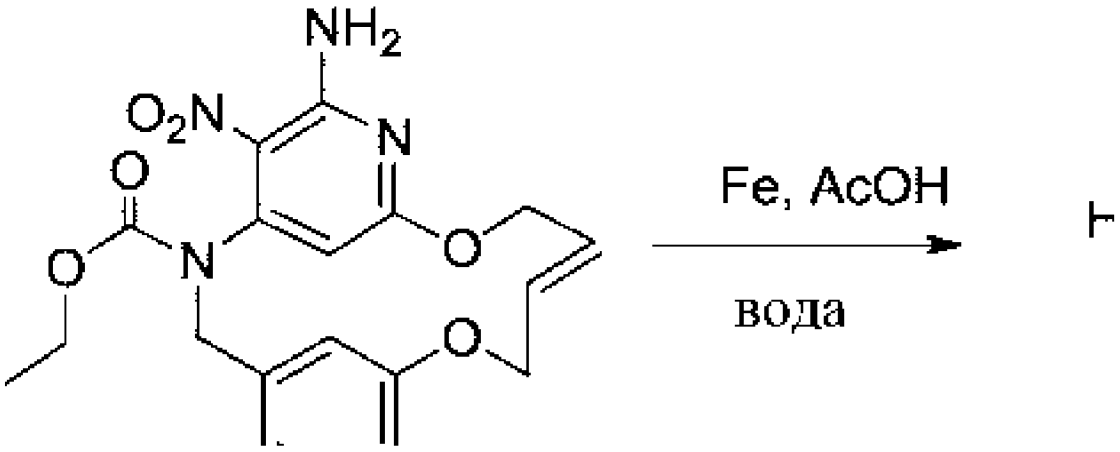
Реакцию выполняли в 2 партиях по 850 мг и 2 партиях по 1 г E1.

Приводится процедура для одной партии 850 г.

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

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

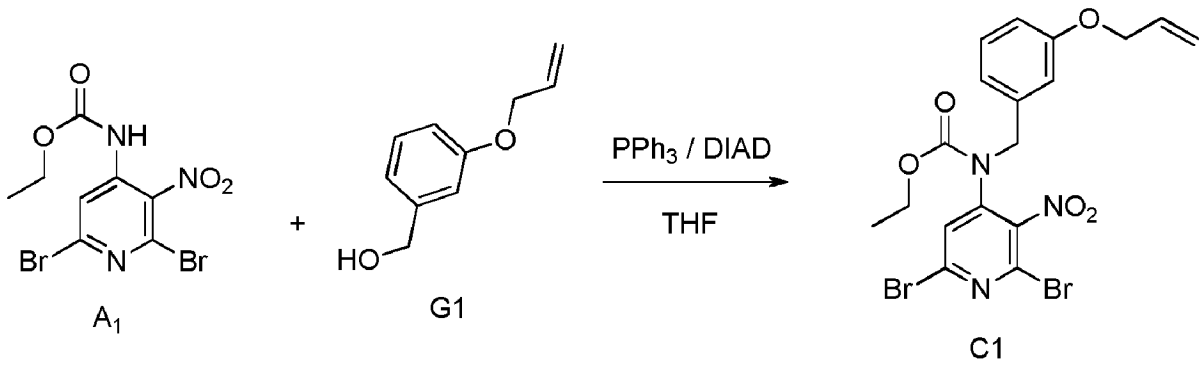
Остаток объединяли с остатком, полученным от двух партий 1 г E1. Полученный коричневый остаток очищали препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 120 г Grace, загрузка сухим способом, подвижная фаза, градиент: гептан/EtOAc от 100/0 до 0/100) с получением 1,19 г коричневого твердого вещества. Коричневое твердое вещество дополнительно очищали препаративной LC (неподвижная фаза: силикагель с открытой поверхностью и неправильной формой 40 г, подвижная фаза, градиент: CH_2Cl_2/EtOAc от 90/10 до 80/20) с получением 705 мг желтого твердого вещества. Желтое твердое вещество дополнительно очищали ахиральной SFC (неподвижная фаза: Amino 6 мкм 150×21,2 мм), подвижная фаза: градиент от 85% CO_2, 15% MeOH до 65% CO_2, 35% MeOH) с получением 660 мг промежуточного соединения F1 в виде желтого твердого вещества (19% выход, E-изомер).



Синтез конечного соединения 1

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

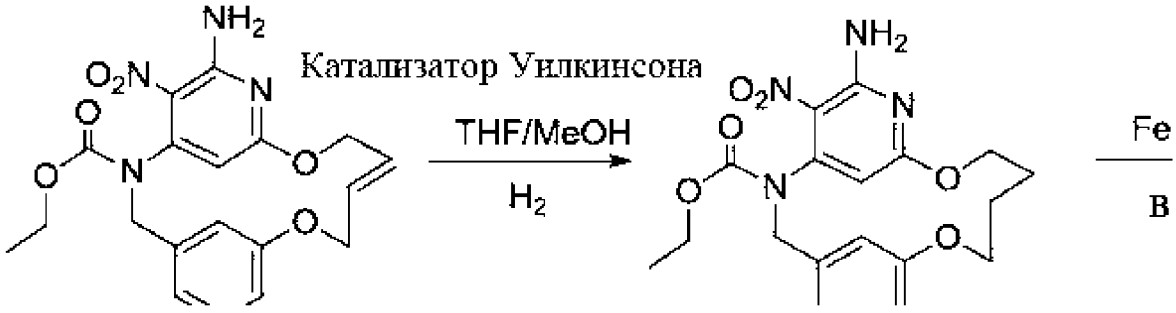
железа (имидазол SiliaBond от SiliCycle) (25,4 г; 29,5 ммоля) добавляли к фильтрату и смесь перемешивали при к.т. в течение 16 часов. Смесь фильтровали через целит, целит промывали с помощью DMF и фильтрат концентрировали in vacuo с получением 620 мг коричневого твердого вещества. Неочищенное вещество очищали препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 30 г Merck, подвижная фаза, градиент: CH_2Cl_2/MeOH/NH_3водн. от 98/2/0,2 до 85/15/1,5) с получением 360 мг конечного соединения 1 в виде грязно-белого твердого вещества (75% выход).



Альтернативный синтез промежуточного соединения C1

При 0°C диизопропилазодикарбоксилат (DIAD) (3,0 мл,15,0 ммоля) каплями добавляли к смеси A1 (3,70 г, 10,028 ммоля), G1 (1,98 г, 12,0 ммоля) и PPh_3 (3,94 г, 15,0 ммоля) в THF (70 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 12 часов. Добавляли EtOAc и воду. Слои декантировали. Органический слой промывали водой, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель выпаривали. Неочищенное вещество очищали препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы 20-45 мкм 450 г Matrex), подвижная фаза (85% гептан, 15% AcOEt) с получением 4,5 г промежуточного соединения C1 (87% выход).

Общая схема получения конечных продуктов: способ 2



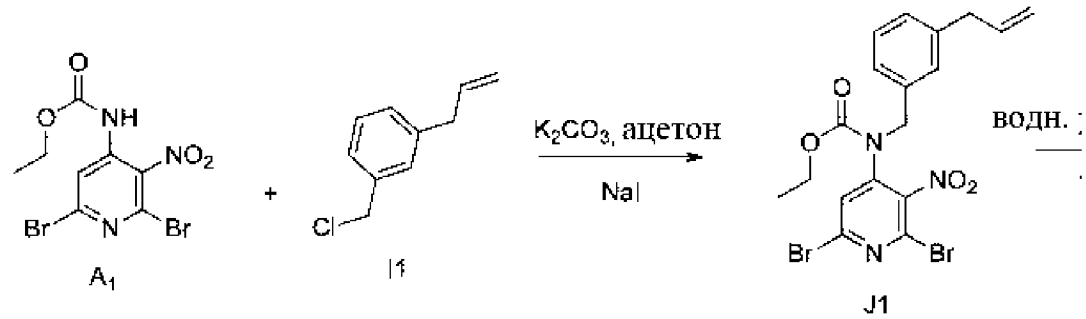
Синтез промежуточного соединения H1

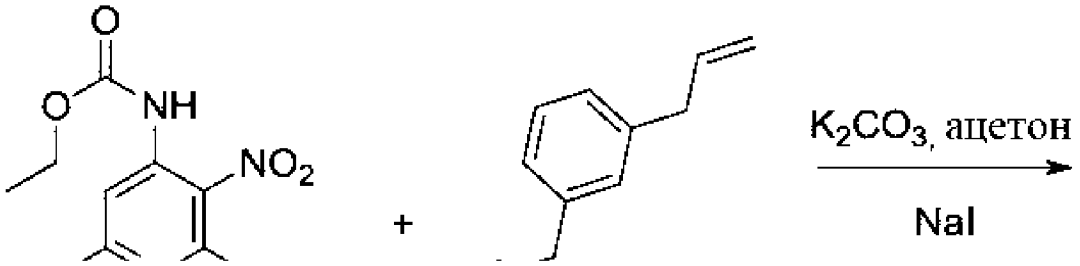
Катализатор Уилкинсона (44 мг; 47,5 мкмоля) добавляли к раствору F1 (190 мг; 475 мкмоль) в THF/MeOH (50/50) (50 мл), продутому путем барботирования N_2 в течение 15 минут. Смесь гидрогенизировали (8 бар) при к.т. в течение 16 часов. Смесь продували в течение 15 минут и дополнительно добавляли катализатор Уилкинсона (44 мг; 47,5 мкмоль). Реакционную смесь гидрогенизировали (8 бар) при к.т. в течение 4 часов. Смесь концентрировали in vacuo с получением коричневого масла. Масло очищали препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 12 г Grace, загрузка сухим способом, подвижная фаза, градиент: CH_2Cl_2/EtOAc от 100/0 до 80/20) с получением 150 мг промежуточного соединения H1 в виде желтого твердого вещества (79% выход).

Синтез конечного соединения 2

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

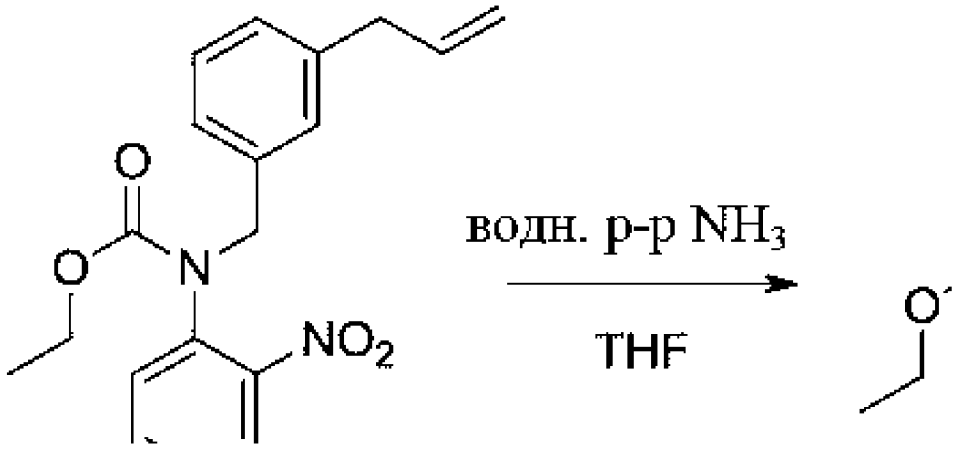
Общая схема получения конечных продуктов: способ 3





Синтез промежуточного соединения J1

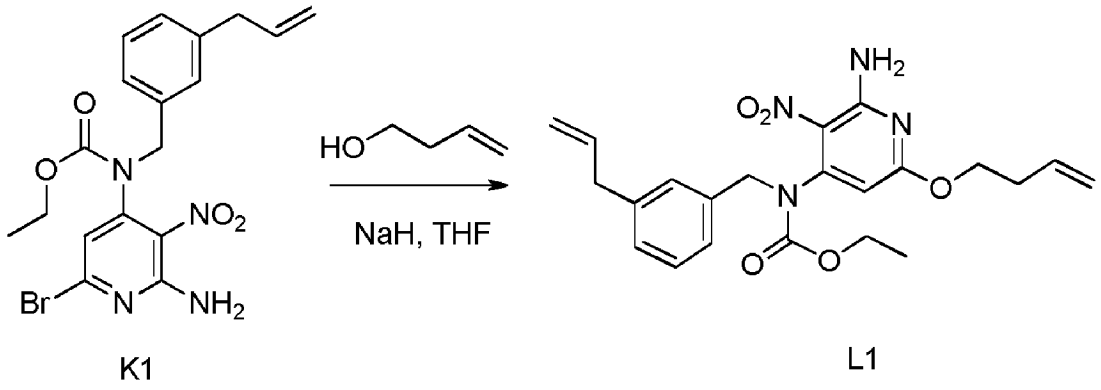
I1 (5,9 г; 35,6 ммоля) добавляли к раствору A1 (7,3 г; 19,8 ммоля), K_2CO_3 (5,5 г; 39,6 ммоля) и NaI (3,3 г; 21,8 ммоля) в ацетоне (145 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 20 часов. Смесь фильтровали через подушку из целита и фильтрат выпаривали in vacuo с получением оранжевого твердого вещества. Остаток абсорбировали в CH_2Cl_2. Осадок фильтровали и фильтрат концентрировали in vacuo с получением 13 г желтого масла. Неочищенное соединение очищали препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 300 г Interchim, подвижная фаза, градиент: гептан/EtOAc от 100/0 до 80/20). Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворитель удаляли in vacuo с получением 7,1 г промежуточного соединения J1 (72% выход) в виде желтого масла.



Синтез промежуточного соединения K1

В колбе Шленка раствор J1 (7,1 г; 14,2 ммоля) в THF (130 мл) и водный раствор NH_3 (30%) (130 мл) перемешивали при к.т. в течение 16 часов. Смесь абсорбировали при помощи EtOAc и насыщенного водного раствора NaCl, слои разделяли. Органический

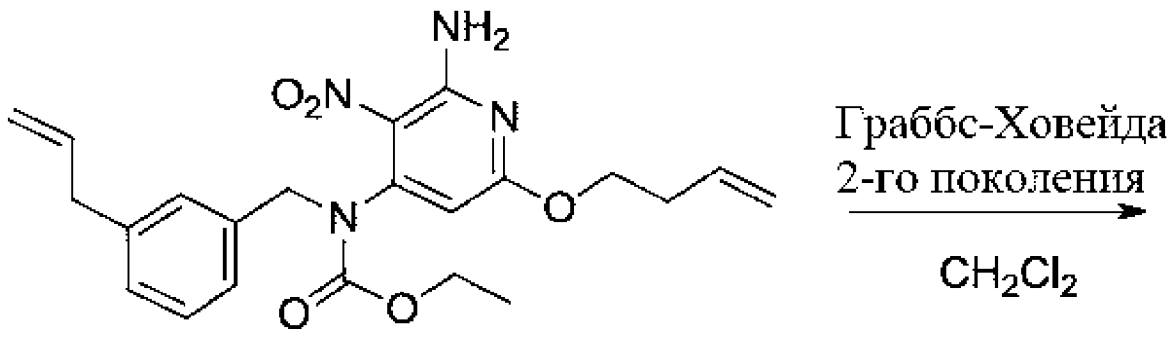
слой высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением 6,4 г желтого масла (100% выход).



K1 L1

Синтез промежуточного соединения L1

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

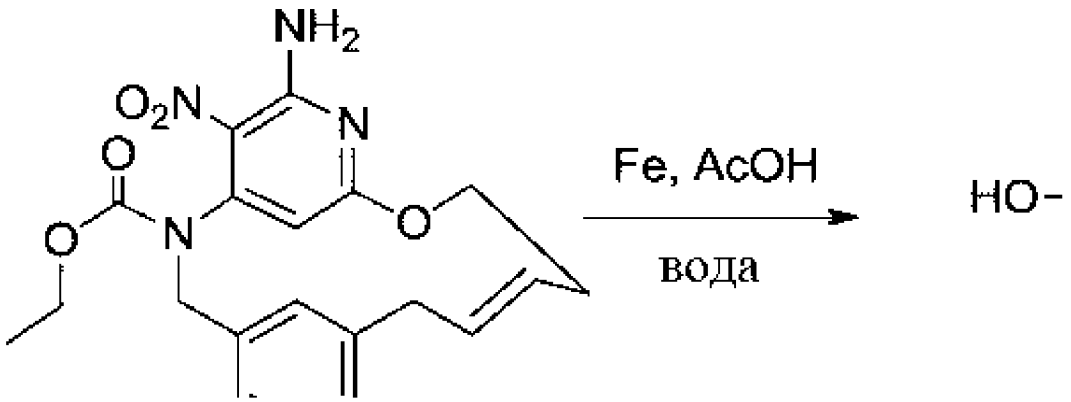


Синтез промежуточного соединения M1

Реакцию выполняли в 2 партиях.

Типичная процедура для одной партии.

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

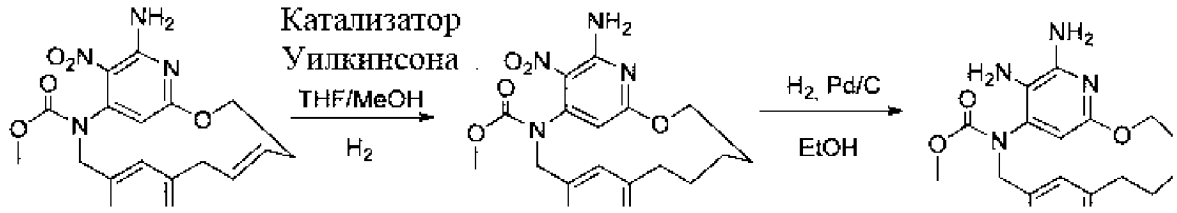


Синтез конечного соединения 3

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

мг; 5,65 ммоля) и смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Добавляли железо (315 мг; 5,65 ммоля) и смесь перемешивали при 80°C в течение 4 часов. Добавляли железо (315 мг; 5,65 ммоля) и смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Смесь концентрировали досуха. Добавляли DMF, смесь фильтровали через целит и целит промывали горячим DMF. Имидазол SiliaBond (48,7 г; 56,5 ммоля) добавляли к фильтрату и смесь перемешивали при к.т. в течение 16 часов. Смесь фильтровали через целит, целит промывали с помощью DMF и фильтрат концентрировали in vacuo. Неочищенное соединение очищали препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 25 г Merck, подвижная фаза, градиент: от CH_2Cl_2/MeOH/NH_3водн. от 98/2/0,2 до 85/15/1,5) с получением 2 фракций. Фракцию 1 абсорбировали при помощи EtOH и фильтровали с получением фракции 3, а фракцию 2 абсорбировали при помощи MeCN и фильтровали с получением фракции 4. Фракции 3 и 4 объединяли в EtOH, фильтровали и сушили in vacuo с получением 199 мг конечного соединения 3 (33% выход).

Общая схема получения конечных продуктов: способ 4



Синтез промежуточного соединения N1

Катализатор Уилкинсона (46 мг; 50,2 мкмоля) добавляли к раствору M1 (200 мг; 502 мкмоль) в THF/MeOH (50/50) (50 мл), продутому путем барботирования N_2 в течение 15 минут. Смесь гидрогенизировали (7 бар) при к.т. в течение 20 часов. Смесь продували путем барботирования N_2 в течение 15 минут, дополнительно добавляли катализатор Уилкинсона (46 мг; 50,2 мкмоля) и реакционную смесь гидрогенизировали (7 бар) при к.т. в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали in vacuo с получением зеленого масла. Масло очищали препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 25 г Merck, загрузка сухим способом, подвижная фаза, градиент: гептан/EtOAc

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

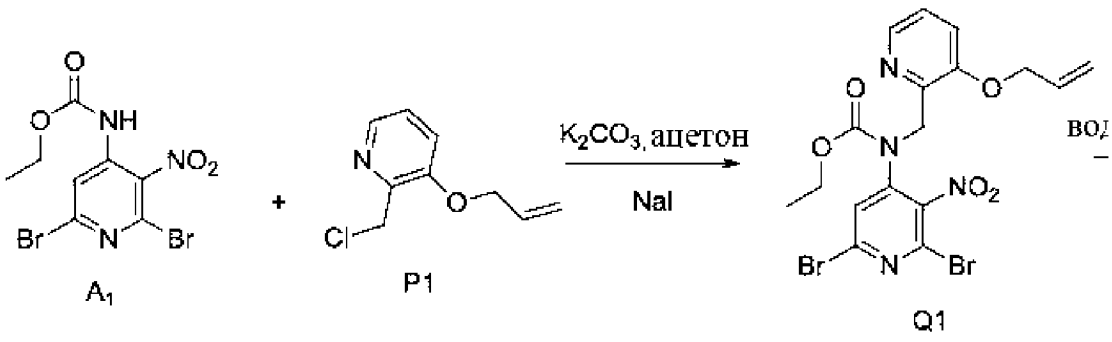
Синтез промежуточного соединения O1

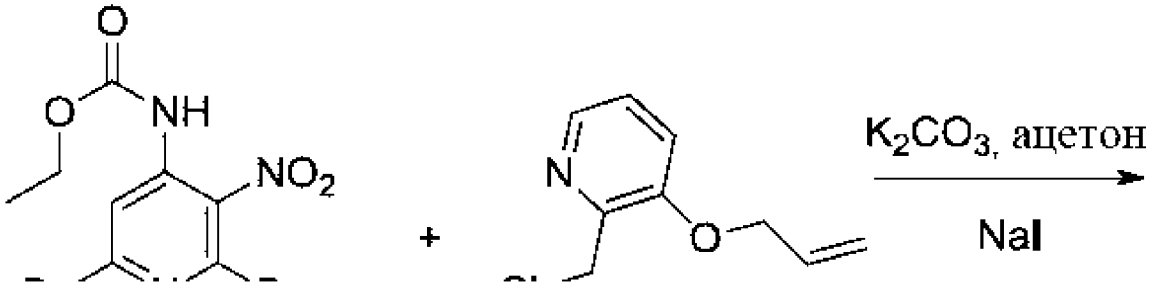
В реакторе высокого давления N1 (110 мг; 275 мкмоль) гидрогенизировали в EtOH (5 мл) с Pd/C (10%) (30 мг; 28,5 мкмоля) в качестве катализатора при 40°C (3 бара) в течение 6 часов. Катализатор удаляли путем фильтрации через целит, целит промывали при помощи EtOH и фильтрат выпаривали под вакуумом с получением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

Синтез конечного соединения 4

В запаянной пробирке O1 (100 мг; 270 мкмоль) в чистой уксусной кислоте (5 мл) перемешивали при к.т. в течение 90 минут. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением желтого остатка. Остаток абсорбировали при помощи CH_2Cl_2 и удаляли растворитель при пониженном давлении (в два раза) с получением 87 мг желто-зеленого твердого вещества. Твердое вещество азеотропно отгоняли толуолом (четыре раза), а затем растирали в порошок и обрабатывали ультразвуком в Et_2O. Смесь отфильтровывали (стеклообразная фритта n°5) с получением 75 мг конечного соединения 4 (77% выход, ацетатная соль).

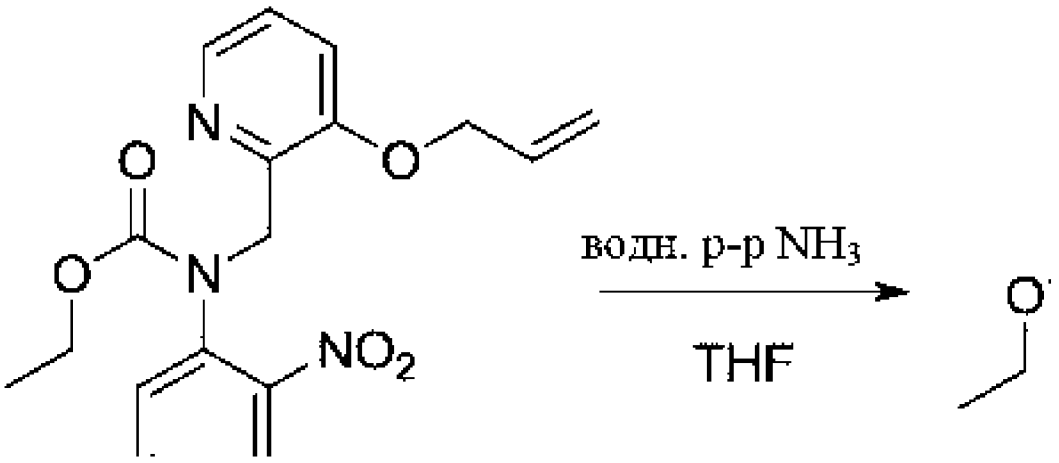
Общая схема получения конечных продуктов: способ 5





Синтез промежуточного соединения Q1

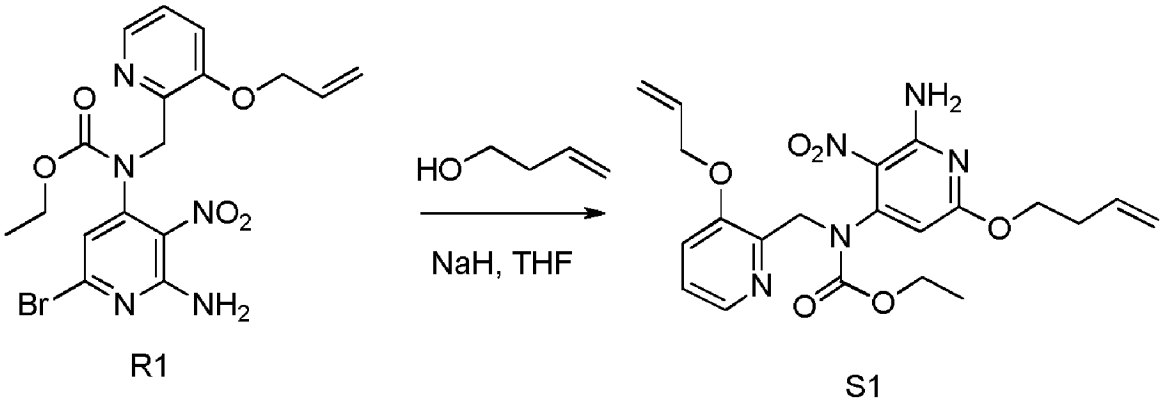
К раствору A1 (3,52 г; 9,54 ммоля) и K_2CO_3 (2,64 г; 19,1 ммоля) в ацетоне (80 мл) добавляли P1 (1,93 г; 10,5 ммоля) и NaI (1,57 г; 10,5 ммоля) при к.т. Смесь перемешивали при к.т. в течение 16 часов, затем добавляли P1 (1,5 г; 8,17 ммоля) и смесь перемешивали при к.т. в течение 24 часов. Реакционную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



Синтез промежуточного соединения R1

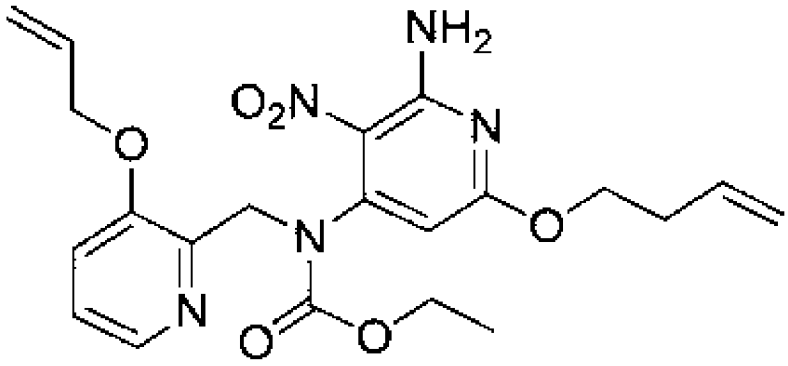
В колбе Шленка к раствору Q1 (3,28 г; 6,36 ммоля) в THF (52 мл) добавляли водный раствор NH_3 (30%) (52 мл) при к.т. Смесь перемешивали при к.т. в течение 26 часов и дополнительно добавляли водный раствор NH_3 (10 мл) и смесь перемешивали при к.т. в течение 4 часов. Смесь абсорбировали при помощи EtOAc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

насыщенного водного раствора NaCl, слои разделяли и органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 2,74 г промежуточного соединения R1 в виде желтого масла (87% выход).



Синтез промежуточного соединения S1

NaH (60% в масле) (888 мг; 22,2 ммоля) частями добавляли к 3-бутен-1-олу (30 мл; 354 ммоль) при к.т. Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 минут перед добавлением по каплям к раствору R1 (2,74 г; 5,63 ммоля) в THF (62 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 часа и выливали в насыщенный водный раствор NH_4Cl. Добавляли EtOAc и насыщенный водный раствор NaCl, слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (один раз). Объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и удаляли растворитель при пониженном давлении с получением желтого масла. Масло очищали препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 80 г Grace, загрузка сухим способом, подвижная фаза, градиент: гептан/EtOAc от 100/0 до 20/80) с получением 1,06 г промежуточного соединения S1 в виде желтого остатка (42% выход).



Граббс-Ховей 2-го поколени

DCE

Синтез промежуточного соединения T1

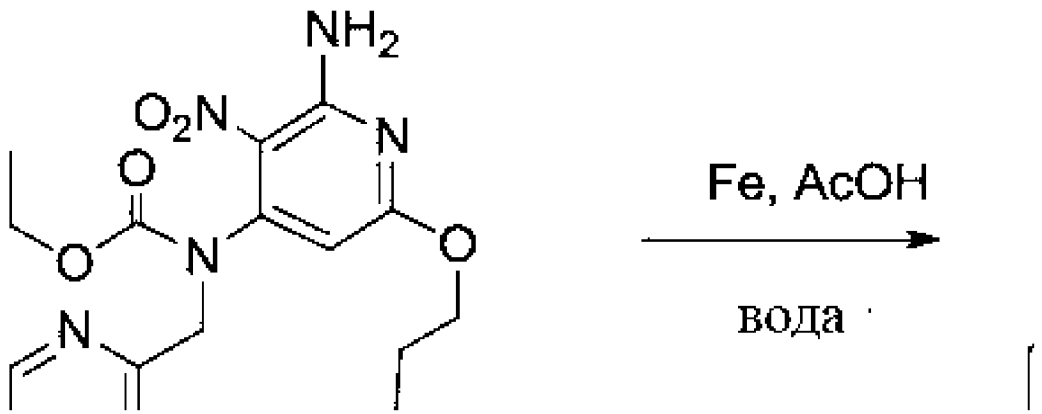
Реакцию выполняли в двух партиях по 480 мг промежуточного соединения S1.

Далее приводится процедура для одной партии.

В колбе Шленка раствор S1 (480 мг; 1,08 ммоля) и хлордициклогексилборана (1 М в гексане) (216 мкл; 216 мкмоля) в сухом дихлорэтане (300 мл) перемешивали при 80°C и в атмосфере N_2 в течение 1 часа. Добавляли катализатор Граббса-Ховейды 2-го поколения (68 мг; 108 мкмоль) и смесь перемешивали при 120°C в течение 2 часов.

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

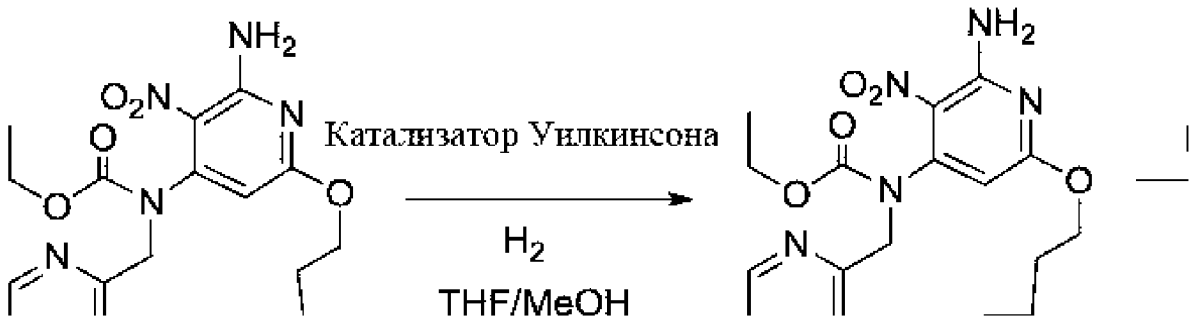
Смесь фильтровали через подушку из целита, целит промывали при помощи EtOAc и фильтрат выпаривали in vacuo с получением коричневого твердого вещества. Коричневое твердое вещество очищали препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 40 г Grace, загрузка сухим способом, подвижная фаза, градиент: CH_2Cl_2/EtOAc от 100/0 до 20/80) с получением 610 мг желтого остатка (смесь E- и Z-изомеров, промежуточное соединение U1). 310 мг промежуточного соединения U1 очищали обращенно-фазовой хроматографией (неподвижная фаза: Nucleodur-Sphinx rp 5 мкм 21×150 мм, подвижная фаза: градиент от 70% муравьиной кислоты 0,1%, 30% MeCN до 0% муравьиной кислоты 0,1%, 100% MeCN) с получением 195 мг промежуточного соединения T1 (E-изомер) в виде желтого твердого вещества (22% выход).



Синтез конечного соединения 5

Смесь T1 (160 мг; 385 мкмоль) и железа (129 мг; 2,31 ммоля) в уксусной кислоте (21 мл) и воде (2,4 мл) перемешивали при 80°C в течение 7 часов. Добавляли дополнительное железо (129 мг; 2,31 ммоля) и смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Добавляли дополнительное железо (129 мг; 2,31 ммоля) и смесь перемешивали при 80°C в течение 3 часов. Смесь концентрировали in vacuo с получением остатка. Остаток разводили в DMF и фильтровали через подушку из целита. Имидазол SiliaBond (12,7 г; 14,7 ммоля) добавляли к фильтрату и смесь перемешивали при к.т. в течение 16 часов. Смесь фильтровали через подушку из целита и фильтрат выпаривали in vacuo с получением коричневого твердого вещества. Коричневое твердое вещество очищали препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 12 г Grace, загрузка сухим способом, подвижная фаза, градиент: CH_2Cl_2/MeOH/NH_3водн. от 97/3/0,3 до 80/20/2) с получением 65 мг грязно-белого твердого вещества. Твердое вещество очищали обращенно-фазовой хроматографией (неподвижная фаза: X-Bridge-C18 5 мкм 30*150 мм, подвижная фаза, градиент: H_2O (0,5% NH_4CO_3)/MeOH от 70/30 до 0/100) с получением 43 мг конечного соединения 5 в виде белого твердого вещества (31% выход, E-изомер).

Общая схема получения конечных продуктов: способ 6



Синтез промежуточного соединения V1

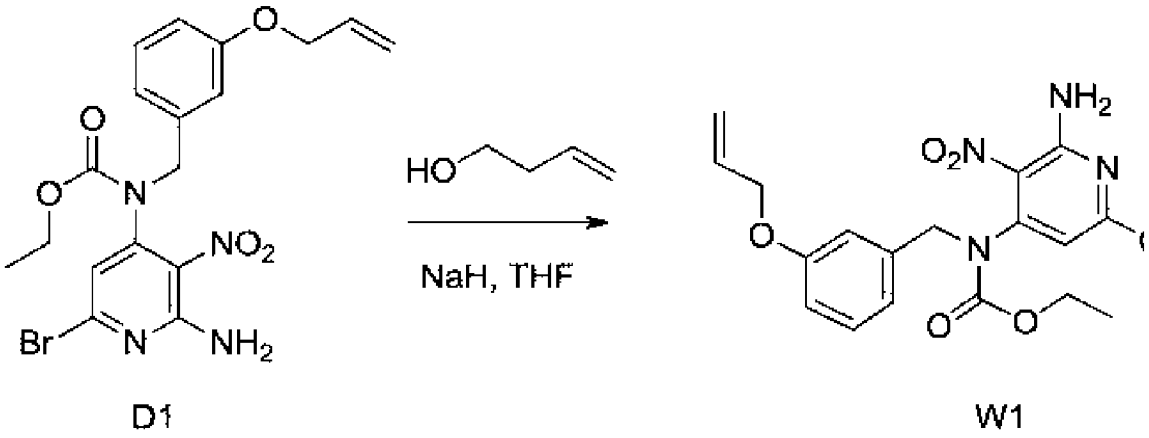
Катализатор Уилкинсона (58 мг; 62,6 мкмоль) добавляли к раствору U1 (Z/E смесь, 260 мг; 626 мкмоль) в THF/MeOH (50/50) (66 мл), продутом путем барботирования N_2 в течение 15 минут. Смесь гидрогенизировали (7 бар) при к.т. в течение 16 часов. Дополнительно добавляли катализатор Уилкинсона (58 мг; 62,6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

Синтез конечного соединения 6

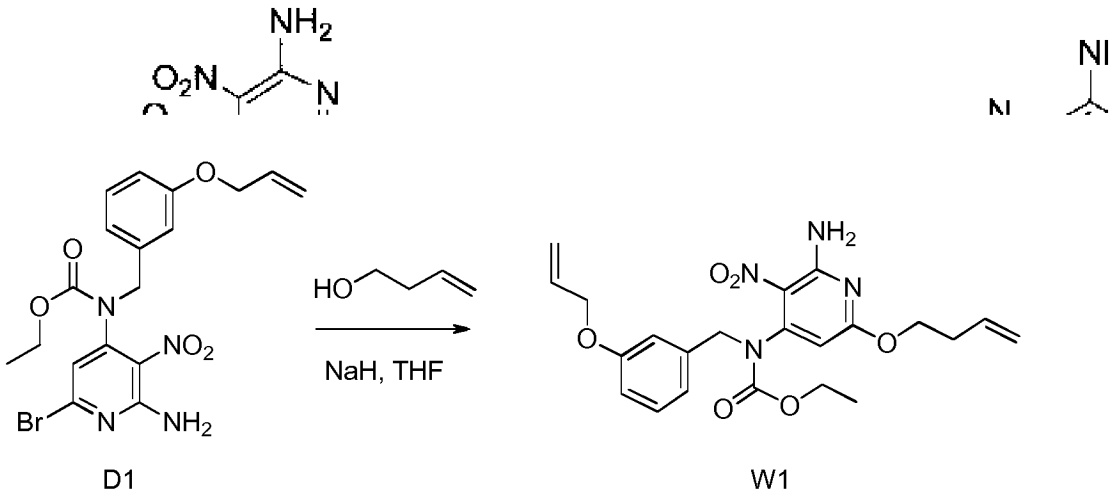
Смесь V1 (238 мг; 359 мкмоль) и железа (120 мг; 2,16 ммоля) в уксусной кислоте (20 мл) и воде (2,2 мл) перемешивали при 80°C в течение 6 часов. Добавляли дополнительное железо (120 мг; 2,16 ммоля) и смесь перемешивали при 80°C в течение 20 часов. Добавляли дополнительное железо (120 мг; 2,16 ммоля) и смесь перемешивали при 80°C в течение 5 часов. Смесь концентрировали in vacuo с получением остатка. Остаток разводили в DMF и фильтровали через подушку из целита. Имидазол SiliaBond (11,1 г; 12,9 ммоля) добавляли к фильтрату и смесь перемешивали при к.т. в течение 16 часов. Смесь фильтровали через подушку из целита и фильтрат выпаривали in vacuo с получением коричневого твердого вещества. Твердое вещество очищали препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 12 г Grace, загрузка сухим способом, подвижная фаза, градиент: CH_2Cl_2/MeOH/NH_3водн. от 97/3/0,3 до 80/20/2) с

получением 32 мг грязно-белого твердого вещества. Твердое вещество абсорбировали при помощи воды, растирали в порошок и обрабатывали ультразвуком. Полученную суспензию отфильтровывали (стеклообразная фритта n°5) и промывали при помощи Et_2O (два раза) с получением 19 мг конечного соединения 6 в виде грязно-белого твердого вещества (15% выход).

Общая схема получения конечных продуктов: способ 7



D1 W1

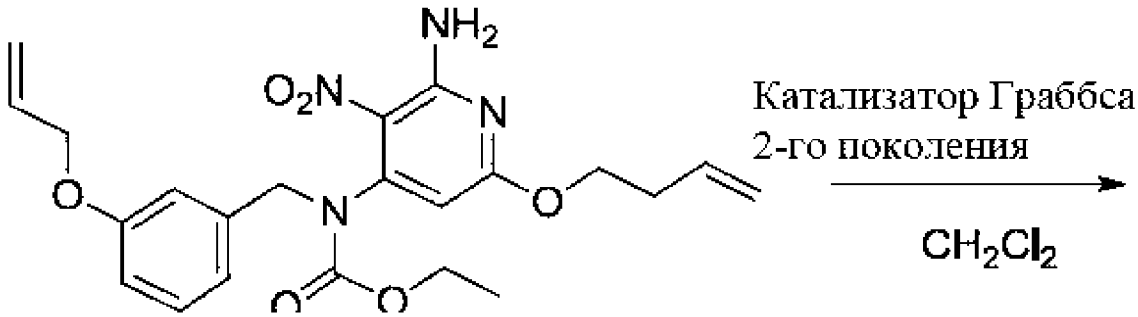


D1 W1

Синтез промежуточного соединения W1

NaH (60% в масле) (2,1 г; 52,1 ммоля) частями добавляли к 3-бутен-1-олу (74 мл) при к.т. Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 минут перед добавлением по каплям к раствору D1 (5,97 г; 13,2 ммоля) в THF (150 мл) при 0°C. Полученную смесь затем перемешивали при к.т. в течение 2 часов 30 минут и выливали в насыщенный водный раствор NH_4Cl. Добавляли EtOAc и насыщенный водный раствор NaCl, слои разделяли и водный слой экстрагировали при помощи EtOAc (один раз). Объединенные

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



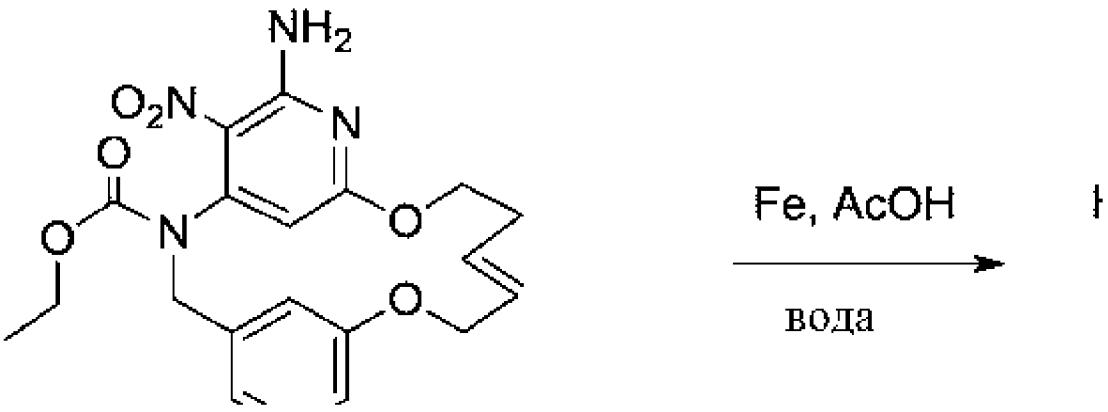
Синтез промежуточного соединения X1

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

Фильтрат концентрировали in vacuo с получением 590 мг

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

Фракцию 3 очищали с другой партией.



Синтез конечного соединения 10

Смесь X1 (430 мг; 1,04 ммоля) и железа (579 мг; 10,4 ммоля) в уксусной кислоте (43 мл) и воде (3 мл) перемешивали при 50°C в течение 4 часов. Смесь концентрировали досуха. Добавляли DMF. Смесь обрабатывали ультразвуком, нагревали и фильтровали через подушку из целита, а целит промывали горячим DMF. Имидазол SiliaBond (17,9 г; 20,8 ммоля) добавляли к фильтрату и смесь перемешивали при к.т. в течение 16 часов. Смесь фильтровали через целит, целит промывали с помощью DMF и фильтрат концентрировали in vacuo с получением 670 мг неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 25 г Merck, подвижная фаза, градиент: CH_2Cl_2/MeOH/NH_3водн. от 98/2/0,2 до 85/15/1,5) с получением грязно-белого твердого вещества. Твердое вещество сушили при 40°C при пониженном давлении в течение 20 часов с получением 295 мг конечного соединения 10 в виде грязно-белого твердого вещества (84% выход).

Общая схема получения конечных продуктов: способ 8

Синтез промежуточного соединения Y1

Катализатор Уилкинсона (103 мг; 111 мкмоль) добавляли к раствору X1 (230 мг; 0,555 ммоля) в THF/MeOH (50/50) (40 мл), продутому путем барботирования N_2 в течение 15 минут. Смесь гидрогенизировали (8 бар) при к.т. в течение 24 часов. Реакционную смесь концентрировали in vacuo с получением коричневого остатка. Твердое вещество очищали препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 12 г Grace, загрузка сухим способом, подвижная фаза, градиент: CH_2Cl_2/EtOAc от 100/0 до 90/10) с получением 55 мг промежуточного соединения Y1 в виде желтого остатка (24% выход).

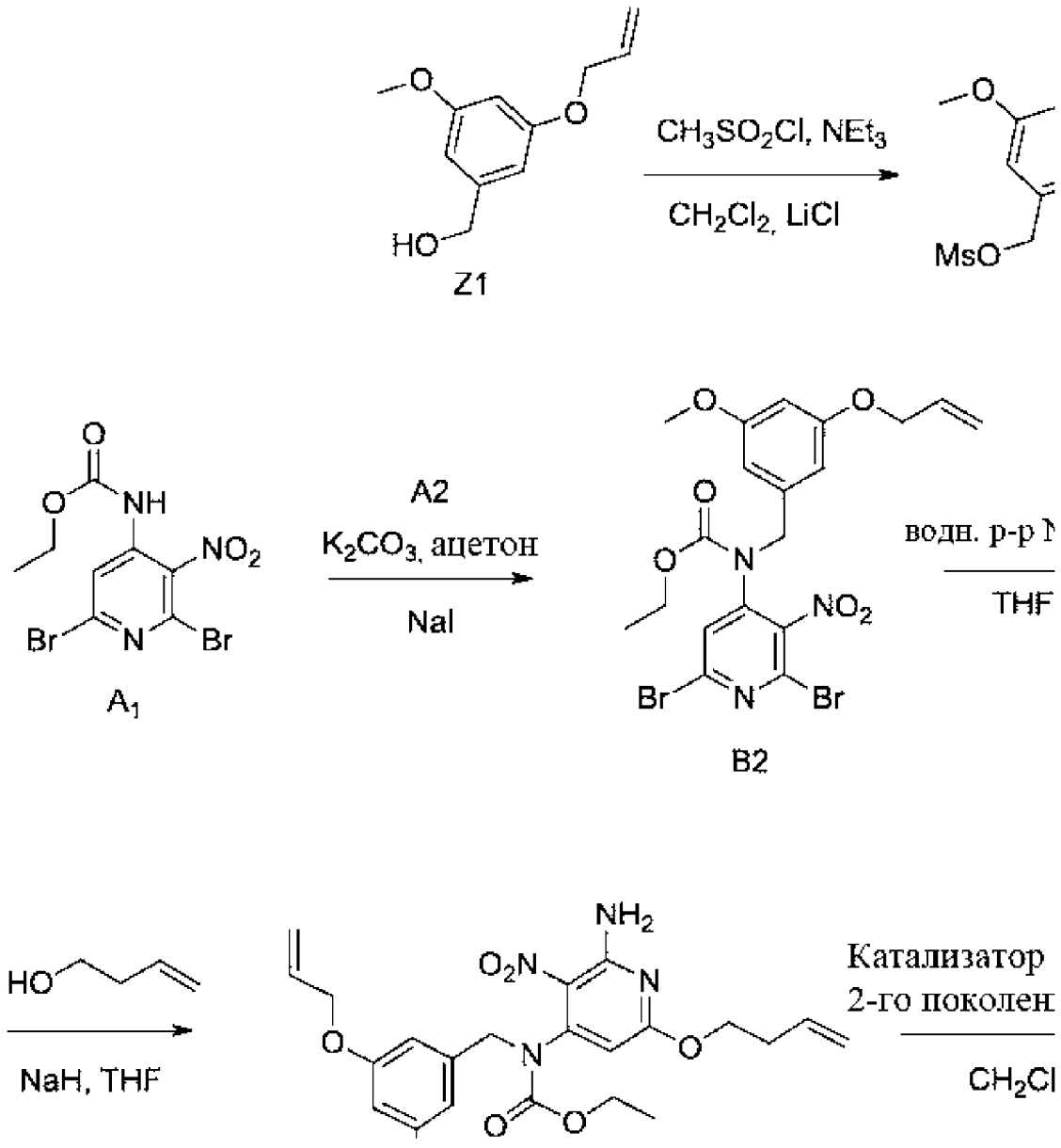
Синтез конечного соединения 14

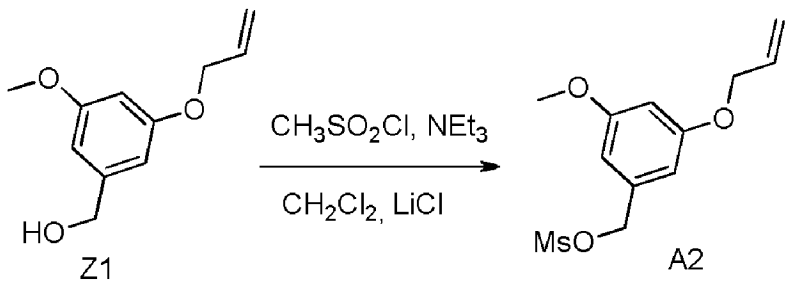
Смесь Y1 (55 мг; 0,132 ммоля) и железа (74 мг; 1,32 ммоля) в уксусной кислоте (5,5 мл) и воде (0,4 мл) перемешивали при 50°C в течение 20 часов. Добавляли еще железа (37 мг; 0,66 ммоля) и смесь перемешивали при 50°C в течение 3 часов. Добавляли еще железа (37 мг; 0,66 ммоля) и смесь перемешивали при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

$TiCl_3$ (8,60 мл; 10,0 ммоля) каплями добавляли к раствору коричневого твердого вещества в C (19 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь ощелачивали путем добавления порошка K_2CO_3 при 0°C. Полученную смесь фильтровали через подушку из целита и целит промывали при помощи раствора

AcOEt/MeOH (8:2). Фильтрат концентрировали in vacuo. Неочищенное твердое вещество очищали препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 10 г Merck, загрузка сухим способом, подвижная фаза, градиент: CH_2Cl_2/MeOH/NH_3водн. от 98/2/0,2 до 85/15/1,5). Фракции, содержавшие продукт, объединяли и растворитель удаляли in vacuo с получением 20 мг конечного соединения 14 (12% выход) в виде грязно-белого твердого вещества.

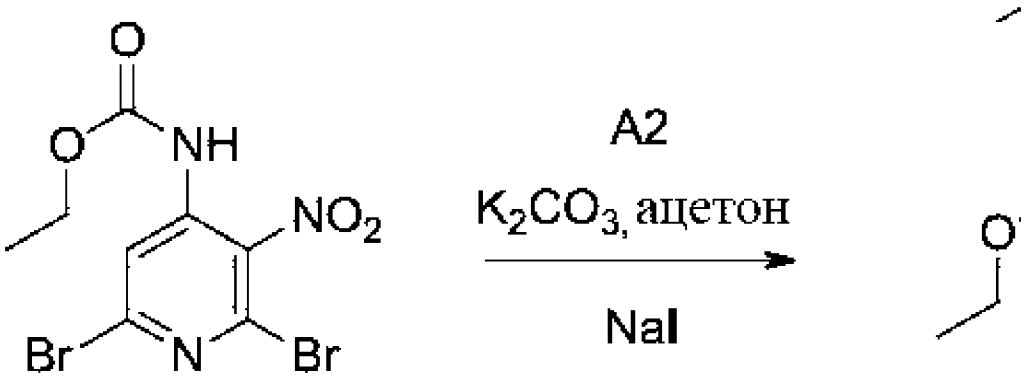
Общая схема получения конечных продуктов: способ 9





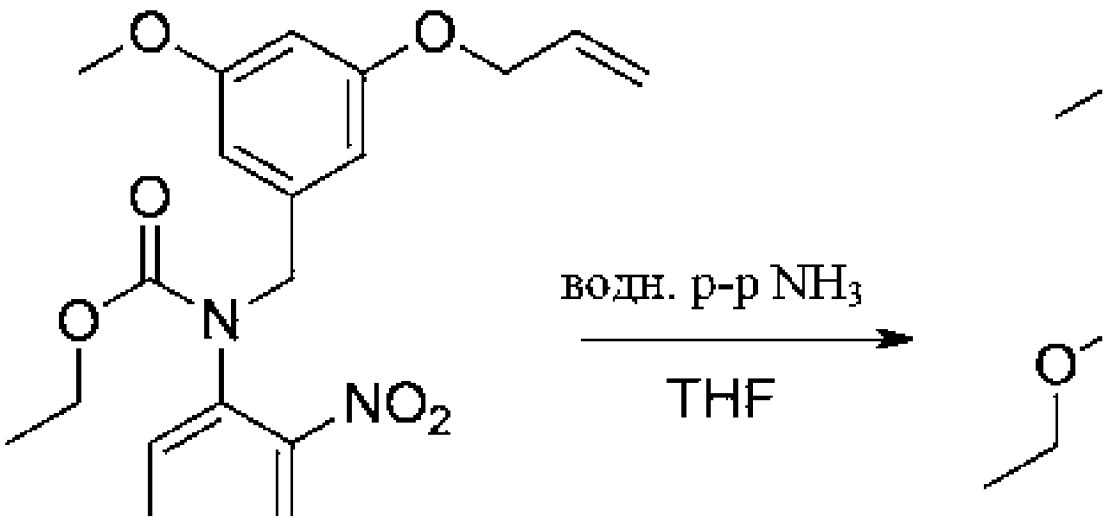
Синтез промежуточного соединения A2

Метансульфонилхлорид (8,4 мл; 108 ммоль) добавляли к раствору Z1 (14 г; 72,1 ммоля), NEt_3 (20 мл; 144 ммоля) и LiCl (4,6 г; 108 ммоль) в сухом CH_2Cl_2 (980 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 часа 30 минут. Добавляли воду и слои разделяли. Органический слой промывали водой (один раз), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением 18,8 г A2 (96%) в виде зеленого масла.



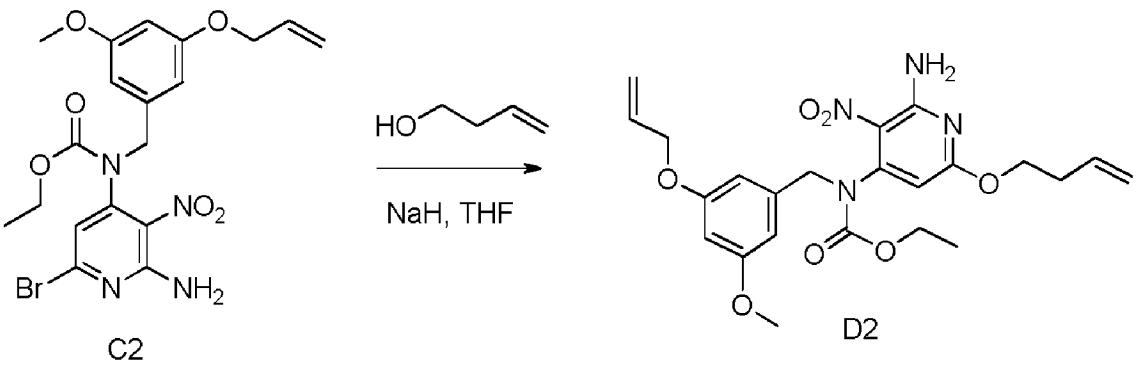
Синтез промежуточного соединения B2

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



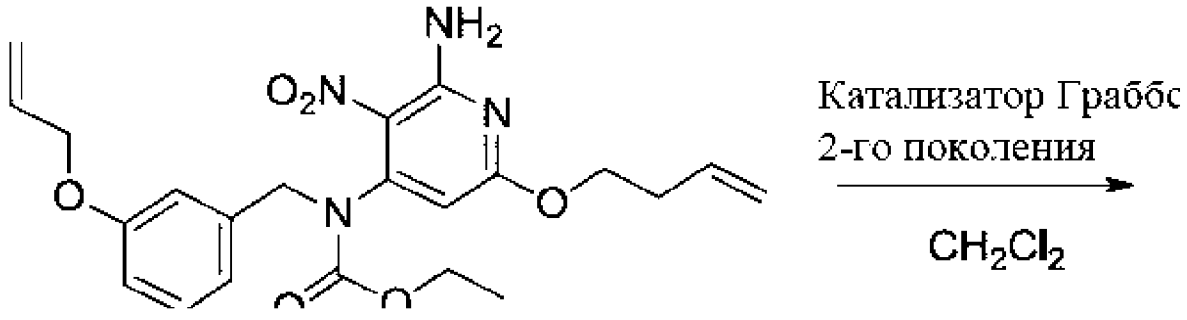
Синтез промежуточного соединения C2

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



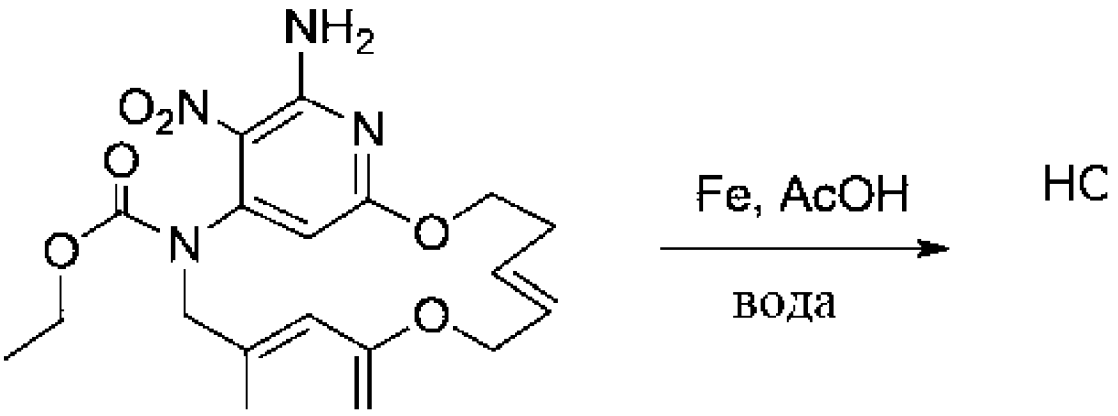
Синтез промежуточного соединения D2

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



Синтез промежуточного соединения E2

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

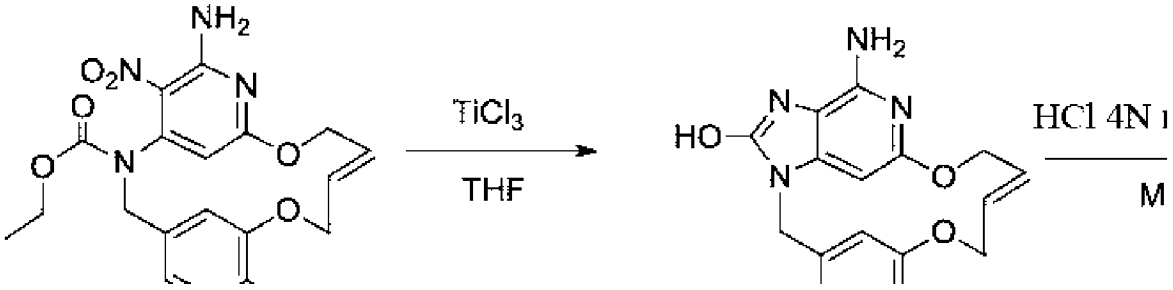


Синтез конечного соединения 15

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

коричневого твердого вещества. Твердое вещество абсорбировали в CH_3CN, что приводило к его выпадению в осадок. Осадок фильтровали с получением 267 мг коричневого твердого вещества. Твердое вещество очищали препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 10 г Merck, загрузка сухим способом, подвижная фаза, градиент: CH_2Cl_2/MeOH/NH_3водн. от 95/5/0,5 до 85/15/1,5). Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворитель удаляли in vacuo с получением 124 мг грязно-белого твердого вещества. Твердое вещество очищали обращенно-фазовой хроматографией (неподвижная фаза: Sunfire-C18 5 мкм 19x150 мм, подвижная фаза, градиент: CH_3CN/H_2O (муравьиная кислота 0,1%) от 5/95 до 50/50) с получением 72 мг конечного соединения 15 (23% выход) в виде белого твердого вещества.

Общая схема получения конечных продуктов: способ 10



Синтез промежуточного соединения F2

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

Синтез конечного соединения 16

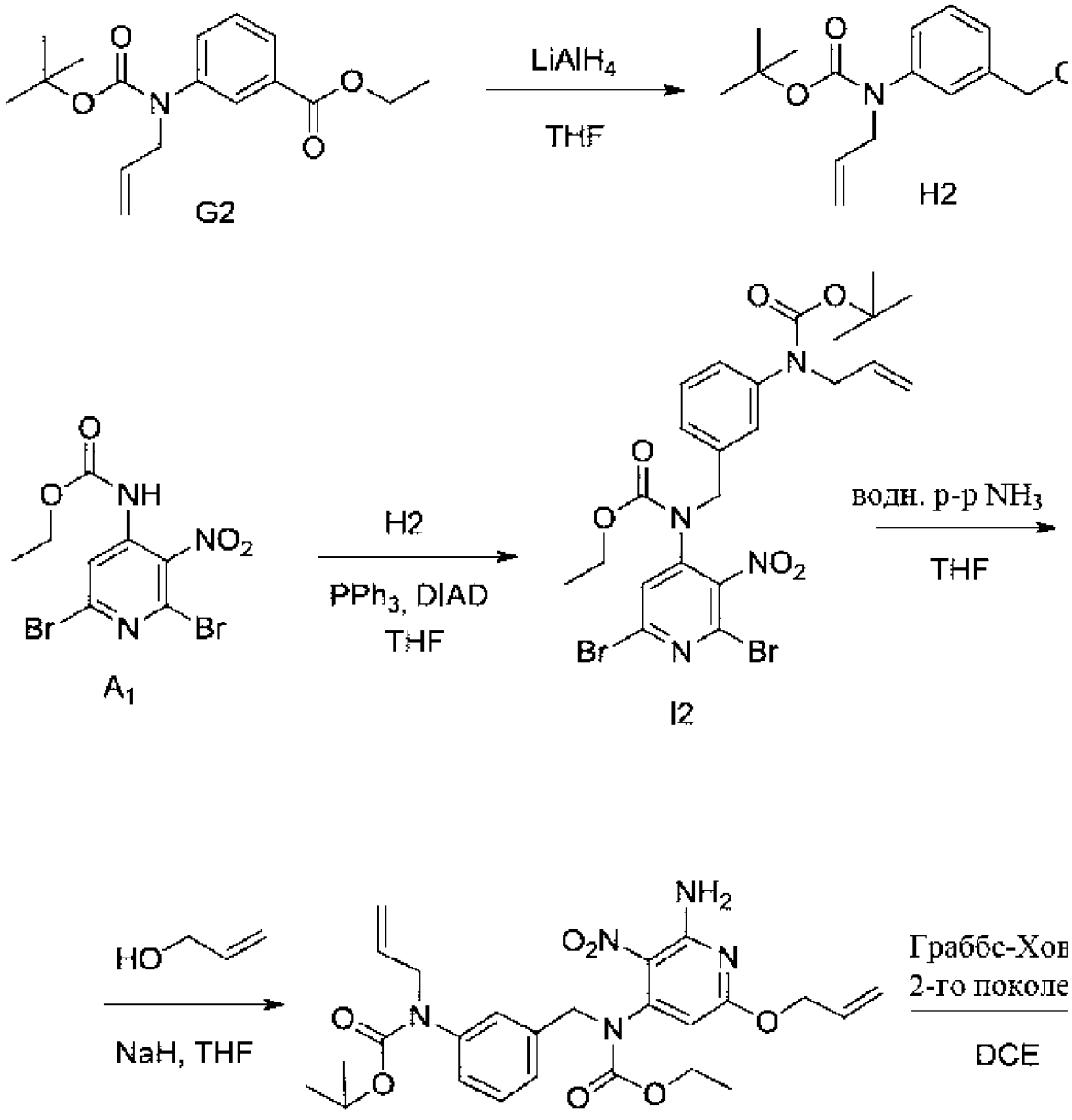
При к.т. $TiCl_3$ (12,3 мл; 14,341 ммоля) каплями добавляли к смеси F2 (300 мг; 0,717 ммоля) в THF (30 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 часов. Смесь охлаждали до 0°C и ощелачивали при помощи порошка K_2CO_3. Полученную в результате мутную смесь фильтровали через подушку из целита и целит промывали с помощью раствора AcOEt/CH_3OH 8/2. Фильтрат частично выпаривали с получением 175 мг конечного соединения через 16 после фильтрации белого твердого вещества и сушки при пониженном давлении при 85°C (71% выход).

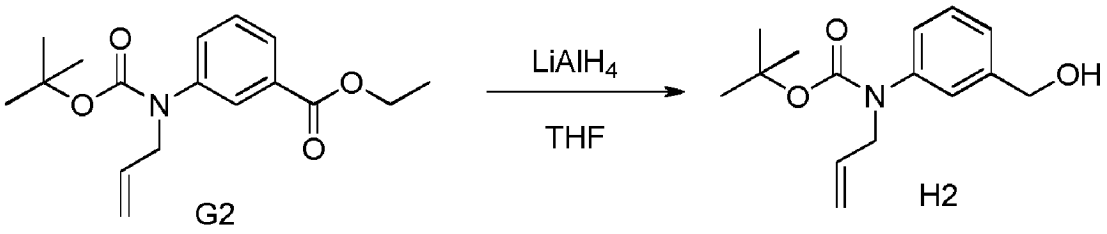
Синтез конечного соединения 17

Получали хлористоводородную соль с 10 экв. HCl 4 N в

диоксане, которую добавляли в суспензию соединения 16 (100 мг; 0,292 ммоля) в CH_3OH (10 мл). Осадок перемешивали в течение 3 часов, фильтровали и сушили в вакууме при 90°C в течение ночи. Твердое вещество солюбилизировали в $MeOH/CH_2Cl_2$ 50/50, добавляли CH_3CN и выпаривали растворитель до получения осадка белого твердого вещества, который фильтровали и сушили в вакууме при 90°C с получением 47 мг конечного соединения 17 в виде соли HCl (0,93 HCl, 0,51 H_2O; 42% выход).

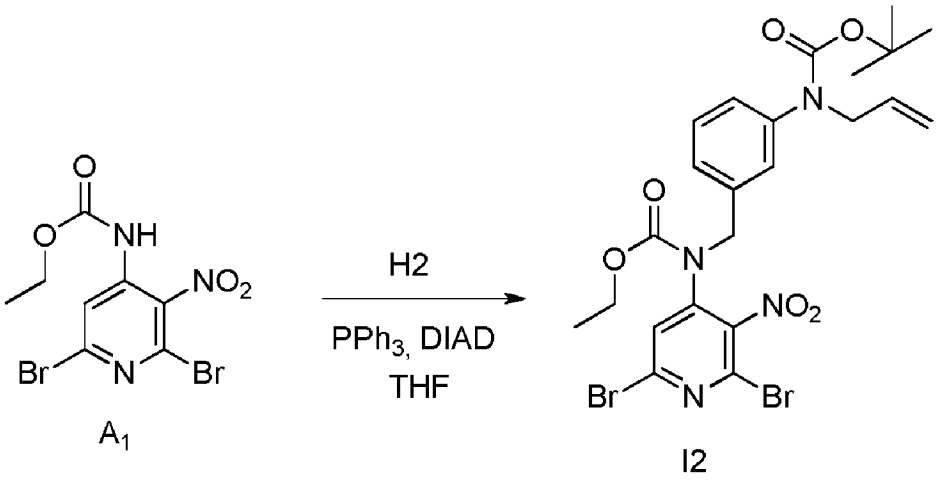
Общая схема получения конечных продуктов: способ 11





Синтез промежуточного соединения H2

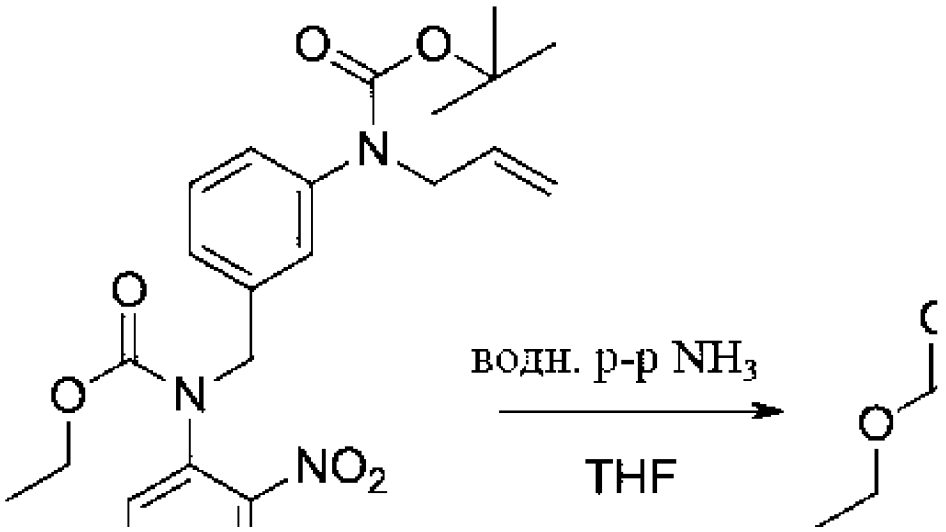
При -20°C в потоке N_2 добавляли G2 (22,0 г; 72,04 ммоля) в THF (100 мл) каплями к суспензии $LiAlH_4$ (3,28 г; 86,45 ммоля) в THF (120 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. 3,5 мл воды добавляли по каплям с последующим добавлением 3,5 мл NaOH, 3 Н, и 10 мл воды. Полученную смесь фильтровали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



Синтез промежуточного соединения I2

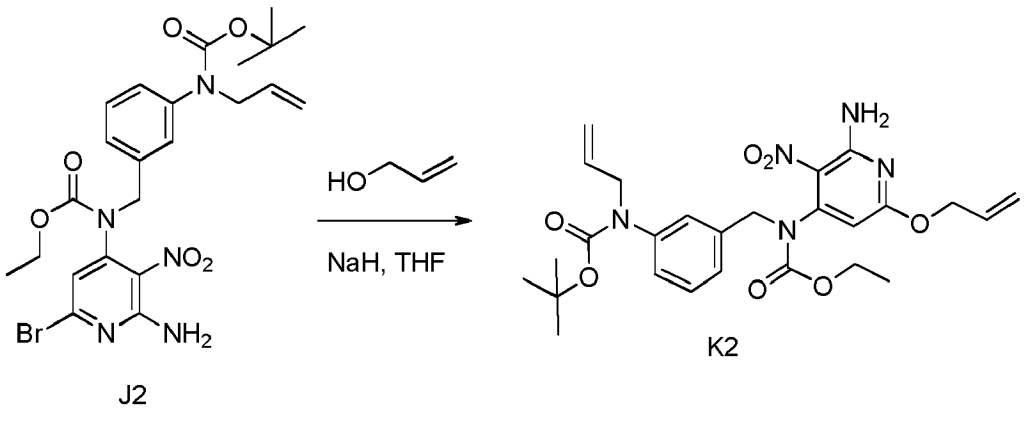
При 0°C диизопропилазодикарбоксилат (4,0 мл; 20,32 ммоля) каплями добавляли к смеси A1 (5,0 г; 13,55 ммоля), H2 (4,28 г; 16,26 ммоля) и PPh_3 (5,33 г; 20,327 ммоля) в THF (100 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 12 часов. Добавляли EtOAc и воду. Слои декантировали. Органический слой промывали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

отфильтровывали (в основном POPh3) и фильтрат очищали с помощью хроматографии. Очистку проводили с помощью флэш-хроматографии через силикагель (15-40 мкм, 220 г, гептан/EtOAc 80/20). Чистые фракции собирали и выпаривали досуха с получением 8,2 г промежуточного соединения I2 (99% выход).



Синтез промежуточного соединения J2

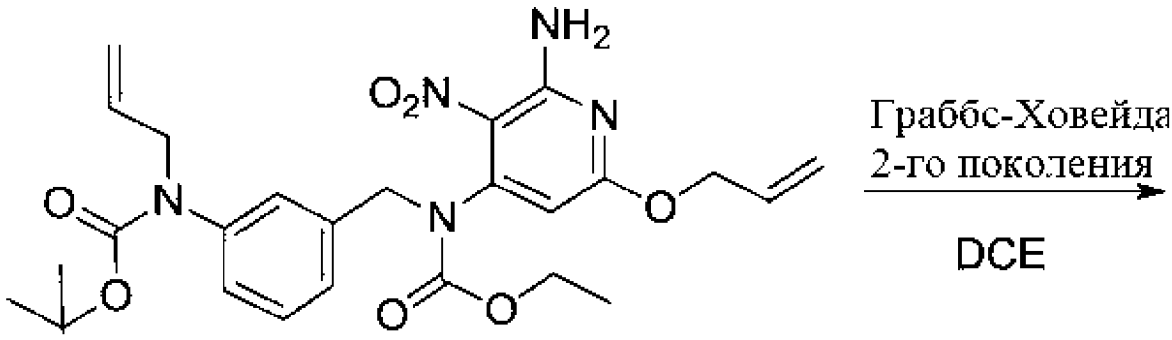
I2 (8,2 г; 13,349 ммоля) перемешивали в NH_4OH (100 мл) и THF (100 мл) при к.т. в течение 24 часов. Смесь наполовину выпаривали при пониженном давлении. Остаток абсорбировали при помощи EtOAc. Органический слой промывали водой, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель выпаривали с получением 8,15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



Синтез промежуточного соединения K2

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

ммоля) частями к аллиловому спирту (35 мл) при к.т. Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 минут перед добавлением по каплям к раствору J2 (4,0 г; 7,26 ммоля) в THF (80 мл) при 0°C. Полученную смесь затем перемешивали при к.т. в течение 2 часов 30 минут и выливали в насыщенный раствор NH4Cl. Добавляли EtOAc и насыщенный водный раствор NaCl, слои разделяли и водный слой экстрагировали при помощи EtOAc (один раз). Объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и удаляли растворитель при пониженном давлении с получением 4,7 г желтого масла. Выполняли очистку флэш-хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 80 г, CH_2Cl_2/гептан 65/35). Чистые фракции собирали и выпаривали досуха с получением 2,65 г промежуточного соединения K2 (69% выход).



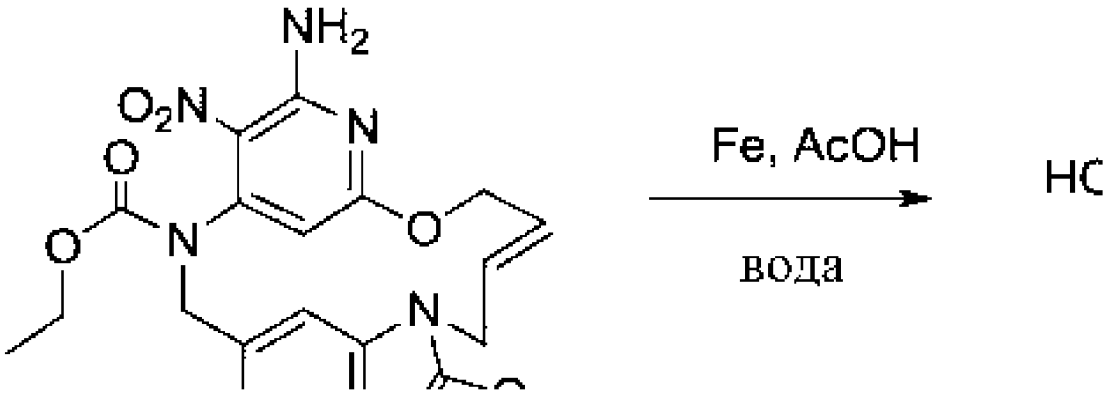
Синтез промежуточного соединения L2

Перед осуществлением реакции дихлорэтан дегазировали путем барботирования N_2 через него.

В пробирке Шленка раствор K2 (1,3 г; 2,464 ммоля) и хлордициклогексилборана (1 M в гексане) (493 мкл; 0,493 ммоля) в дихлорэтане (600 мл) перемешивали при 80°C в атмосфере N_2 в течение 1 часа. Добавляли катализатор Граббса-Ховейды 2-го поколения (609 мг; 0,493 ммоля) и смесь перемешивали при 120°C в течение 16 часов. Добавляли DMT Siliabond (2,98 г; 1,82 ммоля) и смесь перемешивали при к.т. в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат выпаривали in vacuo с получением 1,6 г, которые объединяли с другой реакционной смесью (в размере 2,46 ммоля) перед очисткой (общий вес до очистки 3,2 g). Выполняли очистку флэш-хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 80 г, CH_2Cl_2/CH_3OH: 99,5/0,5). Чистые

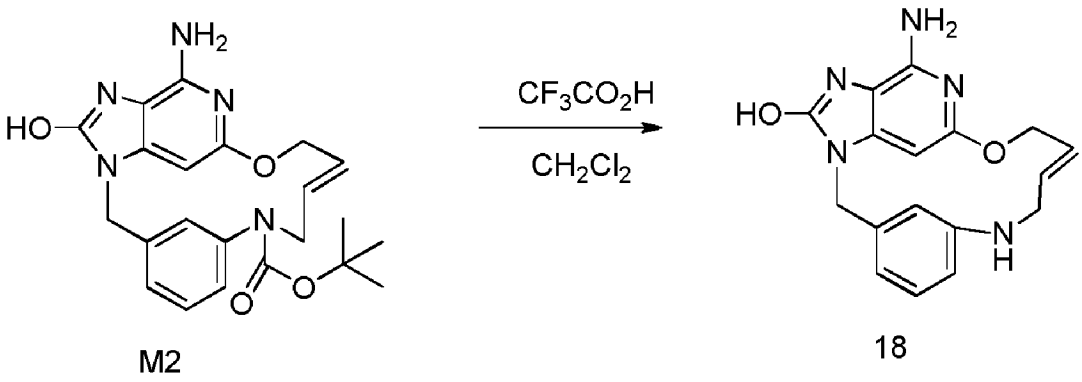
фракции собирали и выпаривали досуха с получением 0,99 г F1 (E/Z смесь предполагаемого соединения, 40% выход) и 0,65 г F2 (исходный материал K2).

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



Синтез промежуточного соединения M2

Железо (1,45 г, 26,025 ммоля) добавляли к смеси L2 (0,65 г, 1,301 ммоля) в уксусной кислоте (15 мл) и воде (1,5 мл). Смесь перемешивали при 50°C в течение 3 часов, а затем фильтровали через целит при помощи CH_2Cl_2/MeOH. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Соединение очищали с помощью флэш-хроматографии через силикагелевую колонку (15-40 мкм; 80 г, элюент $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 96/4/0,5) с получением 640 мг. Проводили вторую очистку с помощью флэш-хроматографии через силикагель (15-40 мкм, 40 г, $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$: 97/3/0,2). Чистые фракции собирали и выпаривали досуха с получением 240 мг промежуточного соединения M2 (38% выход).

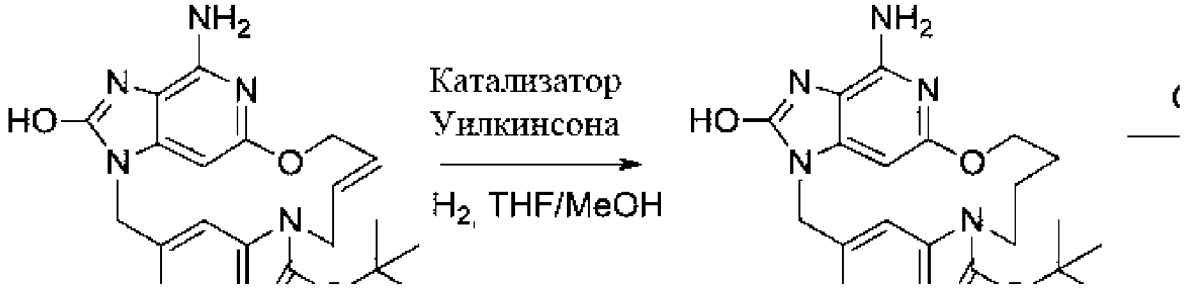


M2 18

Синтез конечного соединения 18

При 0°C добавляли CF_3CO_2H (0,455 мл) каплями к смеси M2 (100 мг, 0,236 ммоля) в CH_2Cl_2 (1 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, а затем ощелачивали 10% раствором K_2CO_3 в воде. Осадок отфильтровывали, промывали водой и CH_3CN и в конце сушили в вакууме с получением 35 мг конечного соединения 18 (E-изомер, 46% выход).

Общая схема получения конечных продуктов: способ 12



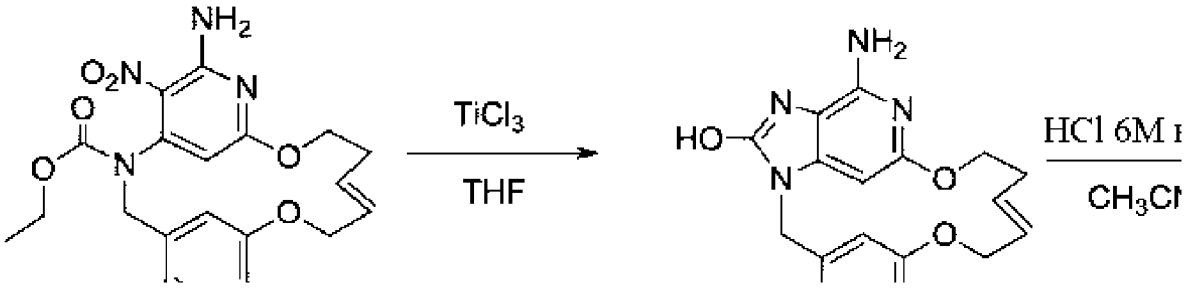
Синтез промежуточного соединения N2

Смесь M2 (140 мг, 0,331 ммоля) в THF/CH_3OH (50/50) (30 мл) гидрогенизировали под давлением 10 бар с катализатором Уилкинсона (61,2 мг, 0,0661 ммоля) в течение 72 часов. Добавляли DMT Siliabond (441 мг, 0,264 ммоля) и смесь перемешивали при к.т. в течение 18 часов. Смесь фильтровали через подушку из целита и целит промывали при помощи CH_2Cl_2/CH_3OH 95/5. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Выполняли очистку флэш-хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 10 г, $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$: 97/3/0,1). Чистые фракции собирали и выпаривали досуха с получением 62 мг промежуточного соединения N2 (44% выход), которое использовали без дополнительной очистки на следующем этапе.

Синтез конечного соединения 23

При 0°C добавляли CF_3CO_2H (0,281 мл, 3,643 ммоля) каплями к смеси N2 (62 мг, 0,146 ммоля) в CH_2Cl_2 (1 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь ощелачивали 10% раствором K_2CO_3 в воде. Смесь дважды экстрагировали при помощи CH_2Cl_2 и CH_3OH (80/20). Органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель выпаривали. Неочищенное вещество абсорбировали при помощи DMF, добавляли 2 г SiO_2, 60-200 мкм, и полученную суспензию выпаривали досуха. Данный остаток вносили на хроматографическую колонку (для отложения твердого вещества). Выполняли очистку флэш-хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 25 г, $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$: 95/5/0,5). Чистые фракции собирали и выпаривали досуха с получением 20 мг. Фракцию абсорбировали при помощи CH_3CN, осадок отфильтровывали и сушили в вакууме с получением 18 мг конечного соединения 23 (38% выход).

Общая схема получения конечных продуктов: способ 13



Синтез промежуточного соединения O2

Промежуточное соединение O2 получали с помощью процедур, описанных для промежуточного соединения X1 (E-изомер).

Синтез конечного соединения 21

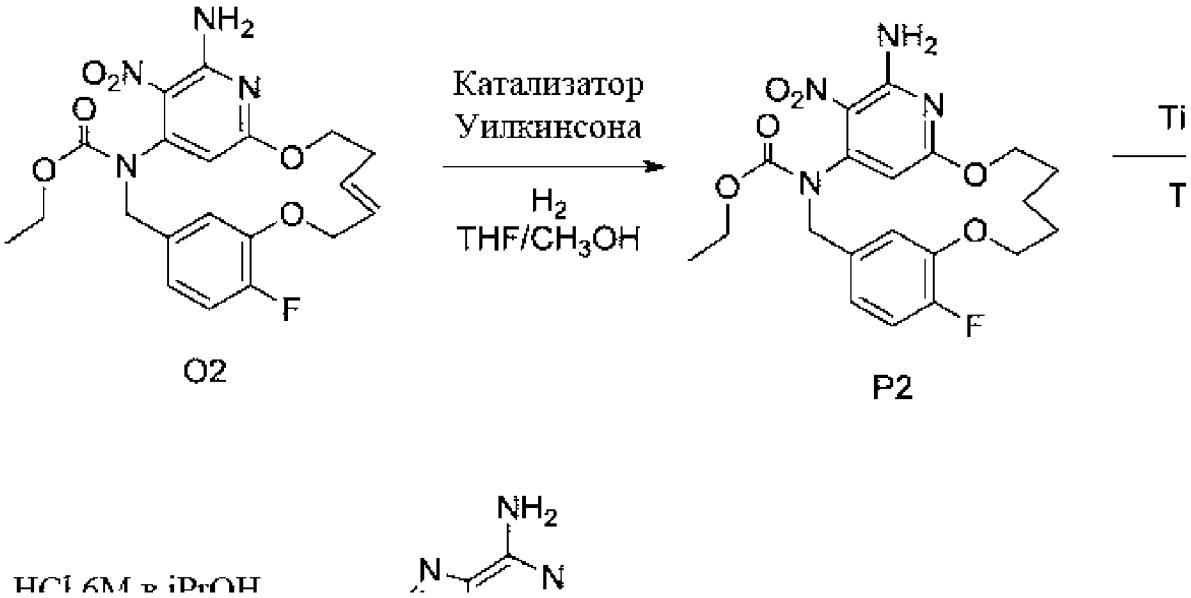
При к.т. добавляли $TiCl_3$ (51,5 мл; 60,128 ммоля) каплями к смеси O2 (1,3 г; 3,006 ммоля) в THF (130 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 часов. Смесь охлаждали до 0°C, а затем ощелачивали при помощи порошка K_2CO_3. Полученную в результате мутную смесь фильтровали через подушку из целита и целит промывали с помощью раствора AcOEt/CH_3OH 8/2. Фильтрат частично выпаривали с получением 380 мг конечного соединения 21 (35% выход) после фильтрации белого твердого вещества и сушки в

вакууме при 85°C.

Синтез конечного соединения 22

Соединение 21 (118 мг, 0,331 ммоля) в CH_3OH (2 мл)+CH_3CN (2 мл) охлаждали до 10°C. HCl (6 M в изопропаноле) (0,16 мл, 0,993 ммоля) каплями добавляли и смесь перемешивали при к.т. в течение 1 часа. Осадок отфильтровывали, промывали при помощи Et_2O и сушили в вакууме с получением 109 мг конечного соединения 22 в виде соли HCl (0,76 HCl 0,81 H_2O, 83% выход).

Общая схема получения конечных продуктов: способ 14



Синтез промежуточного соединения P2

Смесь O2 (320 мг; 0,74 ммоля), катализатора Уилкинсона (137 мг; 0,148 ммоля) в THF/CH_3OH (50/50) (45 мл) гидрогенизировали под давление 10 бар при к.т. в течение 20 часов. Растворитель выпаривали в вакууме. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии через силикагелевую колонку (15-40 мкм; 24 г) в гептане/AcOEt, 80/20, с получением 310 мг промежуточного соединения P2 (96% выход).

Синтез конечного соединения 19

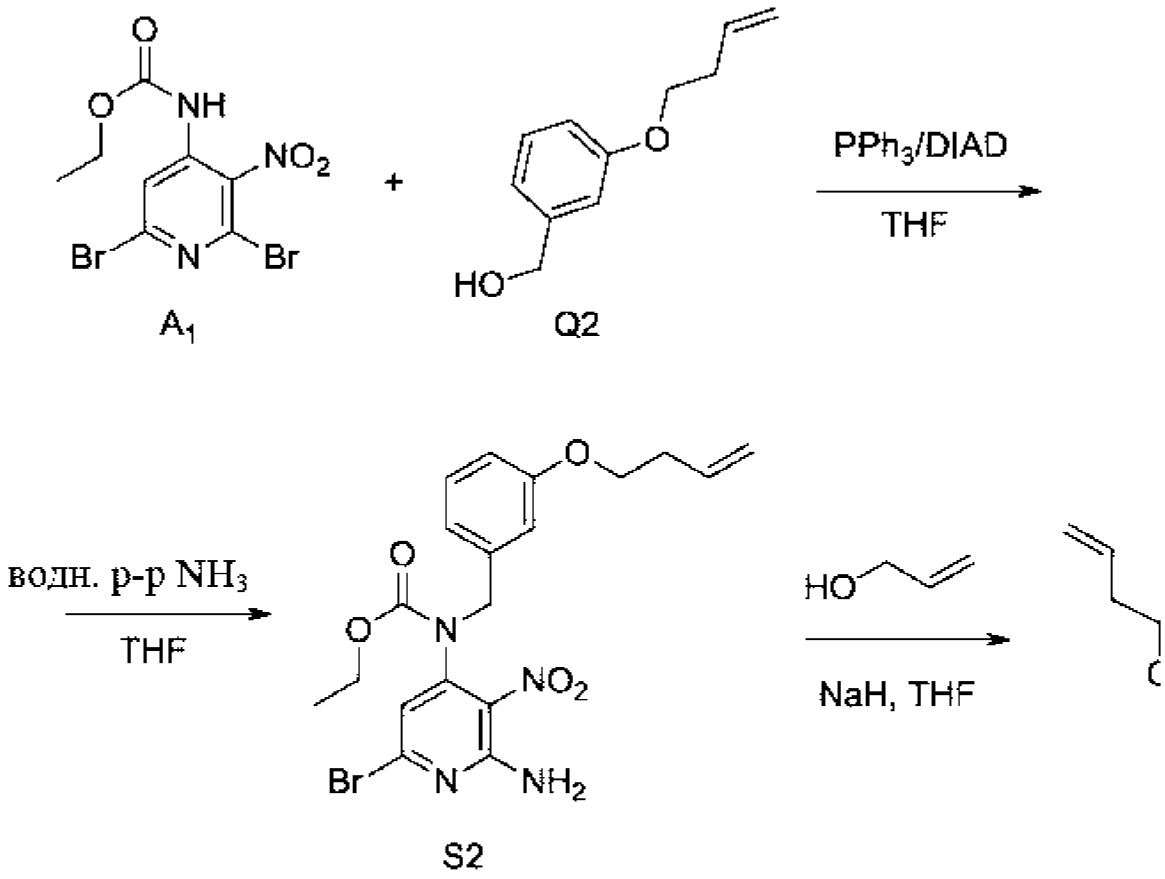
При к.т. добавляли $TiCl_3$ (9,5 мл; 11,049 ммоля) каплями к смеси P2 (0,24 г; 0,552 ммоля) в THF (25 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 часов. Смесь охлаждали до 0°C, а затем ощелачивали при помощи порошка K_2CO_3. Полученную в результате мутную смесь фильтровали через подушку из целита и целит промывали с помощью раствора AcOEt/CH_3OH 8/2. Фильтрат

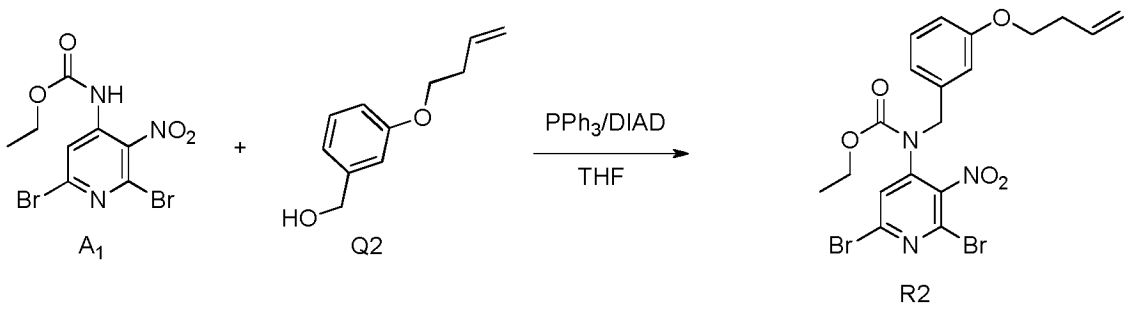
частично выпаривали с получением 100 мг конечного соединения 19 (50% выход) после фильтрации белого твердого вещества и сушки в вакууме при 85°C.

Синтез конечного соединения 20

Соединение 19 (58 мг; 0,162 ммоля) в CH_3OH (2 мл)+CH_3CN (4 мл) охлаждали до 5°C. Каплями добавляли HCl (6 M в изопропаноле) (81 мкл; 0,486 ммоля) и смесь перемешивали при к.т. в течение 1 часа. Осадок отфильтровывали, промывали диизопропиленэфиром и сушили в вакууме при 90°C с получением 57 мг конечного соединения 20 в виде соли HCl (0,88 HCl 0,04 H_2O, 89% выход).

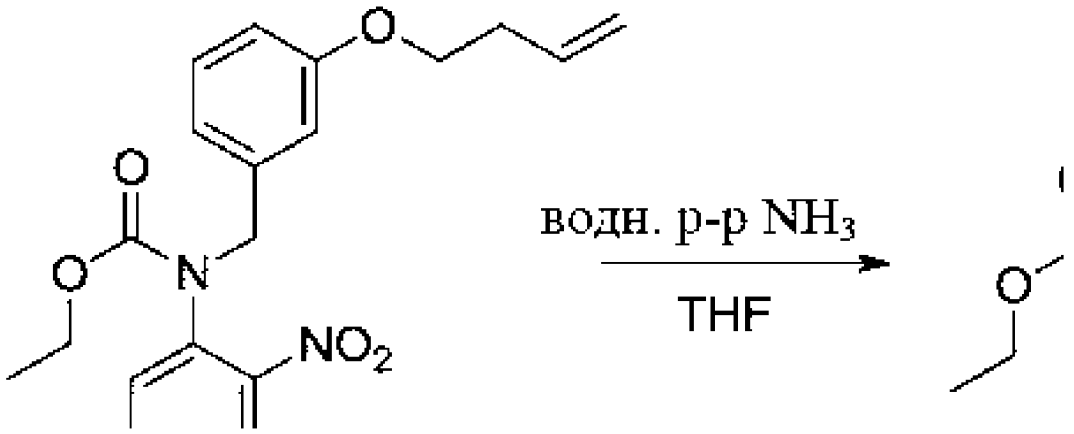
Общая схема получения конечных продуктов: способ 15





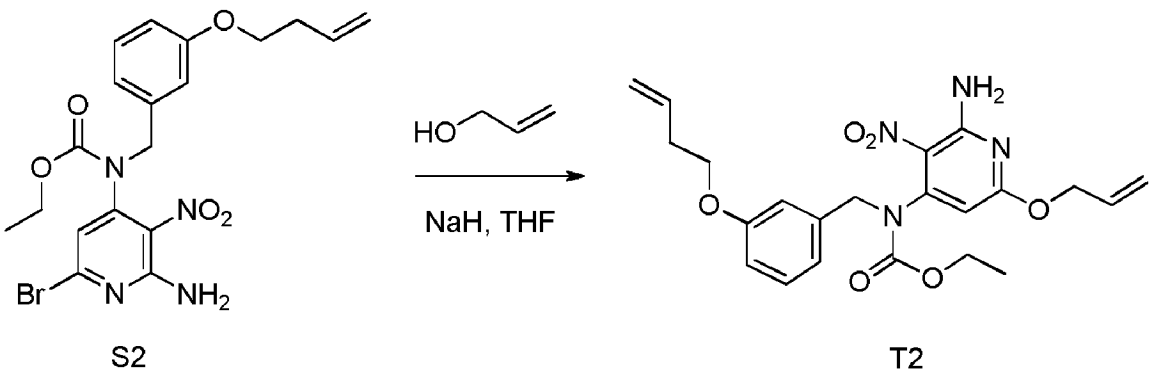
Синтез промежуточного соединения R2

При 0°C диизопропилазодикарбоксилат (3,8 мл; 19,107 ммоля) каплями добавляли к смеси A1 (4,7 г; 12,738 ммоля), Q2 (2,27 г; 12,738 ммоля) и PPh_3 (5 г; 19,107 ммоля) в THF (100 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 12 часов. Добавляли EtOAc и воду. Слои декантировали. Органический слой промывали водой, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель выпаривали. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии через силикагель (15-40 мкм; 220 г) в гептане/AcOEt, 85/15, с получением 5,3 г промежуточного соединения R2 (79% выход).



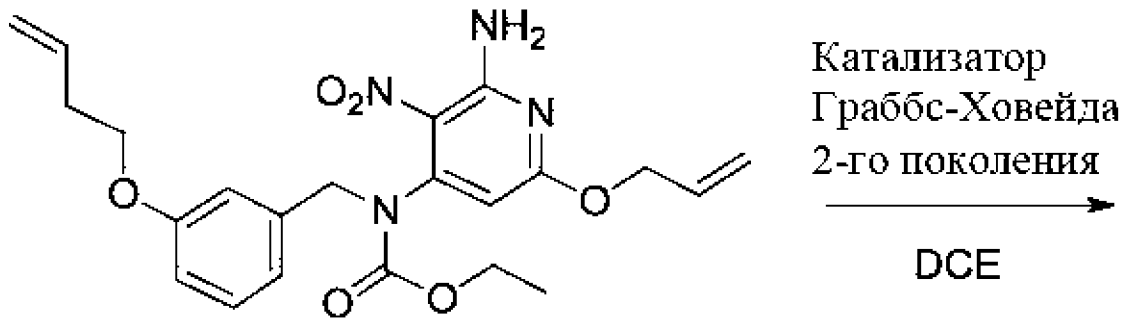
Синтез промежуточного соединения S2

Перемешивали R2 (5,3 г; 10,015 ммоля) в THF (80 мл) и NH_4OH (80 мл) при к.т. в течение 24 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток абсорбировали при помощи CH_2Cl_2, отфильтровывали осадок (неорганический) и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии через силикагель (15-40 мкм; 220 г) в гептане/AcOEt, 85/15, с получением 3,65 г промежуточного соединения S2 (78% выход).



Синтез промежуточного соединения T2

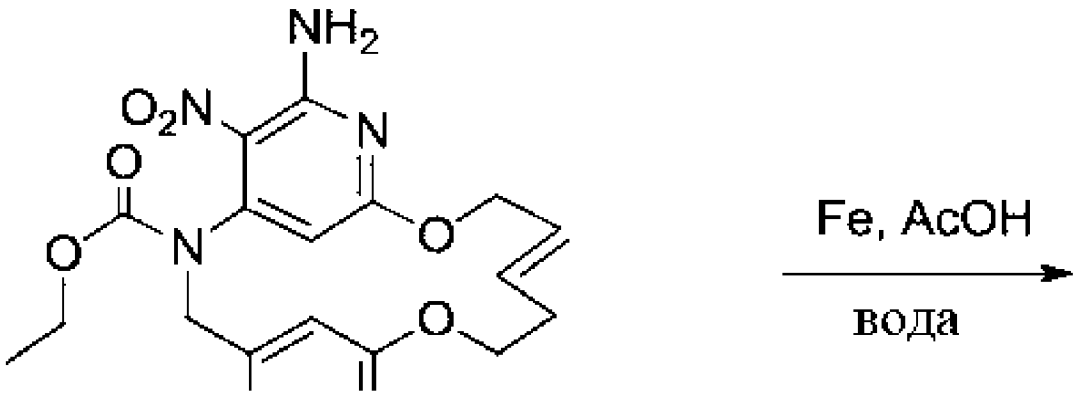
NaH (1,35 г; 33,88 ммоля) частями добавляли к аллиловому спирту (41 мл) при к.т. Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 минут перед добавлением по каплям к раствору S2 (4 г; 8,597 ммоля) в THF (100 мл) при 0°C. Полученную смесь затем перемешивали при к.т. в течение 2 часов 30 минут и выливали в насыщенный водный раствор NH4Cl. Добавляли EtOAc и насыщенный водный раствор NaCl, слои разделяли и водный слой экстрагировали при помощи EtOAc (один раз). Объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и удаляли растворитель при пониженном давлении с получением желтого масла. Неочищенное вещество очищали препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 120 г Grace, впрыск жидкости, подвижная фаза, градиент: гептан/EtOAc 85/15) с получением 3,2 г промежуточного соединения T2 в виде желтого масла (84% выход).



Синтез промежуточного соединения U2

Раствор T2 (1 г; 2,26 ммоля) и хлордициклогексилборана (1 M в гексане) (904 мкл; 904,013 мкмоля) в сухом дихлорэтане (540

мл) перемешивали при 80°C и в атмосфере N_2 в течение 1 часа. Смесь дегазировали путем барботирования N_2 в течение 15 минут, добавляли катализатор Граббса-Ховейды 2-го поколения (141,6 мг; 226 мкмоль), смесь еще раз дегазировали путем барботирования N_2 в течение 15 минут, а затем перемешивали при 120°C в течение 16 часов. Еще раз добавляли 0,25 экв. катализатора и смесь перемешивали при 120°C в течение 16 часов. Добавляли DMT Siliabond (5,9 г; 3,616 ммоля) и смесь перемешивали при к.т. в течение 16 часов. Смесь фильтровали через подушку из целита и фильтрат концентрировали в вакууме с получением черного масла. Неочищенное соединение очищали препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм 80 г, Merck, подвижная фаза: CH_2Cl_2/AcOEt 97/3). Фракции, содержавшие продукт, объединяли и растворитель удаляли в вакууме с получением 335 мг промежуточного соединения U2 (E-изомер, 36% выход).

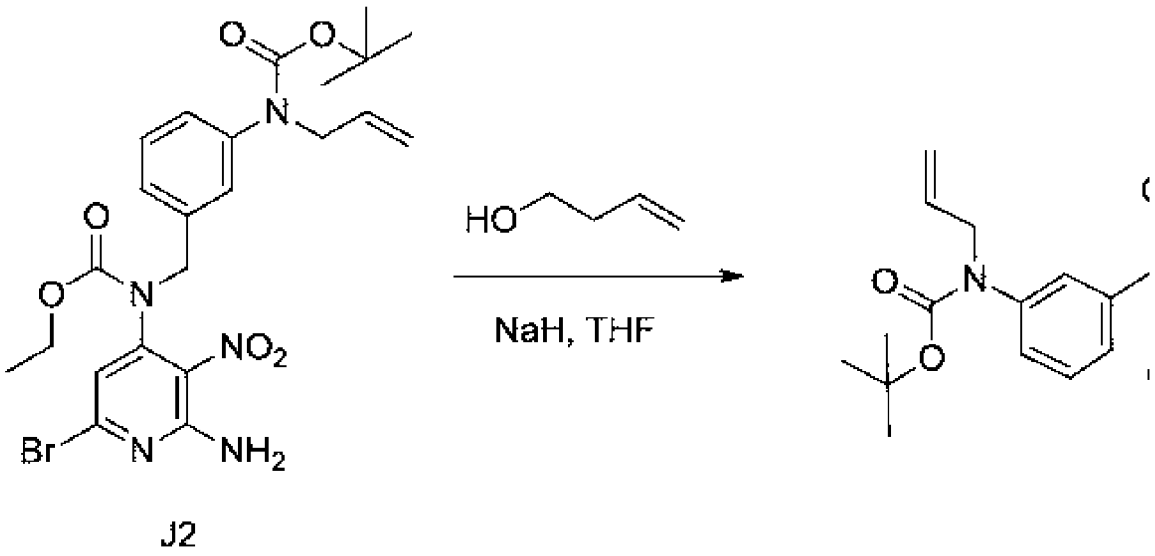


Синтез конечного соединения 25

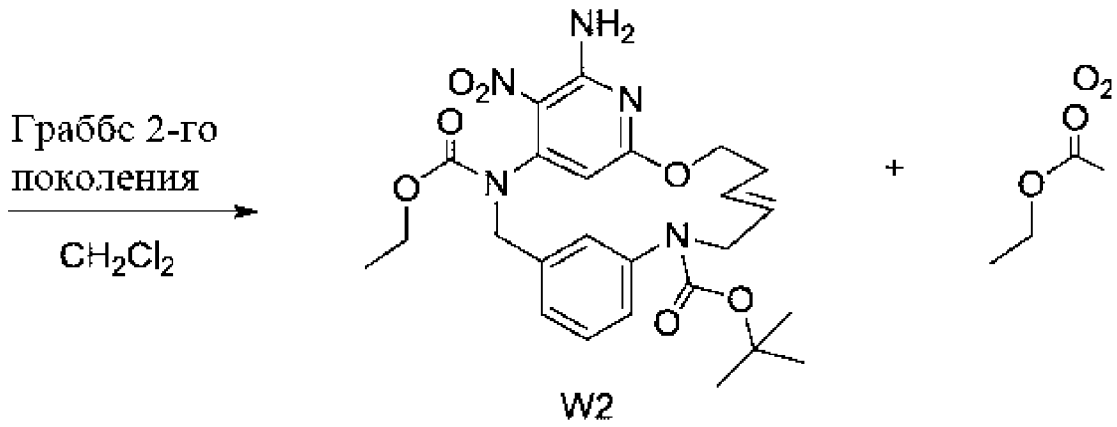
Железо (0,45 г, 8,084 ммоля) добавляли к смеси U2 (0,335 г, 0,808 ммоля) в уксусной кислоте (24 мл) + вода (5 мл). Смесь энергично перемешивали при 50°C в течение 5 часов.

Добавляли CH_2Cl_2 и фильтровали реакционную смесь через подушку из целита, а затем промывали уксусной кислотой. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали хроматографией на силикагелевой колонке (SiO2 15-40 мкм, 25 г) в CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH 96/4/0,5 с получением 154 мг конечного соединения 25 (56% выход). Соединение кристаллизовали в CH_3OH, фильтровали и сушили в вакууме при 90°C с получением 70 мг (25% выход).

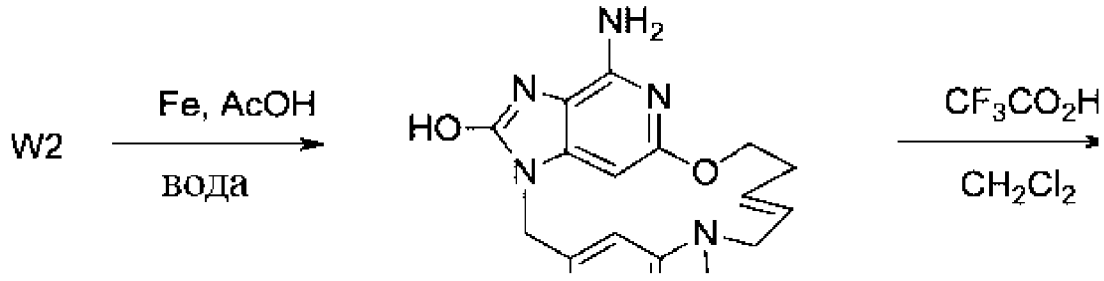
Общая схема получения конечных продуктов: способ 16

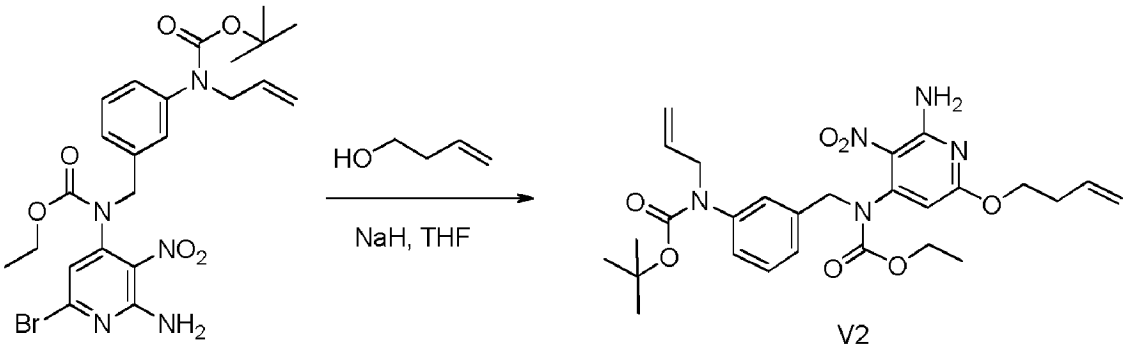


J2



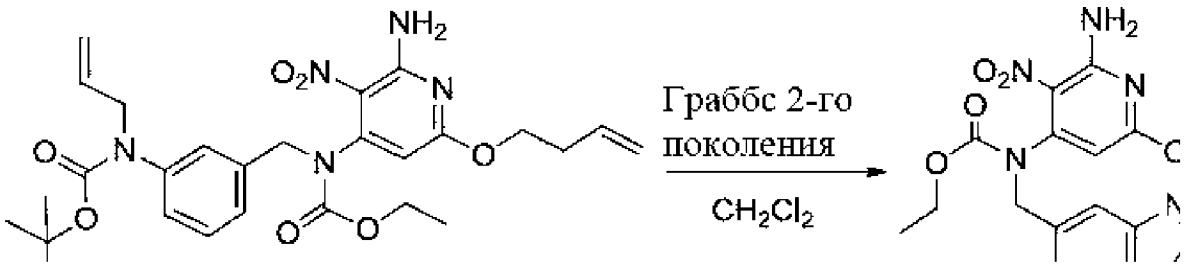
W2





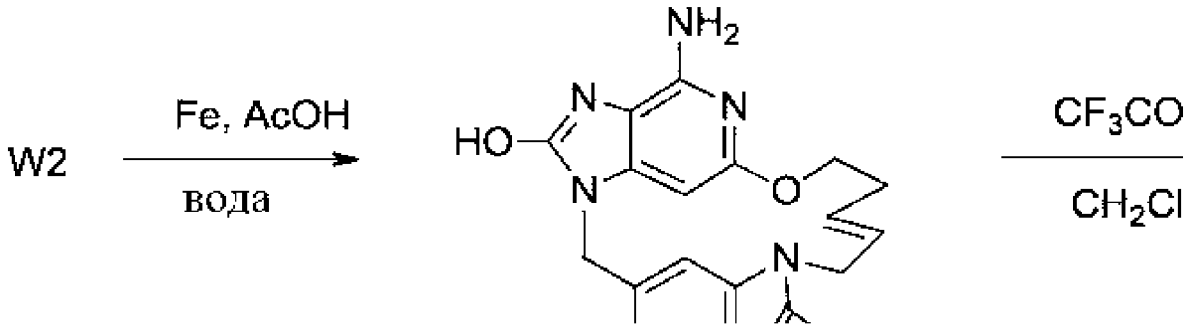
Синтез промежуточного соединения V2

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



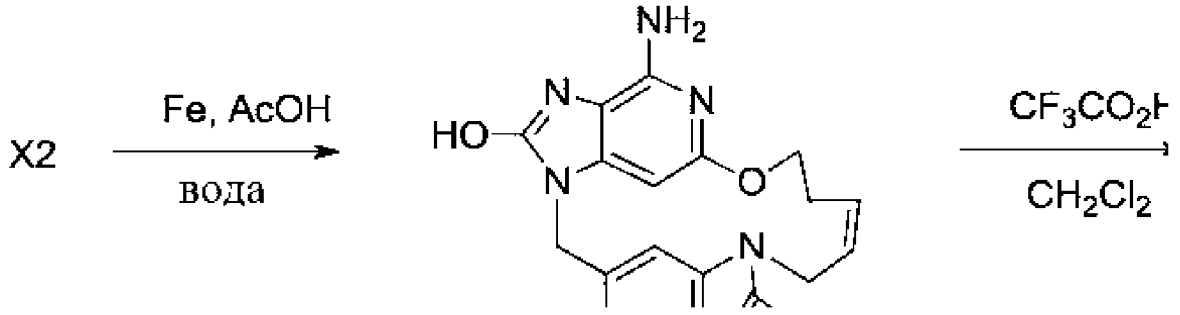
Синтез промежуточных соединений W2 и X2

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



Синтез конечного соединения 26

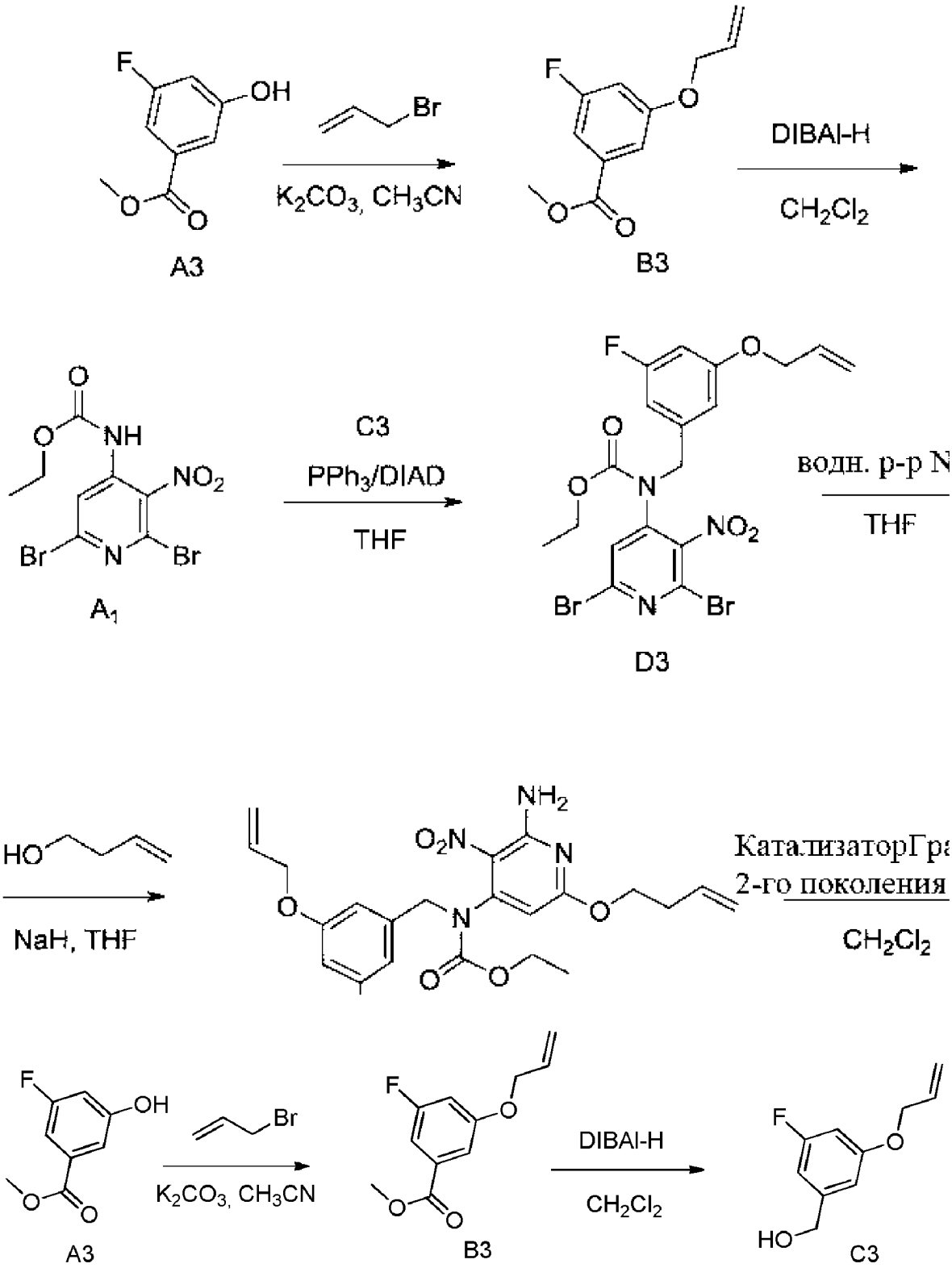
Конечное соединение 26 синтезировали согласно процедурам, описанным для конечного соединения 18 (1-й этап: Y2, 0,68 г, 99% выход; 2-й этап: 52 мг, 27% выход).



Синтез конечного соединения 29

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

Общая схема получения конечных продуктов: способ 17



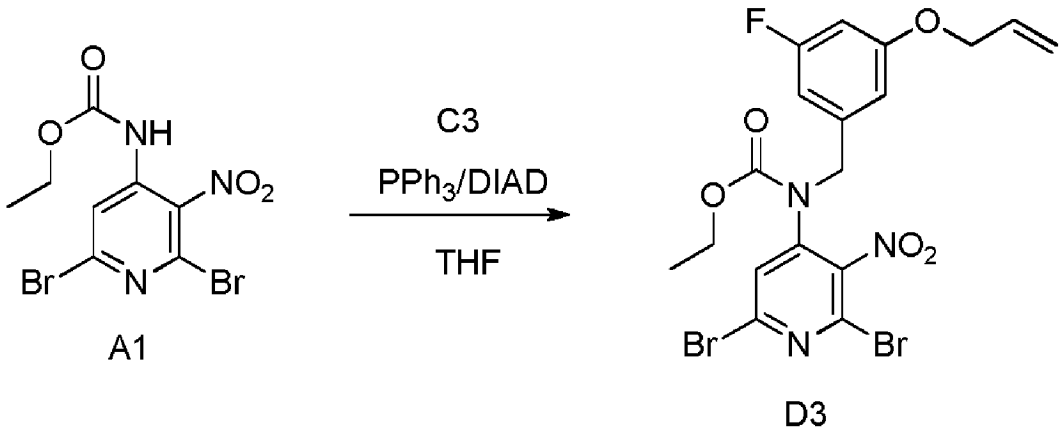
Синтез промежуточного соединения B3

Аллилбромид (13 мл, 0,15 ммоля) каплями добавляли к смеси A3 (23 г, 0,135 ммоля) и K_2CO_3 (28 г, 0,2 ммоля) в CH_3CN (460 мл). Смесь перемешивали при кипячении в колбе с обратным холодильнике в течение 4 часов, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток абсорбировали при помощи воды и

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

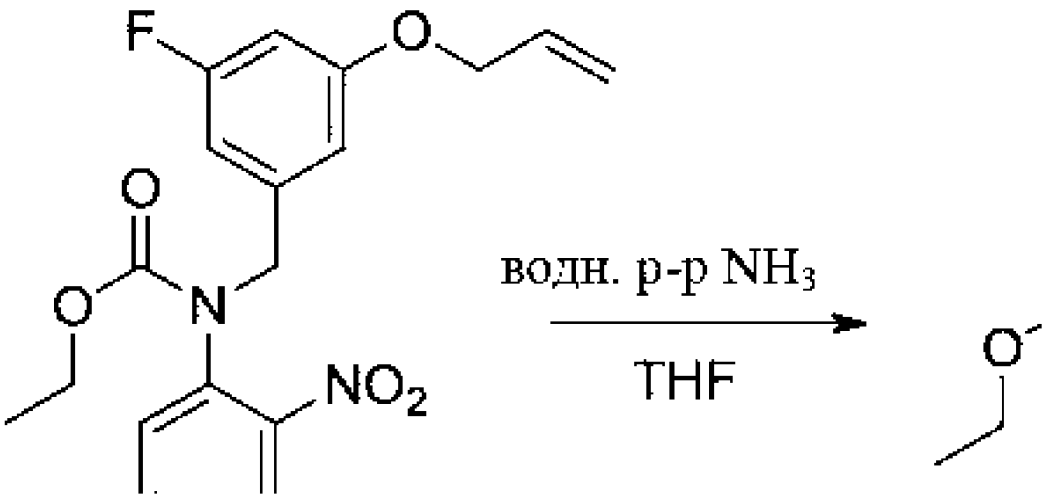
Синтез промежуточного соединения C3

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



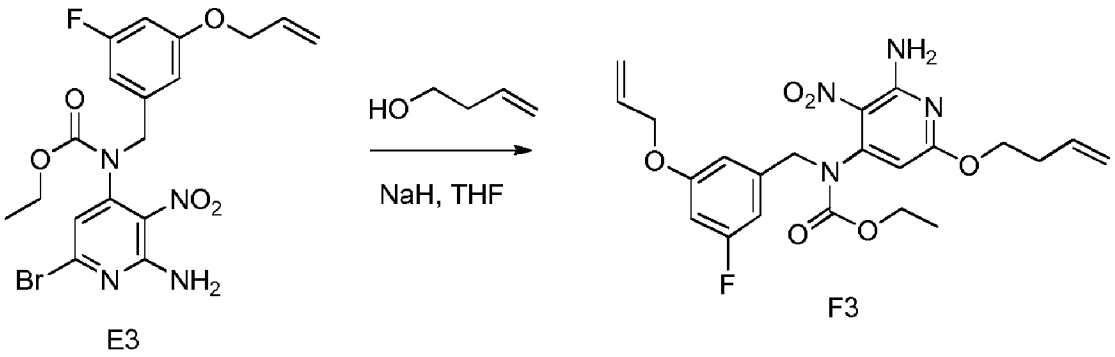
Синтез промежуточного соединения D3

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



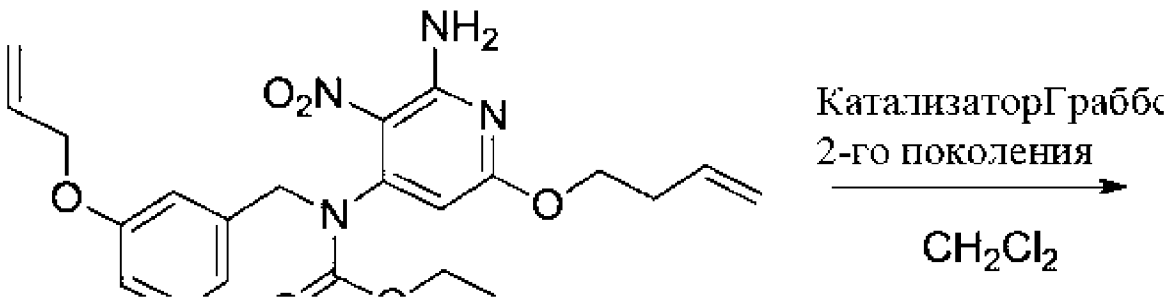
Синтез промежуточного соединения E3

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



Синтез промежуточного соединения F3

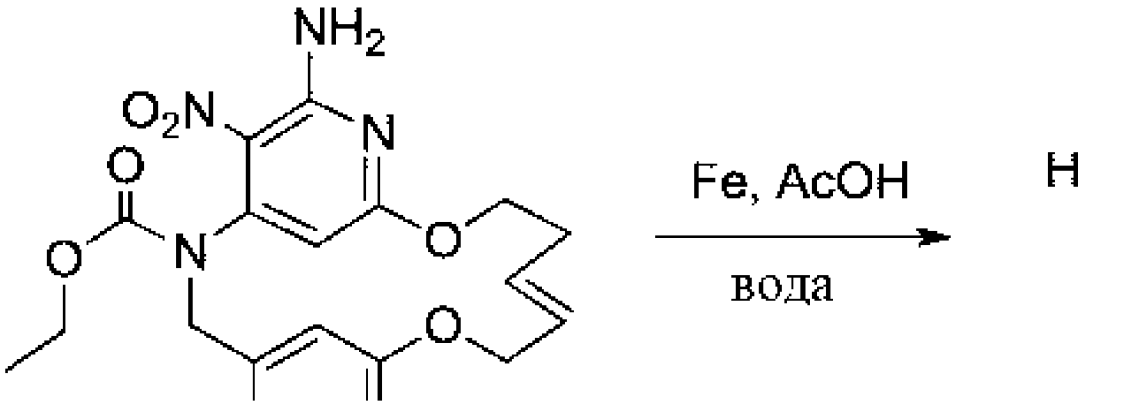
Промежуточное соединение F3 синтезировали с помощью процедуры, описанной для промежуточного соединения W1, при этом в качестве исходного материала выступал E3 (0,65 г, 66% выход).



Синтез промежуточного соединения G3

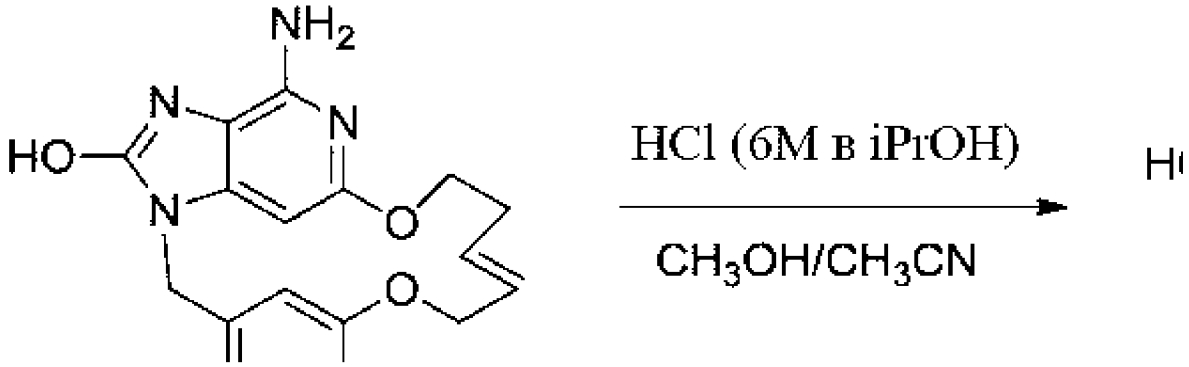
Промежуточное соединение G3 синтезировали с помощью

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



Синтез конечного соединения 27

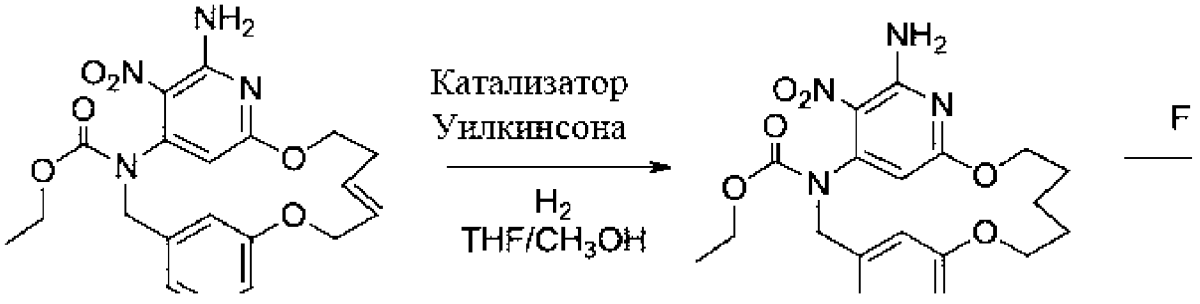
Конечное соединение 27 синтезировали с помощью процедуры, описанной для конечного соединения 10, при этом в качестве исходного материала выступало промежуточное соединение G3 (174 мг, 42% выход).



Синтез конечного соединения 28

Конечное соединение 28 синтезировали с помощью процедуры, описанной для конечного соединения 20, при этом в качестве исходного материала выступало соединение 27 (1,01 HCl, 0,89 H_2O, 95 мг, 69% выход).

Общая схема получения конечных продуктов: способ 18



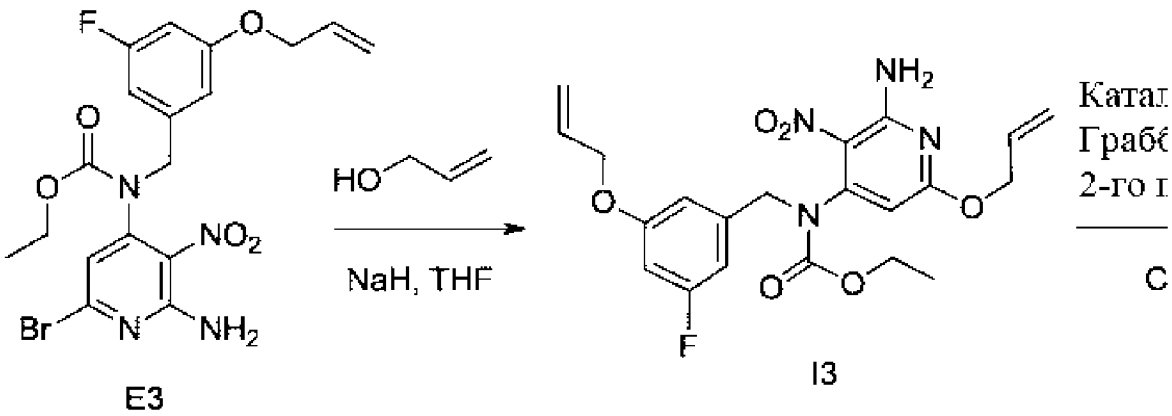
Синтез промежуточного соединения H3

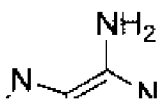
Смесь G3 (600 мг, 1,39 ммоля), катализатора Уилкинсона (257 мг; 0,278 ммоля) в THF/CH_3OH (50/50) (120 мл) гидрогенизировали под давлением 12 бар при к.т. в течение 20 часов. Раствор концентрировали при пониженном давлении. Выполняли очистку флэш-хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 30 г, CH_2Cl_2/CH_3OH: 99,5/0,5). Чистые фракции собирали и выпаривали досуха, а затем кристаллизовали из CH_3CN с получением 150 мг промежуточного соединения H3 (25% выход).

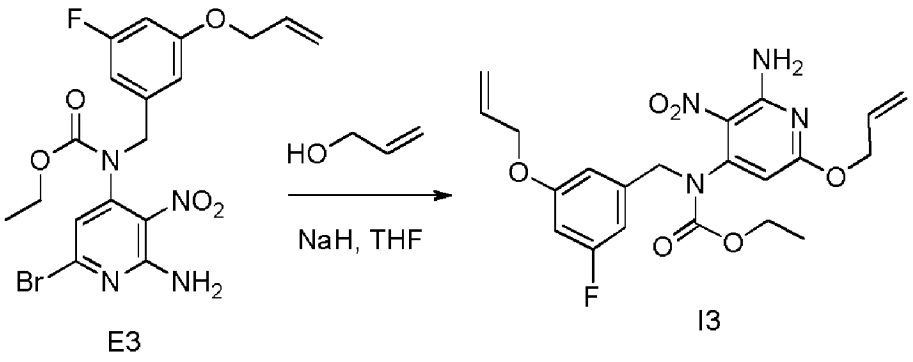
Синтез конечного соединения 32

Смесь H3 (150 мг; 0,345 ммоля) и железа (190 мг; 3,45 ммоля) в уксусной кислоте (13 мл) и воде (1,5 мл) перемешивали при 50°C в течение 5 часов. CH_2Cl_2 добавляли и реакционную смесь фильтровали через подушку из целита и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество абсорбировали при помощи DMF, фильтровали через подушку из целита и концентрировали. Твердое вещество предварительно очищали с помощью хроматографии на силикагелевой колонке (SiO_2 63-200 мкм, 80 г) в $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ (от 98/2/0,1 до 90/10/0,5). Вторая очистка ахиральной SFC (неподвижная фаза: Whelk O1 (c,S) 5 мкм 250*21,1 мм), подвижная фаза: 60% CO_2, 40% CH_3OH (0.3% $iPrNH_2$)) давала 27 мг конечного соединения 32 (22% выход).

Общая схема получения конечных продуктов: способ 19



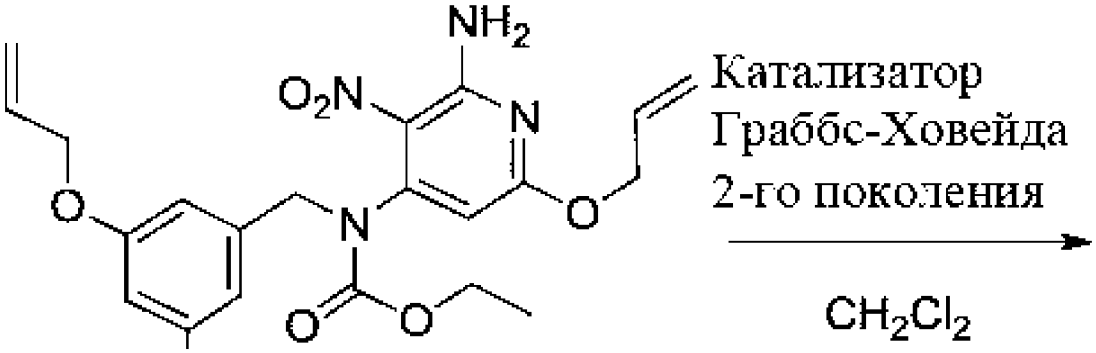




E3 I3

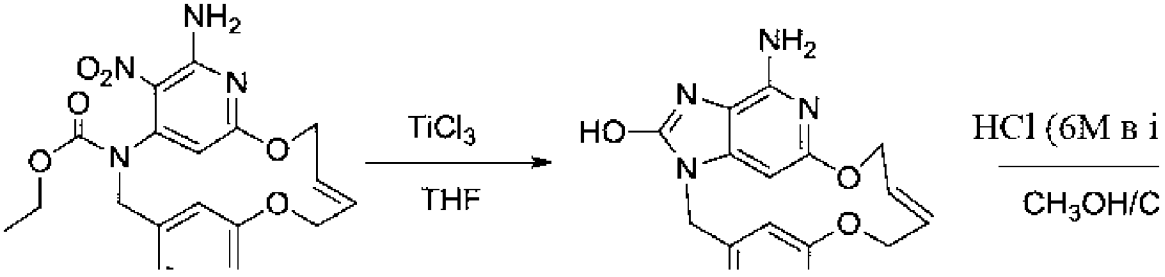
Синтез промежуточного соединения I3

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



Синтез промежуточного соединения J3

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



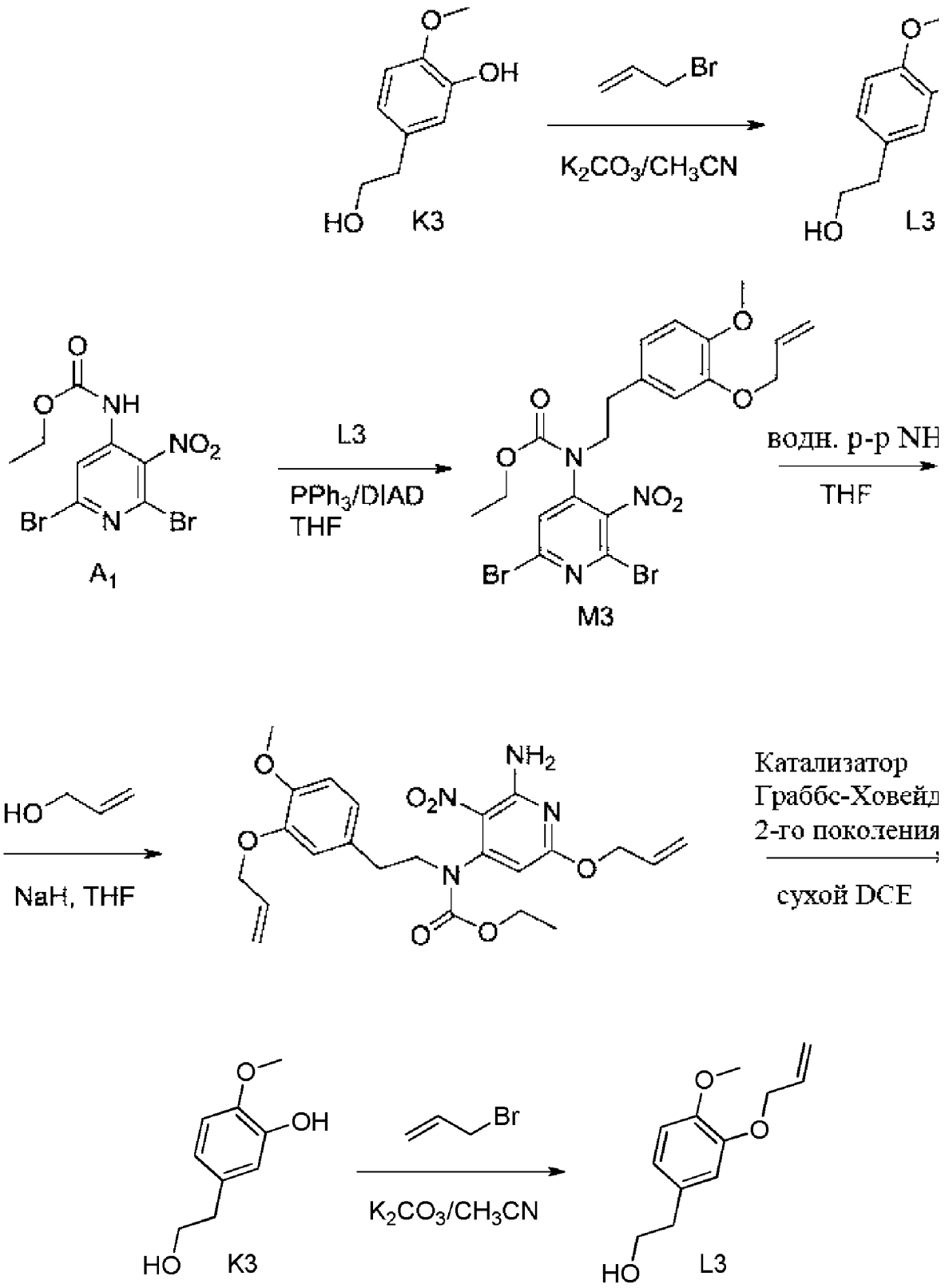
Синтез конечного соединения 30

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

Синтез конечного соединения 31

Конечное соединение 31 синтезировали с помощью процедуры, описанной для конечного соединения 22 (0,98 HCl, 0,15 H_2O, 72 мг, 59% выход).

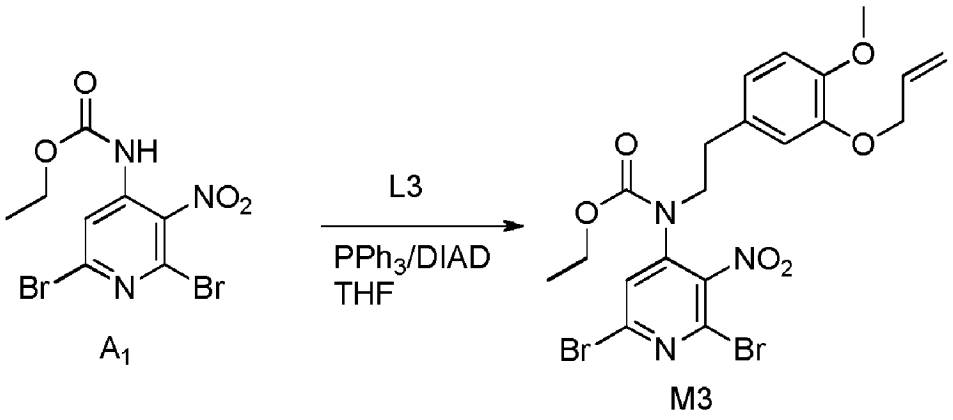
Общая схема получения конечных продуктов: способ 20



Синтез промежуточного соединения L3

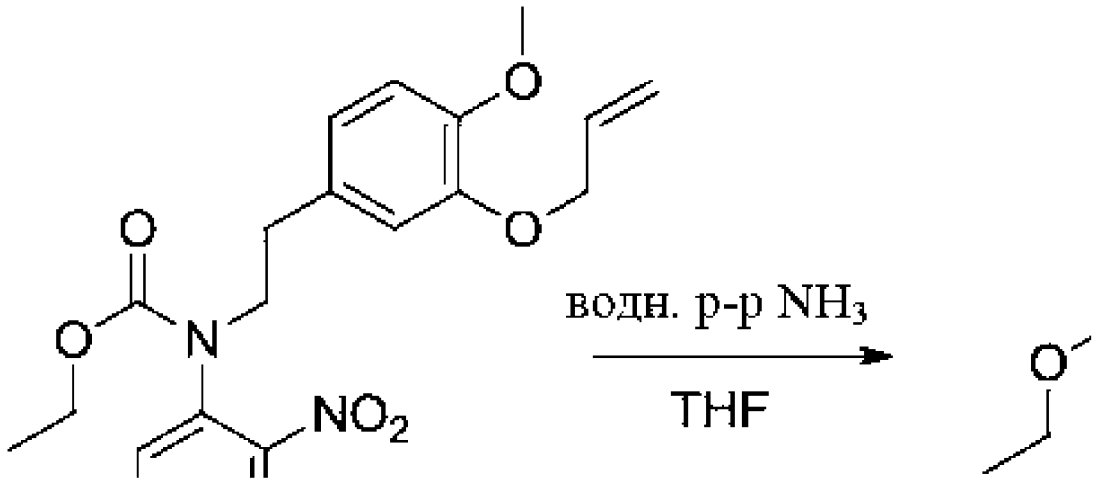
Аллилбромид (1,7 мл; 19,6 ммоля) добавляли к раствору K3 (3 г; 17,8 ммоля) и K_2CO_3 (2,7 г; 19,6 ммоля) в CH_3CN (90 мл).

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



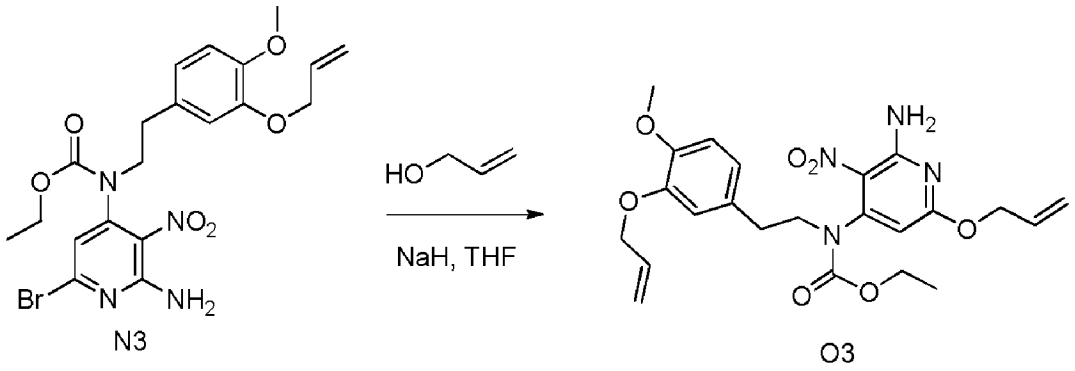
Синтез промежуточного соединения M3

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



Синтез промежуточного соединения N3

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

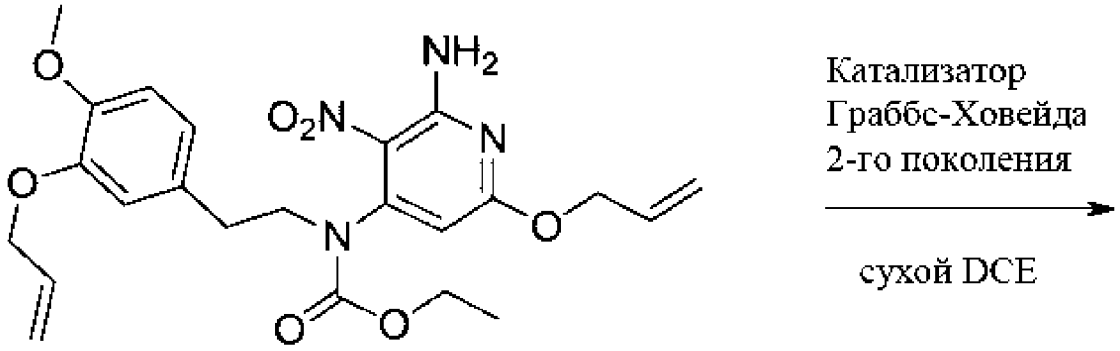


N3 O3

Синтез промежуточного соединения O3

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

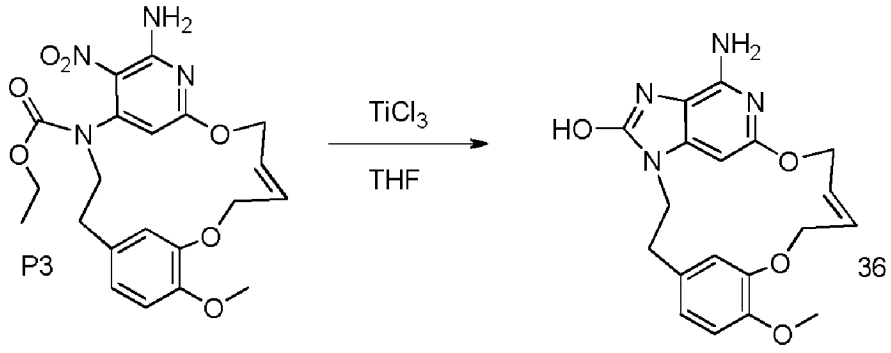
экстрагировали при помощи EtOAc (один раз). Объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и удаляли растворитель при пониженном давлении с получением желтого масла. Неочищенный продукт очищали препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 120 г Grace, впрыск жидкости,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



Синтез промежуточного соединения P3

Реакцию осуществляли на трех партиях.

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



Синтез конечного соединения 36

При к.т. добавляли $TiCl_3$ (19,3 мл; 22,5 ммоля) каплями к смеси P3 (500 мг; 1,125 ммоля) в THF (90 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 часов. При 0°C смесь ощелачивали при помощи порошка K_2CO_3. Полученную в результате мутную смесь фильтровали через подушку из целита и целит промывали с помощью раствора CH_2Cl_2/CH_3OH (90/10). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток абсорбировали в MeOH. Белое твердое вещество отфильтровывали и сушили в вакууме. Продукт очищали препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 40 г Interchim, подвижная фаза $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 98/2/0,1) с получением 140 мг конечного соединения 36 (34% выход).

Способы LCMS

Общая процедура VDR2 (для методик V300xV30xx.olp)

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

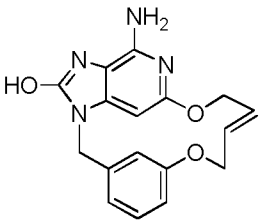
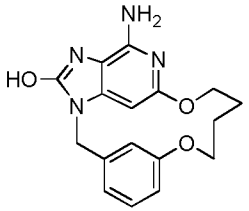
системы сбора и обработки данных MassLynx-Openlynx от Waters-Micromass.

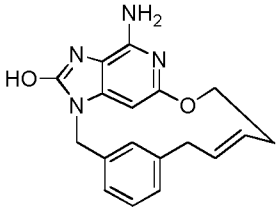
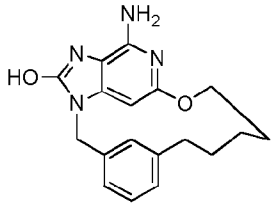
Способ V3018V3001

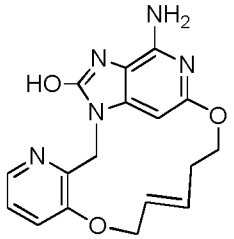
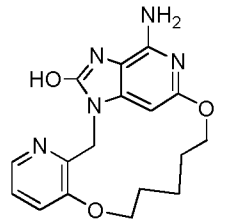
В дополнение к общей методике VDR2: обращенно-фазовую UPLC проводили на колонке Waters Acquity BEH (мостиковый гибрид этилсилоксана/силикагеля) C18 (1,7 мкм, 2,1×100 мм) со скоростью потока 0,343 мл/мин. Две подвижные фазы (подвижная фаза A: 95% 7 мМ ацетат аммония/5% ацетонитрил; подвижная фаза B: 100%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

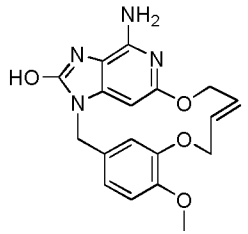
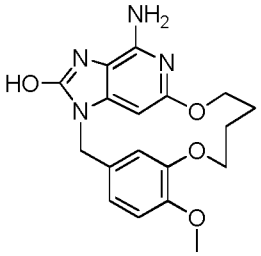
Таблица 1

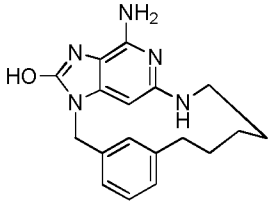
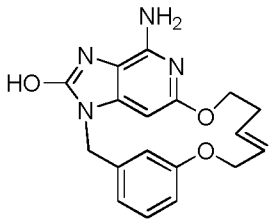
Соединения формулы (I)

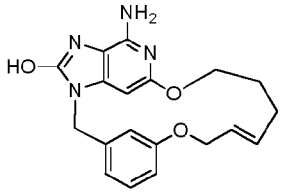
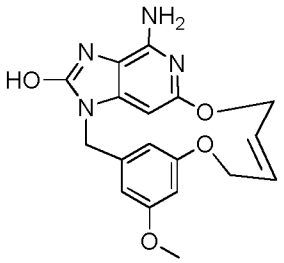
№	СТРУКТУРА	Масса, точное значение	Полученное значение массы [M+H]	Время удержания для LCMS, способ	Способ синтеза	ЯМР
1		324,1	325	1,96, V3018V3001	Способ 1	^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,06 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,20 (т, *J*=7,9 Гц, 1H), 6,76-6,93 (м, 2H), 6,05 (с, 1H), 5,94 (дт, *J*=6,0, 16,1 Гц, 1H), 5,43-5,64 (м, 3H), 4,84 (с, 2H), 4,40-4,66 (м, 4H)
2		326,1	327	2,02, V3018V3001	Способ 2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,04 (уш.с, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,17 (т, *J*=7,9 Гц, 1H), 6,69-6,83 (м, 2H), 6,15 (с, 1H), 5,54 (с, 2H), 4,89 (с, 2H), 4,28 (т, *J*=6,3 Гц, 2H), 4,14 (т, *J*=6,6 Гц, 2H), 1,34-1,62 (м, 4H)

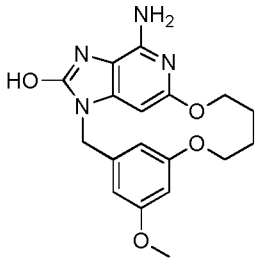
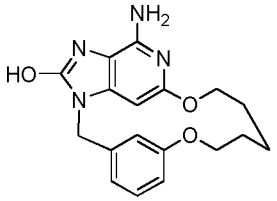
3		322,1	323	2,3, V3018V3001	Способ 3	^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,11 (уш.с, 1H), 7,22 (т, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,12 (уш.с, 1H), 7,09 (д, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,05 (д, *J*=7,6 Гц, 1H), 5,74 (с, 1H), 5,51-5,63 (м, 3H), 5,03 (td, *J*=7,2, 14,9 Гц, 1H), 4,93 (с, 2H), 4,15-4,26 (м, 2H), 3,15-3,23 (м, 2H),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

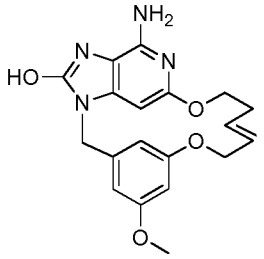
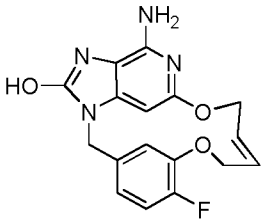
5		339,1	340	1,85, V3018V3001	Способ 5	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,91 (уш.с, 1H), 8,05 (д, *J*=4,6 Гц, 1H), 7,38 (д, *J*=8,6 Гц, 1H), 7,27 (дд, *J*=4,6, 8,6 Гц, 1H), 6,20 (с, 1H), 5,82 (дт, *J*=7,0, 15,6 Гц, 1H), 5,68 (дт, *J*=7,1, 15,6 Гц, 1H), 5,46 (с, 2H), 4,91 (с, 2H), 4,33 (д, *J*=7,1 Гц,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

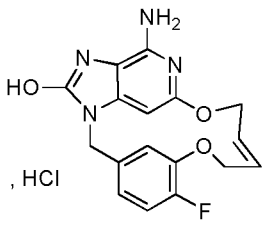
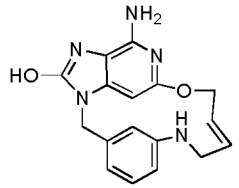
7		354,1	355	1,84, V3018V3001	Способ 1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,03 (уш.с, 1H), 7,36 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 6,91 (д, *J*=8,1 Гц, 1H), 6,80 (дд, *J*=2,0, 8,1 Гц, 1H), 6,06 (дт, *J*=6,0, 16,2 Гц, 1H), 5,93 (с, 1H), 5,54 (с, 2H), 5,41 (дт, *J*=5,6, 16,2 Гц, 1H), 4,78 (с, 2H), 4,50-4,67 (м, 2H), 4,28-4,48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

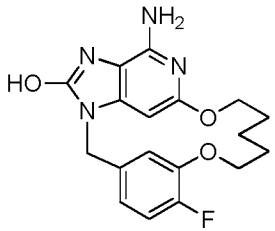
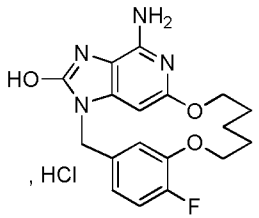
9		323,2	324	2,36, V3018V3001	Способ 1 Способ 2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,73 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,16 (т, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,02 (д, *J*=7,6 Гц, 1H), 6,89 (д, *J*=7,6 Гц, 1H), 5,33 (т, *J*=6,6 Гц, 1H), 5,25 (с, 1H), 5,15 (с, 2H), 4,85 (с, 2H), 2,91 (кв., *J*=6,6 Гц, 2H), 2,58-2,72 (м, 2H),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

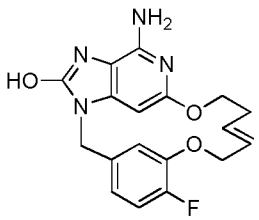
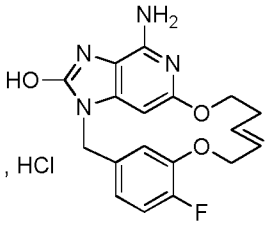
11		352,2	353	2,33, V3018V3001	Способ 1	^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,07 (с, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,18 (т, *J*=7,7 Гц, 1H), 6,82 (д, *J*=7,7 Гц, 1H), 6,79 (дд, *J*=1,7, 7,7 Гц, 1H), 5,98 (дт, *J*=7,7, 15,5 Гц, 1H), 5,80 (с, 1H), 5,56 (с, 2H), 5,51 (td, *J*=5,8, 15,5 Гц, 1H), 4,84 (с, 2H), 4,71 (д,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

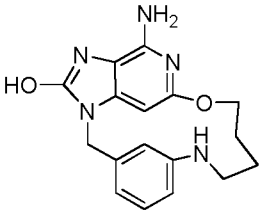
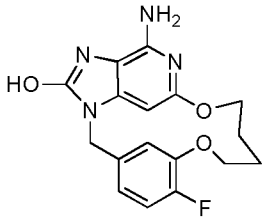
13		356,1	357	2,1, V3018V3001	Способ 2	^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,05 (с, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,24-6,44 (м, 2H), 6,16 (с, 1H), 5,55 (с, 2H), 4,84 (с, 2H), 4,25 (т, *J*=6,3 Гц, 2H), 4,13 (т, *J*=6,8 Гц, 2H), 3,64 (с, 3H), 1,47-1,62 (м, 2H), 1,29-1,46 (м, 2H)
14		340,2	341	2,23, V3018V3001	Способ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

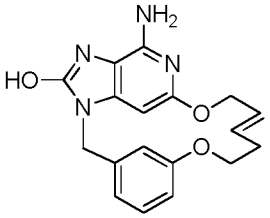
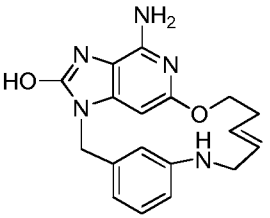
15		368,1	369	2,25, V3018V3001	Способ 9	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,07 (с, 1H), 6,52 (с, 1H), 6,45 (с, 1H), 6,33 (с, 1H), 6,09 (с, 1H), 5,46-5,68 (м, 3H), 5,34 (дт, *J*=5,2, 15,9 Гц, 1H), 4,83 (с, 2H), 4,54 (д, *J*=5,2 Гц, 2H), 4,24 (т, *J*=5,3 Гц, 2H), 3,68 (с, 3H), 2,21-2,31 (м, 2H)
16		342,1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

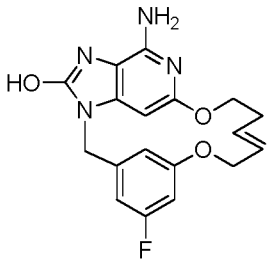
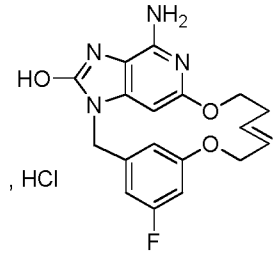
17		342,1	343	2,04, V3018V3001	Способ 10	^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,15 (уш.с, 1H), 7,70 (дд, *J*=1,9, 7,9 Гц, 1H), 6,96-7,53 (м, 2H), 6,80-6,93 (м, 1H), 6,37 (с, 1H), 6,24 (дт, *J*=6,3, 15,8 Гц, 1H), 5,63 (дт, *J*=5,9, 15,8 Гц, 1H), 4,77-4,99 (м, 4H), 4,58 (д, *J*=6,3 Гц, 2H)
18		323,1	324	1,78, V3018V3001	Способ 11	^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,01 (с, 1H), 6,93 (т, *J*=7,7 Гц, 1H), 6,74 (уш.с, 1H), 6,40-6,58 (м, 2H), 6,30 (с, 1H), 6,02 (уш.с, 1H), 5,83 (дт, *J*=5,4, 16,0 Гц, 1H), 5,58 (уш.с, 2H), 5,36-5,50 (м, 1H), 4,74 (с, 2H), 4,49 (д, *J*=5,4 Гц, 2H), 3,56-3,87 (м, 2H)

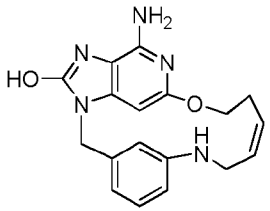
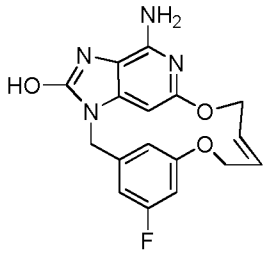
19		358,1	359	2,27, V3018V3001	Способ 14	^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,49 (уш.с, 1H), 7,44 (д, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,14 (дд, *J*=8,2, 11,4 Гц, 1H), 6,84-6,97 (м, 1H), 6,34 (с, 1H), 5,69 (с, 2H), 4,84 (с, 2H), 4,03-4,17 (м, 4H), 1,31-1,57 (м, 6H)
20		358,1	359	2,27, V3018V3001	Способ 14	^{1}H ЯМР (500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

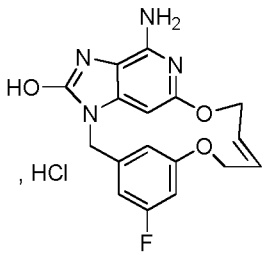
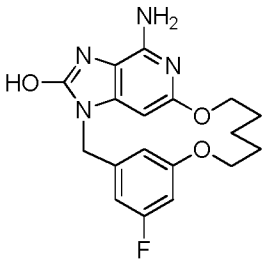
21		356,1	357	2,21, V3018V3001	Способ 13	^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,09 (уш.с, 1H), 6,99-7,23 (м, 2H), 6,92 (уш.с, 1H), 6,15 (с, 1H), 5,53-5,73 (м, 3H), 5,23-5,48 (м, 1H), 4,85 (с, 2H), 4,67 (д, *J*=4,4 Гц, 2H), 4,24 (т, *J*=4,6 Гц, 2H), 2,21-2,35 (м, 2H)
22	 , HCl	356,1	357	2,21, V3018V3001	Способ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

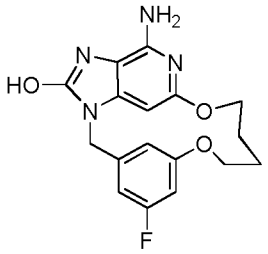
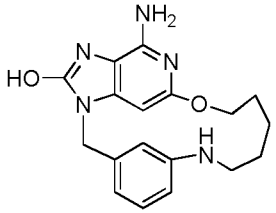
23		325,2	326	1,83, V3018V3001	Способ 12	^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,97 (уш.с, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,90 (т, *J*=7,7 Гц, 1H), 6,42 (д, *J*=7,7 Гц, 1H), 6,38 (д, *J*=7,7 Гц, 1H), 6,35 (с, 1H), 5,33-5,58 (м, 3H), 4,77 (с, 2H), 4,17 (т, *J*=6,8 Гц, 2H), 3,20 (кв., *J*=6,4 Гц, 2H), 1,42-1,52 (м, 2H),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

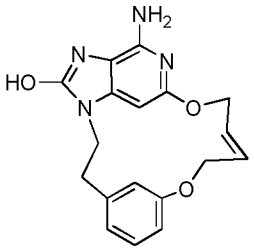
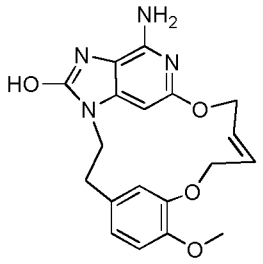
25		338,1	339	2,13, V3018V3001	Способ 15	^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,07 (уш.с, 1H), 7,18 (т, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 6,73-6,87 (м, 2H), 5,96 (дт, *J*=5,0, 15,7 Гц, 1H), 5,90 (с, 1H), 5,57 (с, 2H), 5,37 (дт, *J*=5,8, 15,7 Гц, 1H), 4,86 (с, 2H), 4,58 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 4,22 (т, *J*=5,0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

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

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

31		342,1	343	2,08, V3018V3001	Способ 19	^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,12 (уш.с, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,15 (уш.с, 2H), 6,85 (д, *J*=10,4 Гц, 1H), 6,64 (д, *J*=10,4 Гц, 1H), 6,44 (с, 1H), 6,07 (дт, *J*=5,9, 15,8 Гц, 1H), 5,70 (дт, *J*=5,9, 15,8 Гц, 1H), 4,95 (с, 2H), 4,84 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 4,64 (д, *J*=5,9 Гц, 2H)
32		358,1	359	2,32, V3018V3001	Способ 18	^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,13 (уш.с, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,71 (д, *J*=9,1 Гц, 1H), 6,67 (д, *J*=9,1 Гц, 1H), 6,28 (с, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,87 (с, 2H), 3,85-4,18 (м, 4H), 1,21-1,59 (м, 6H)

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

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

Биологическая активность соединений формулы (I)

Описание анализов биологической активности

Оценка активности TLR7 и TLR8

Способность соединений активировать TLR7 и TLR8 человека оценивали в анализе репортерного гена с использованием клеток HEK293, временно трансфицированных вектором экспрессии TLR7 или TLR8 и репортерной конструкцией NFκB-luc. Вкратце, клетки HEK293 выращивали в культуральной среде (DMEM, обогащенная 10% FCS и 2 мМ глутамина). Для трансфекции клеток в 15 см чашках клетки отделяли трипсином-EDTA, трансфицировали смесью плазмиды CMV-TLR7 или TLR8 (1 700 нг), плазмиды NFκB-luc (850 нг) и трансфекционного реагента и инкубировали 48 часов при 37×C в увлажненной атмосфере 5% CO_2. Трансфицированные клетки затем отмывали в PBS, отделяли трипсином-EDTA и ресуспендировали в среде с плотностью $1,25\times10^5$ клеток/мл. Сорок микролитров клеток затем распределяли в каждую лунку в 384-луночных планшетах, где уже содержалось 200 нл соединения в 100% ДМСО. После 6 часов инкубации при 37°C, 5% CO_2, 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 построены на основе измерений, выполненных в четырех повторах. Для каждого соединения определяли значения наиболее низких эффективных концентраций (LEC), определяемых как концентрация, которая вызывает эффект, который по меньшей мере в два раза превышает допустимое отклонение анализа.

Параллельно использовали подобные серии разведений соединения (200 нл соединения в 100% ДМСО) с 40 мкл на лунку клеток, трансфицированных только репортерной конструкцией NFκB-luc ($1,25\times10^5$ клеток/мл). Через шесть часов после инкубации при 37°C, 5% CO_2, 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 плазмацитоидными дендритными клетками, присутствующими в крови человека. Способность соединения индуцировать выработку интерферона оценивали посредством определения интерферона в кондиционированных средах из мононуклеарных клеток периферической крови (PBMC). Наличие интерферона в образцах определяли с помощью репортерной клеточной линии для выявления интерферона, стабильно экспрессирующей репортерную конструкцию с интерферон-стимулируемыми реагирующими элементами (ISRE)-luc. Элемент ISRE с последовательностью TAGTTTCACTTTCCC высокочувствителен к транскрипционному фактору STAT1-STAT2-IRF9, который активируется при связывании IFN-I с рецептором IFN. Вкратце, PBMC получали из лейкоцитарных пленок по меньшей от мере двух доноров с использованием стандартного протокола центрифугирования с фиколлом. Выделенные PBMC ресуспендировали в среде RPMI, дополненной 10% сывороткой AB человека, и 2×10^5 клеток/лунка распределяли в 384-луночных планшетах, содержащих соединения (общий объем 70 мкл). После инкубации в течение ночи 10 мкл надосадочной жидкости переносили в 384-луночные планшеты, содержащие 5×10^3 клеток HEK-ISRE-luc/лунка в 30 мкл (высеянных за день до этого). После 24 часов инкубации активацию элементов ISRE определяли посредством проведения анализа люциферазной активности с использованием 40 мкл/лунка субстрата Steady Lite Plus (Perkin Elmer) и определяли с помощью устройства для считывания микропланшетов ViewLux ultraHTS (Perkin Elmer). Стимулирующую активность для каждого соединения на клетки HEK-ISRE-luc представили как LEC. LEC в свою очередь указывает степень активации ISRE при переносе определенного количества культуральной среды PBMC. Рекомбинантный интерферон альфа-2a (Roferon-A) применяли в качестве стандартного контрольного соединения.

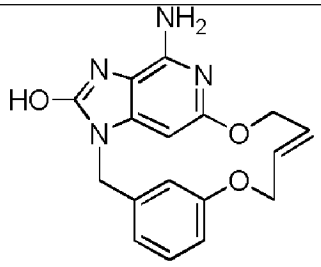
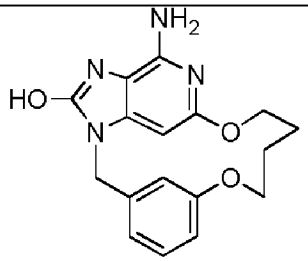
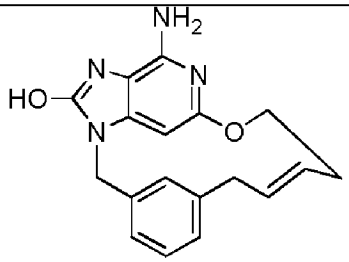
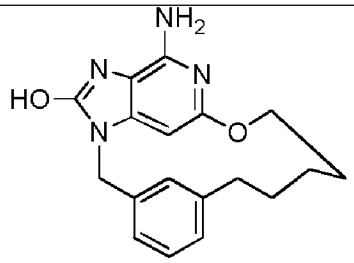
Значения LEC для соединений в таблице 2 на HEK293 TLR8-

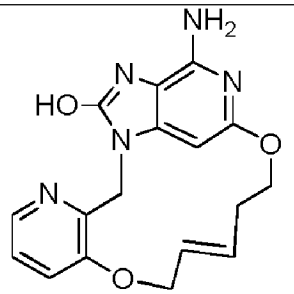
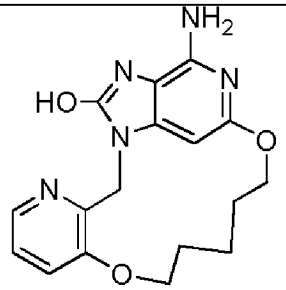
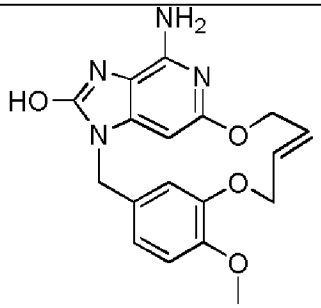
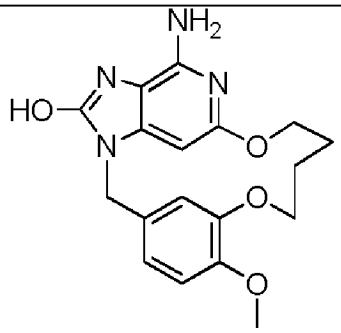
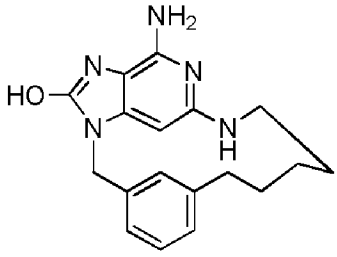
NFB-luc и HEK293 NFκB-luc были больше, чем наивысшая тестируемая концентрация (>10 мкМ для соединения 4 и >25 мкМ для всех других соединений).

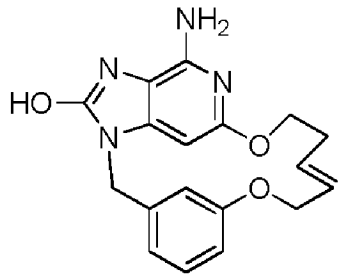
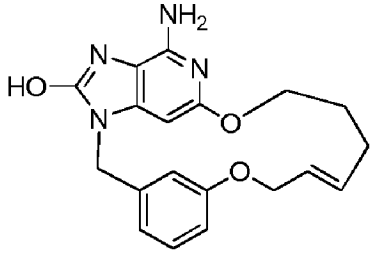
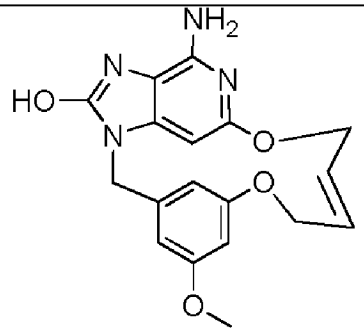
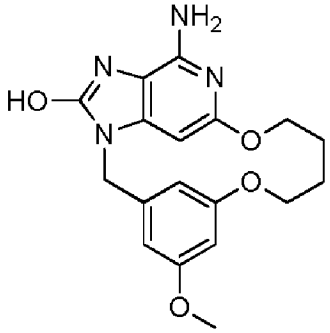
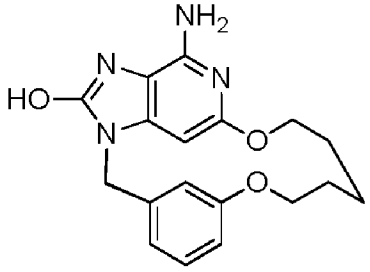
Таблица 2

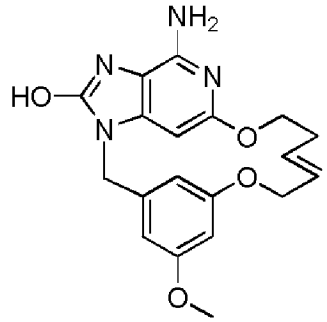
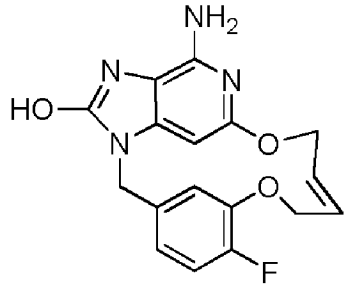
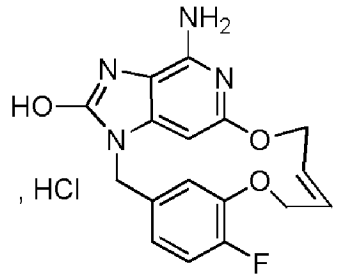
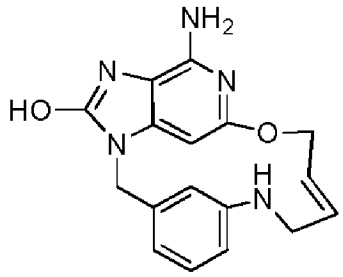
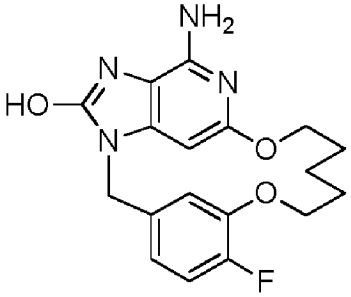
Соединения формулы (I)

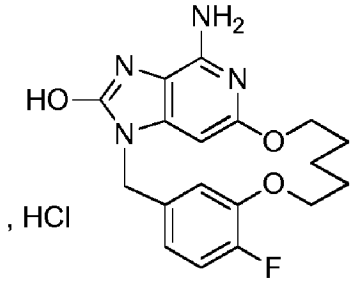
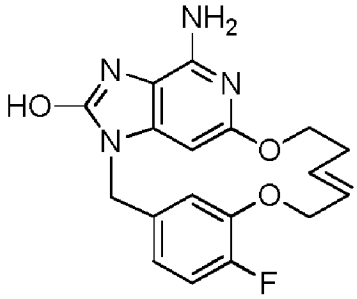
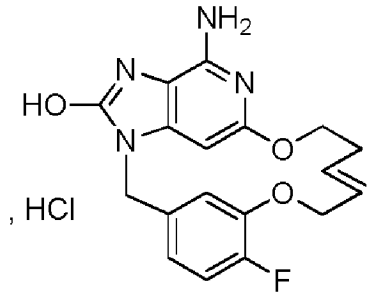
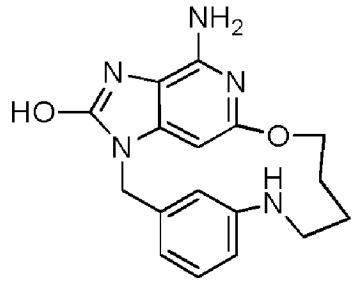
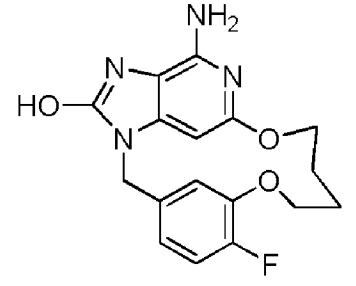
n представляет собой число выполненных экспериментов.

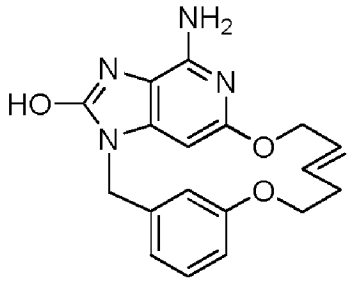
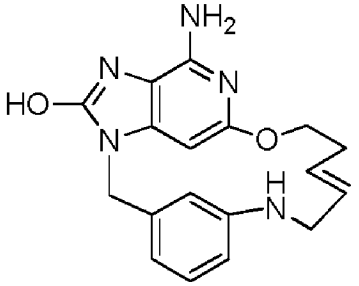
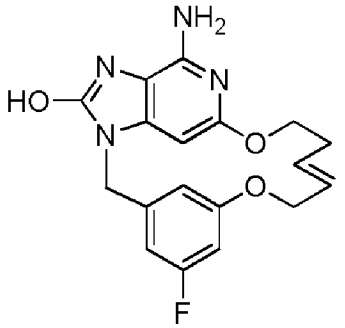
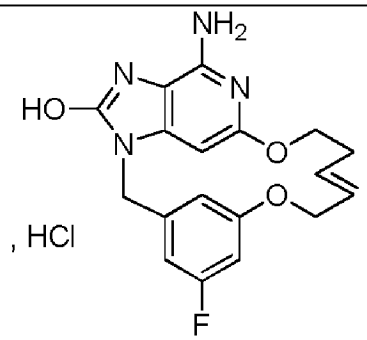
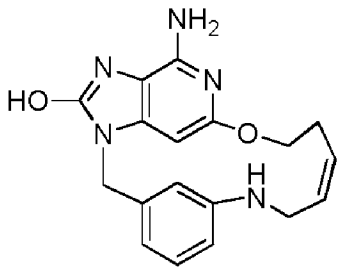
№	СТРУКТУРА	HEK293 TLR7-NFB-*luc* (LEC; мкм)	n	PBMC HEK-ISRE-*luc* (LEC; мкм)	n
1		2,88	8	0,30	8
2		4,47	1	0,93	2
3		0,27	2	0,033	4
4		2,38	1	2,56	2

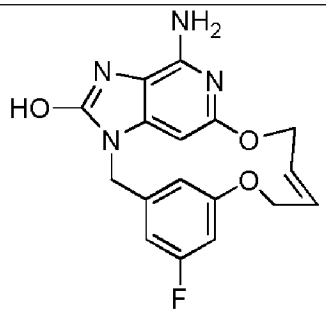
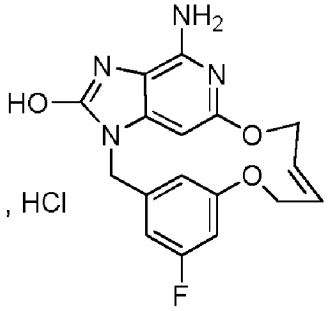
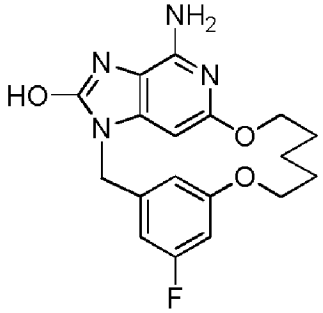
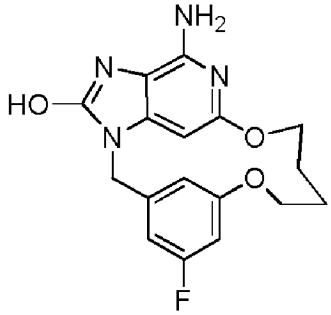
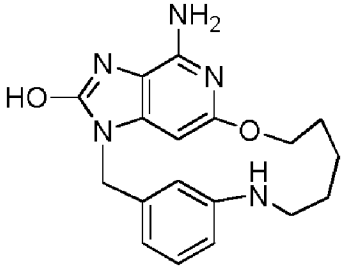
5		2,14	1	0,082	2
6		1	1	0,16	2
7		3,88	1	0,29	2
8		7,1	1	0,58	2
9		11,09	1	10,87	2

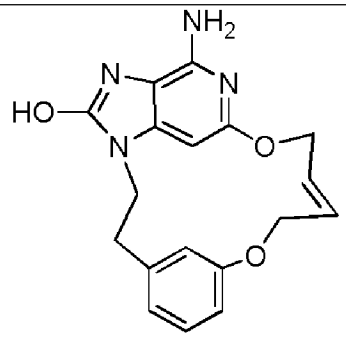
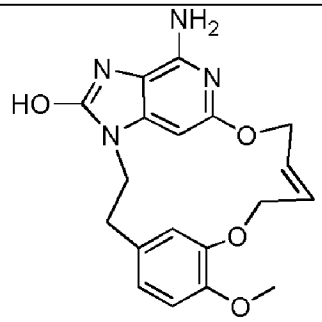
10		0,78	2	0,25	4
11		1,25	1	0,45	2
12		1,08	1	0,3	2
13		1,71	2	0,15	2
14		7,01	2	2,4	2

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

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

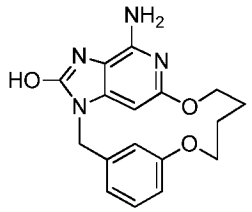
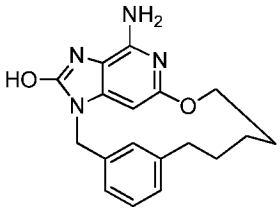
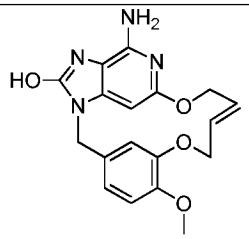
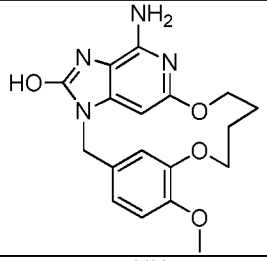
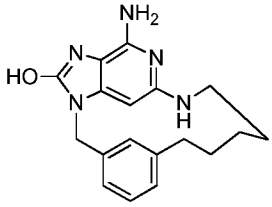
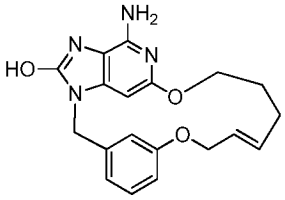
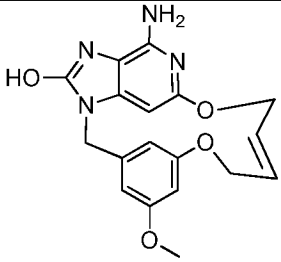
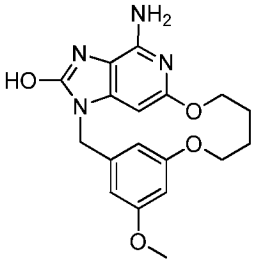
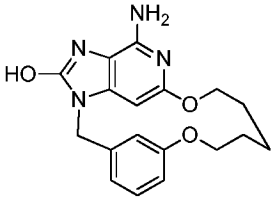
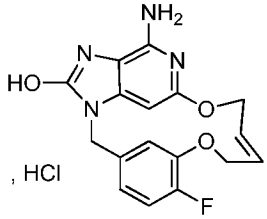
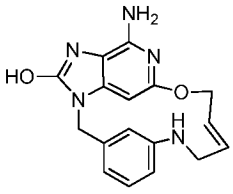
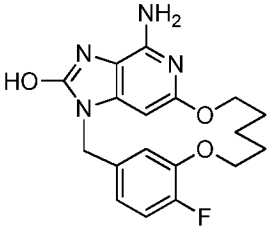
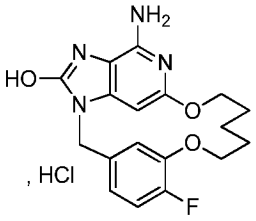
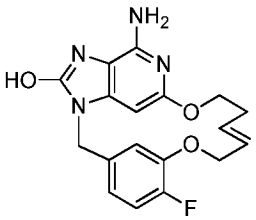
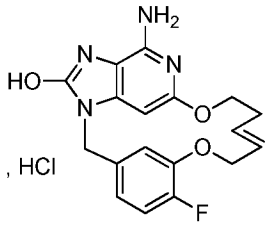
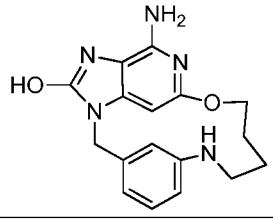
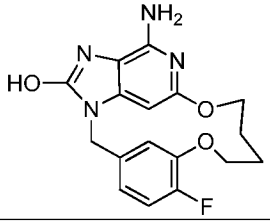
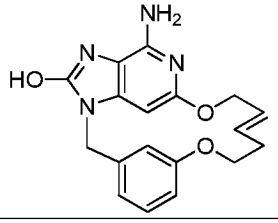
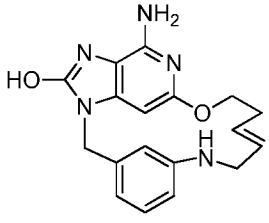
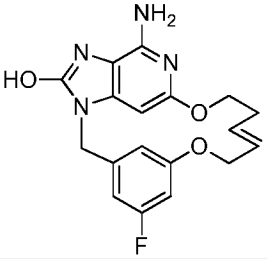
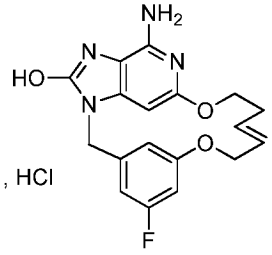
25		1,92	1	0,53	2
26		1,88	2	0,37	4
27		1,35	1	0,14	2
28	 , HCl	0,91	1	0,15	2
29		1,14	2	0,48	2

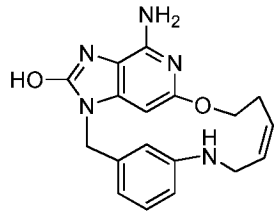
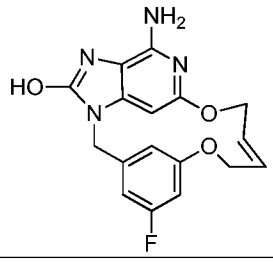
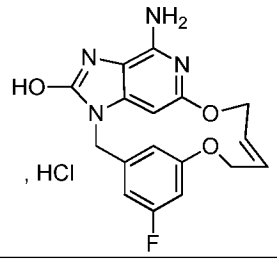
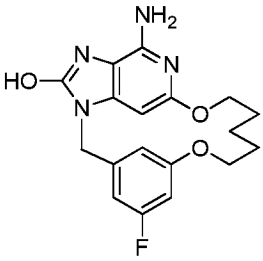
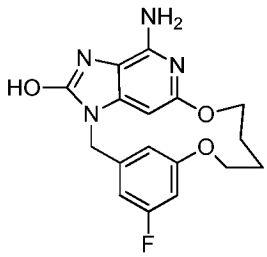
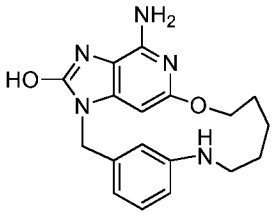
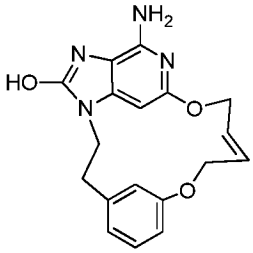
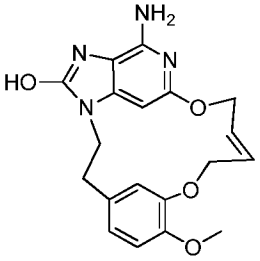
30		0,64	1	0,15	2
31	 , HCl	1,19	1	0,15	2
32		2,92	2	0,49	2
33		2,77	1	0,45	2
34		8,1	2	2,11	2

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

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

		
		
		
 , HCl		
 , HCl		 , HCl
		
		 , HCl

и его фармацевтически приемлемая соль.

2. Фармацевтическая композиция для лечения нарушения, в которое вовлечена модуляция TLR7, содержащая соединение формулы по п. 1 или его фармацевтически приемлемую соль, вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми наполнителями, разбавителями или носителями.

3. Применение соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли, в качестве лекарственного препарата, который является модулятором толл-подобных рецепторов.

4. Применение соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли, при лечении нарушения, в которое вовлечена модуляция TLR7.

5. Применение соединения по п.4, где нарушением является вирусная инфекция.

По доверенности