

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 037005

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.01.26

(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)

(21) Номер заявки
201991693

(22) Дата подачи заявки
2018.01.22

(54) ПРОИЗВОДНОЕ ПИРИДИНА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРА ASK1 И СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 201710054224.4

(56) WO-A1-2013112741
WO-A1-2011008709

(32) 2017.01.22

(33) CN

(43) 2019.12.30

(86) PCT/CN2018/073640

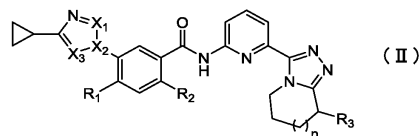
(87) WO 2018/133866 2018.07.26

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ФУЦЗЯНЬ КОСАНТЕР
ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД. (CN)

(72) Изобретатель:
У Чэндэ, Юй Тао, Ли Нин, Чэнь
Шухуэй (CN)

(74) Представитель:
Носырева Е.Л. (RU)

(57) В изобретении раскрыто соединение, представленное формулой (II), его таутомер или его фармацевтически приемлемая соль, а также раскрыто его применение в получении лекарственного средства, предназначенного для лечения заболевания, связанного с ASK1.



037005 B1

037005 B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет заявки на патент Китая № CN 201710054224.4, поданной 22 января 2017 г., содержание которой включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Область техники изобретения

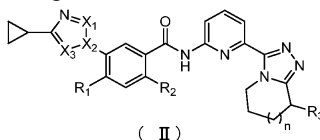
Настоящее изобретение относится к соединению, представленному формулой (II), к его таутомеру или к его фармацевтически приемлемой соли, а также к его применению при изготовлении лекарственного препарата для лечения заболеваний, связанных с ASK1.

Предшествующий уровень техники

Регулирующая сигнал апоптоза киназа 1 (ASK1) является членом семейства митоген-активируемых белковых киназ киназы (MAP3K). ASK1 может быть активирована рядом стимулов, включающих окислительный стресс, активные формы кислорода (ROS), LPS, TNF- α , FasL, стресс эндоплазматического ретикулума, увеличенную внутриклеточную концентрацию кальция и т.п. ASK1 реагирует на ряд стимулов путем активации JNK (с-Jun N-терминальной киназы) и p38 митоген-активируемых белковых киназ и запускает ряд механизмов апоптоза с помощью сигналов, которые являются частью пути митохондриальной гибели клеток. Активация и передача сигнала ASK1 играют важную роль в большом количестве заболеваний, в том числе в нейродегенеративных заболеваниях, сердечно-сосудистых заболеваниях, воспалительных заболеваниях, аутоиммунных заболеваниях и нарушениях обмена веществ. Следовательно, если пациент страдает от нейродегенеративного заболевания, сердечно-сосудистого заболевания, воспалительного заболевания, аутоиммунного заболевания или нарушения обмена веществ, состояние пациента можно улучшить путем применения ингибиторов ASK1 в качестве терапевтических средств.

Содержание настоящего изобретения

В настоящем изобретении предусмотрено соединение, представленное формулой (II), его фармацевтически приемлемая соль и его таутомер



причем по меньшей мере один из X_1 , X_2 и X_3 представляет собой N, а остальные представляют собой CH;

n выбран из 0 или 1;

R_1 выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 или выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} гетероалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила и 5-6-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен R;

R_2 выбран из H, F, Cl, Br, I;



R_3 выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 ;




R выбран из F, Cl, Br, I, OH, NH_2 или выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси и 3-6-членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 R' ;

R' выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, OH, NH_2 и C_{1-3} алкила;







каждый "гетеро" в C_{1-4} гетероалкиле, 5-6-членном гетероариале и 3-6-членном гетероциклоалкиле независимо выбран из группы, состоящей из -NH-, N, -O- и -S-;








в любом из вышеуказанных случаев число гетероатомов или гетероатомных групп независимо выбрано из 1, 2 или 3.






В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения указанный выше R выбран из F, Cl, Br, I, OH, NH_2 или выбран из группы, состоящей из Me,  и , каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 R' .




В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения указанный выше R выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , Me, , , .

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения указанный выше R_1 выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 или выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкиламино, морфолина и пиридила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 R, и другие переменные определены в настоящем изобретении.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения указанный выше R_1 выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 или выбран из группы, состоящей из Me, , , , , , , каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 R, и другие переменные определены в настоящем изобретении.

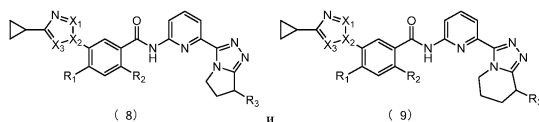
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения указанный выше R_1 выбран из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , Me, , , , , , ,  и другие переменные определены в настоящем изобретении.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения указанный выше фрагмент  выбран из группы, состоящей из , ,  и , и другие переменные определены в настоящем изобретении.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения указанный выше фрагмент  выбран из группы, состоящей из  и , и другие переменные определены в настоящем изобретении.

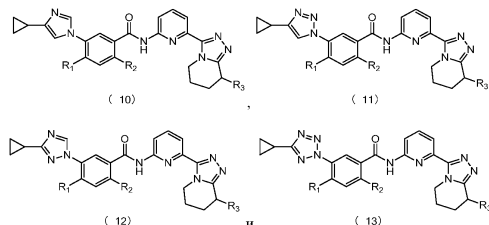
Другие варианты осуществления настоящего изобретения могут быть получены путем произвольной комбинации указанных выше переменных.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения указанное выше соединение, его фармацевтически приемлемая соль и его таутомер выбраны из группы, состоящей из



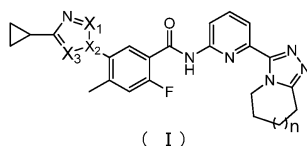
где X₁, X₂, X₃, R₁, R₂ и R₃ определены в настоящем изобретении.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения указанное выше соединение, его фармацевтически приемлемая соль и его таутомер выбраны из группы, состоящей из








где R₁, R₂ и R₃ определены в настоящем изобретении.




В настоящем изобретении также предусмотрено соединение, представленное формулой (I), его фармацевтически приемлемая соль и его таутомер










причем по меньшей мере один из X₁, X₂ и X₃ представляет собой N, а остальные представляют собой CH;

n равняется 0 или 1.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения указанный выше фрагмент  выбран из группы, состоящей из , ,  и .

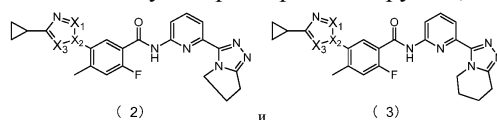
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения указанный выше фрагмент  выбран из группы, состоящей из  и .

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения указанный выше фрагмент  выбран из группы, состоящей из ,  и  и другие переменные определены в настоящем изобретении.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения указанный выше фрагмент  выбран из группы, состоящей из  и , и другие переменные определены в настоящем изобретении.

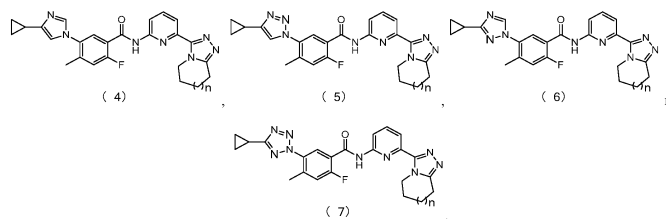
Другие варианты осуществления настоящего изобретения могут быть получены путем произвольной комбинации указанных выше переменных.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения указанное выше соединение, его фармацевтически приемлемая соль и его таутомер выбраны из группы, состоящей из



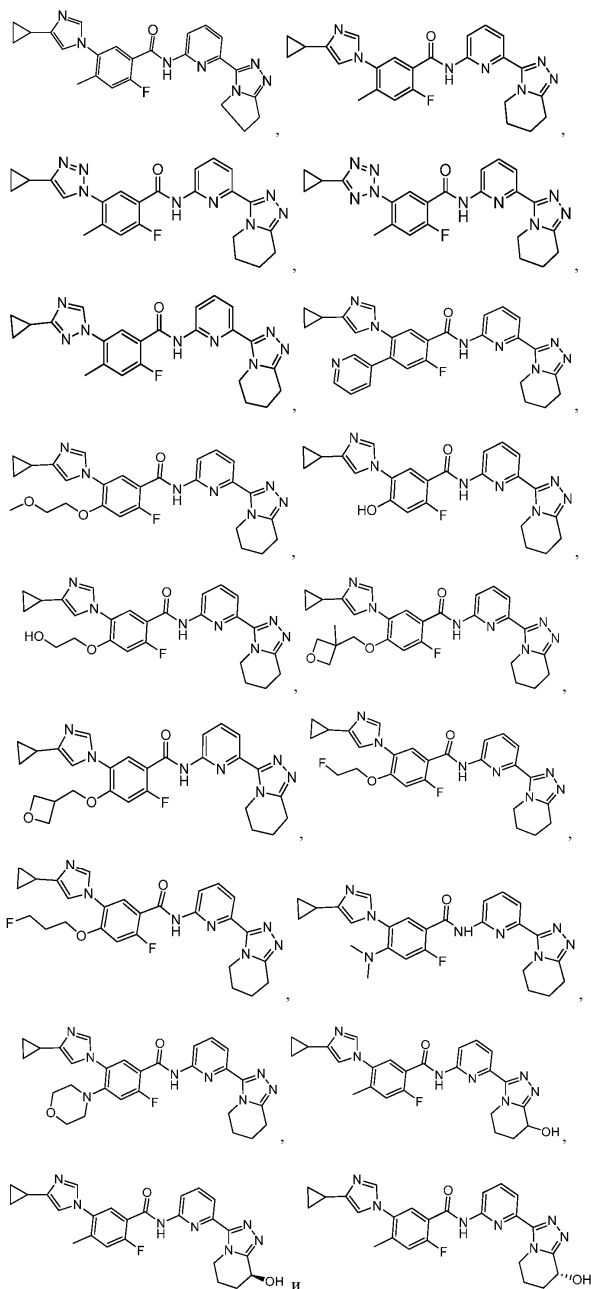
где X_1 , X_2 и X_3 определены в настоящем изобретении.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения указанное выше соединение, его фармацевтически приемлемая соль и его таутомер выбраны из группы, состоящей из



где n определен в настоящем изобретении.

В настоящем изобретении также предусмотрено соединение, его фармацевтически приемлемая соль и его таутомер, которые выбраны из группы, состоящей из



В настоящем изобретении также предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество указанного выше соединения или его фармацевтически приемлемой соли в качестве активного ингредиента и фармацевтически приемлемый носитель.

В настоящем изобретении также предусмотрено применение указанного выше соединения или его фармацевтически приемлемой соли при изготовлении лекарственного препарата для лечения заболеваний, связанных с ASK1.

В настоящем изобретении также предусмотрено применение указанной выше композиции при изготовлении лекарственного препарата для лечения заболеваний, связанных с ASK1.

Технический эффект

В качестве нового ингибитора ASK1 соединение по настоящему изобретению характеризуется значительным ингибирующим эффектом в отношении ASK1. В то же время соединение по настоящему изобретению характеризуется надлежащей активностью вследствие его высокой растворимости, проникающей способности и т.п., селективности и метаболической стабильности.

Определение и описание

Если не указано иное, при использовании в описании и формуле настоящего изобретения следующие термины имеют следующие значения. Конкретный термин или выражение при отсутствии точного определения не стоит считать неопределенным или неясным, а следует понимать в соответствии с обычным значением. Если в данном документе встречается торговое название, то предполагается, что оно относится к соответствующему продукту или его активному ингредиенту. Термин "фармацевтически приемлемый" используют в данном документе применительно к тем соединениям, материалам, композициям и/или лекарственным формам, которые в рамках объективного врачебного мнения являются подходящими для применения в контакте с тканями людей и животных без избыточной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений в соответствии с обоснованным соотношением польза/риск.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к соли соединения по настоящему изобретению, которую получают путем осуществления реакции соединения, имеющего конкретный заместитель согласно настоящему изобретению, с относительно нетоксичной кислотой или основанием. Если соединение по настоящему изобретению содержит относительно кислотную функциональную группу, то соль присоединения основания может быть получена посредством приведения нейтральной формы соединения в контакт с достаточным количеством основания в чистом растворе или подходящем инертном растворителе. Фармацевтически приемлемая соль присоединения основания включает соль натрия, калия, кальция, аммония, органического амина или магния или подобные соли. Если соединение по настоящему изобретению содержит относительно основную функциональную группу, то соль присоединения кислоты может быть получена посредством приведения нейтральной формы соединения в контакт с достаточным количеством кислоты в чистом растворе или подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты включают соль неорганической кислоты, где неорганическая кислота включает, например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, азотную кислоту, угольную кислоту, бикарбонат, фосфорную кислоту, моногидрофосфат, дигидрофосфат, серную кислоту, гидросульфат, йодистоводородную кислоту, фосфорную кислоту и т.п.; и соль органической кислоты, где органическая кислота включает, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, изомасляную кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, бензойную кислоту, янтарную кислоту, субериновую кислоту, фумаровую кислоту, молочную кислоту, миндальную кислоту, фталевую кислоту, бензолсульфоновую кислоту, *p*-толуолсульфоновую кислоту, лимонную кислоту, винную кислоту и метансульфоновую кислоту и т.п.; и соль аминокислоты (такой как аргинин и т.п.), и соль органической кислоты, такой как глюкуроновая кислота и т.п. (см. Verge et al., "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science* 66: 1-19 (1977)). Некоторые конкретные соединения по настоящему изобретению, которые содержат как основные, так и кислотные функциональные группы, могут быть превращены в любую соль присоединения основания или присоединения кислоты.

Предпочтительно посредством приведения соли в контакт с основанием или кислотой традиционным способом, а затем отделения исходного соединения, таким образом, восстанавливают нейтральную форму соединения. Отличие между исходной формой соединения и его различными солевыми формами заключается в конкретных физических свойствах, как, например, различная растворимость в полярном растворителе.

"Фармацевтически приемлемая соль", используемая в данном документе, относится к производному соединения по настоящему изобретению, где исходное соединение модифицировано путем образования соли с кислотой или основанием. Примеры фармацевтически приемлемой соли включают без ограничения соль неорганической кислоты или органической кислоты с основным фрагментом, таким как аминогруппа, соль щелочного металла или органическую соль с фрагментом кислоты, такой как карбоновая кислота и т.п. Фармацевтически приемлемая соль включает традиционную нетоксичную соль или соль четвертичного аммония исходного соединения, такую как соль, образованная с помощью нетоксичной неорганической кислоты или органической кислоты. Традиционная нетоксичная соль включает без ограничения соль, полученную из неорганической кислоты и органической кислоты, где неорганическая кислота или органическая кислота выбрана из группы, состоящей из 2-ацетоксибензойной кислоты, 2-гидроксиэтансульфоновой кислоты, уксусной кислоты, аскорбиновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, бензойной кислоты, бикарбоната, угольной кислоты, лимонной кислоты, этилендиаминтетрауксусной кислоты, этандисульфоновой кислоты, этансульфоновой кислоты, фумаровой кислоты, глюконо-гептозы, глюконовой кислоты, глутаминовой кислоты, гликолевой кислоты, бромистоводородной кислоты, хлористоводородной кислоты, гидройодида, гидроксила, гидроксинафталина, изэтионовой кислоты,

молочной кислоты, лактозы, додецилсульфоновой кислоты, малеиновой кислоты, яблочной кислоты, миндальной кислоты, метансульфоновой кислоты, азотной кислоты, щавелевой кислоты, памоевой кислоты, пантотеновой кислоты, фенилуксусной кислоты, фосфорной кислоты, полигалактуроновой кислоты, пропионовой кислоты, салициловой кислоты, стеариновой кислоты, надуксусной кислоты, янтарной кислоты, сульфаминовой кислоты, сульфаниловой кислоты, серной кислоты, танина, винной кислоты и п-толуолсульфоновой кислоты.

Фармацевтически приемлемую соль по настоящему изобретению можно получать из исходного соединения, которое содержит кислотный или основной фрагмент, с помощью традиционного химического способа. Как правило, такая соль может быть получена путем осуществления реакции свободных кислотных или основных форм соединения со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде, или в органическом растворителе, или в их смеси. Как правило, неводные среды, такие как простой эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил, являются предпочтительными.

В дополнение к солевой форме соединения, предусмотренное в настоящем изобретении, также находится в форме пролекарства. Пролекарственная форма соединения, описанного в данном документе, представляет собой соединение, которое легко подвергается химическим изменениям в физиологических условиях с превращением в соединение по настоящему изобретению. Кроме того, пролекарство можно превращать в соединение по настоящему изобретению посредством химического или биохимического способа в условиях *in vivo*.

Некоторые соединения по настоящему изобретению могут находиться в несольватированной форме или сольватированной форме, в том числе в гидратированной форме. Как правило, сольватированная форма является эквивалентной несольватированной форме, и обе формы включены в объем настоящего изобретения.

Некоторые соединения по настоящему изобретению могут иметь асимметрический атом углерода (оптический центр) или двойную связь. Все из рацемата, диастереомера, геометрического изомера и отдельного изомера включены в объем настоящего изобретения.

Если не указано иное, абсолютная конфигурация стереоцентра представлена клиновидной сплошной связью (\blacktriangleleft) и клиновидной пунктирной связью ($\cdots\blacktriangleleft$), волнистая линия (\sim) представляет собой клиновидную сплошную связь (\blacktriangleleft) или клиновидную пунктирную связь ($\cdots\blacktriangleleft$), а относительная конфигурация стереоцентра представлена прямой сплошной связью (\blacktriangleleft) и прямой пунктирной связью (\cdots). Если соединение, описанное в данном документе, содержит олефиновую двойную связь или другие геометрические асимметрические центры, то геометрические E- и Z-изомеры включены, если не указано иное. Подобным образом, в объем настоящего изобретения включены все таутомерные формы.

Соединение по настоящему изобретению может находиться в форме конкретного геометрического или стереоизомера. В настоящем изобретении подразумеваются все такие соединения, в том числе цис- и транс-изомер, (-) и (+)-энантиомер, (R)- и (S)-энантиомер, диастереоизомер, (D)-изомер, (L)-изомер, и рацемическая смесь, и другие смеси, например энантиомерно или диастереоизомерно обогащенная смесь, все из которых включены в объем настоящего изобретения. Заместитель, такой как алкил, может иметь дополнительный асимметрический атом углерода. Все эти изомеры и их смеси включены в объем настоящего изобретения.

Оптически активные (R)- и (S)-изомеры или D- и L-изомеры могут быть получены с применением хирального синтеза, или хиральных реагентов, или других традиционных методик. Если требуется получение одного типа энантиомера конкретного соединения по настоящему изобретению, чистый необходимый энантиомер может быть получен путем асимметрического синтеза или дериватизации с помощью хирального вспомогательного вещества с последующим разделением полученной диастереомерной смеси и отщеплением вспомогательной группы. В качестве альтернативы, если молекула содержит основную функциональную группу (такую как амино) или кислотную функциональную группу (такую как карбоксильная), соединение вступает в реакцию с подходящей оптически активной кислотой или основанием с образованием соли диастереомерного изомера, которую затем подвергают диастереомерному разделению посредством традиционного способа из уровня техники с получением чистого энантиомера. Кроме того, энантиомер и диастереоизомер обычно выделяют посредством хроматографии, которую проводят с использованием хиральной неподвижной фазы и необязательно объединяют со способом химической дериватизации (как, например, с карбаматом, образованным из амина).

Соединение по настоящему изобретению может содержать неприродное соотношение атомных изотопов при одном или более атомах, которые составляют соединение. Например, соединение может быть мечено радиоактивным изотопом, таким как тритий (^3H), йод-125 (^{125}I) или C-14 (^{14}C). Все изотопные варианты соединения по настоящему изобретению, вне зависимости от радиоактивности, включены в объем настоящего изобретения.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель" относится к любому средству или несущей среде, которые способны доставлять эффективное количество активного вещества по настоящему изобретению, не оказывают отрицательного воздействия на биологическую активность активного вещества и не вызывают какого-либо токсичного побочного эффекта у хозяина или пациента. Иллюстративный носи-

тель включает воду, растительное и минеральное масло, кремовую основу, лосьонную основу, мазевую основу и т.п. Основа включает суспендирующее средство, загуститель, вещество, способствующее проникновению, и т.п. Их составы хорошо известны специалисту в области косметических средств или в области фармацевтических препаратов для местного применения. За дополнительной информацией касательно носителя можно обратиться к Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2005), содержание которого включено в данный документ посредством ссылки.

Термин "вспомогательное вещество" в целом означает носитель, разбавитель и/или среду, необходимые для составления эффективной фармацевтической композиции.

Применительно к лекарственному препарату или фармакологически активному средству термин "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" относится к нетоксичному, но достаточному количеству для достижения необходимого эффекта лекарственного препарата или средства. В отношении лекарственной формы по настоящему изобретению для перорального применения "эффективное количество" активного вещества в композиции относится к количеству, необходимому для достижения необходимого эффекта при объединении с другим активным веществом в композиции. Эффективное количество отличается для каждого человека и определяется в зависимости от возраста и общего состояния реципиента, а также от конкретного активного вещества. Подходящее эффективное количество в каждом отдельном случае может быть определено специалистом в данной области техники на основе стандартного эксперимента.

Термин "активный ингредиент", "терапевтическое средство", "активное вещество" или "активное средство" относится к химическому соединению, с помощью которого можно осуществлять эффективное лечение целевого нарушения, заболевания или состояния.

"Необязательный" или "необязательно" означает, что последующее событие или условие может реализовываться, но не является необходимым, и что термин включает случаи, в которых событие или условие реализуется, и случаи, в которых событие или условие не реализуется.



Термин "замещенный" означает, что один или более атомов водорода при конкретном атоме замещены заместителем, в том числе дейтерием и вариантами водорода, при условии, что валентность конкретного атома является нормальной и замещенное соединение является стабильным. Если заместитель представляет собой атом кислорода (т.е. =O), то это означает, что два атома водорода являются замещенными. Положения в ароматическом кольце не могут быть замещены кетогруппой.

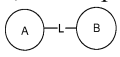
Термин "необязательно замещенный" означает, что атом может быть замещенным или не быть замещенным заместителем, если не указано иное, причем тип и число заместителей могут быть произвольными при условии, что это химически достижимо.

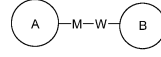
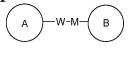
Если любая переменная (такая как R) встречается более одного раза в составе или структуре соединения, то определение переменной в каждом случае является независимым. Таким образом, например, если группа замещена 0-2 R, то данная группа необязательно может быть замещена не более чем двумя R, при этом определение R в каждом случае является независимым. Более того, комбинация заместителя и/или его варианта является допустимой, только если такая комбинация приводит к стабильному соединению.

Если число линкерных групп равняется 0, как, например, $-(CRR)_0-$, это означает, что линкерная группа представляет собой одинарную связь.

Если одна из переменных выбрана из одинарной связи, это означает, что две группы, соединенные одинарной связью, соединены непосредственно. Например, если L в A-L-Z представляет собой одинарную связь, то структура A-L-Z фактически представляет собой A-Z.

Если заместитель не указан, это означает, что заместитель отсутствует. Например, если X не указан в A-X, то структура A-X фактически представляет собой A. Если связь заместителя может обеспечивать сшивку с более чем одним атомом в кольце, то такой заместитель может быть связан с любым атомом в кольце. Например, структурное звено  или  означает, что заместитель R может находиться в любом положении в циклогексиле или циклогексадиене. Если для перечисленного заместителя не указано посредством какого атома он присоединен к соединению, включенному в общую химическую формулу, но конкретно не указанному, то такой заместитель может быть связан посредством любого из его атомов. Например, пиридинил в качестве заместителя может быть присоединен к замещенной группе посредством любого из атомов углерода в пиридиновом кольце. Если в перечисленной линкерной группе не указано направление связывания, то направление связывания является произвольным; например, лин-

керная группа L, содержащаяся в , представляет собой -MW-, причем -MW- может связывать

кольцо A и кольцо B с образованием  в таком направлении, как порядок чтения слева направо, и с образованием  в направлении, противоположном порядку чтения слева направо. Комбинация линкерных групп, заместителей и/или их вариантов является допустимой, только если такая комбинация может обеспечивать стабильное соединение.

Если не указано иное, термин "гетеро" представляет собой гетероатом или гетероатомную группу (например, радикал, содержащий гетероатом), в том числе атом, отличный от углерода (С) и водорода (Н), и радикал, содержащий вышеуказанный гетероатом, например, в том числе кислород (О), азот (N), серу (S), кремний (Si), германий (Ge), алюминий (Al), бор (B), -O-, -S-, =O, =S, -C(=O)O, -C(=O)-, -C(=S)-, -S(=O), -S(=O)₂- и группу, состоящую из -C(=O)N(H)-, -N(H)-, -C(=NH)-, -S(=O)₂N(H)- и -S(=O)N(H)-, каждый из которых необязательно замещен.

Если не указано иное, термин "кольцо" относится к замещенному или незамещенному циклоалкилу, гетероциклоалкилу, циклоалкенилу, гетероциклоалкенилу, циклоалкинилу, гетероциклоалкинилу, арилу или гетероарилу. Так называемое кольцо включает одно кольцо, сборку колец, спирокольцо, конденсированное кольцо или кольцо с мостиковой связью. Число атомов в кольце обычно определено как число членов в кольце, например "5-7-членное кольцо" означает, что 5-7 атомов объединены в кольцо. Если не указано иное, кольцо необязательно содержит 1-3 гетероатома. Следовательно, "5-7-членное кольцо" включает, например, фенил, пиридинил и пиперидинил; с другой стороны, термин "5-7-членное гетероциклоалкильное кольцо" включает пиридил и пиперидинил, но не включает фенил. Термин "кольцо" также включает кольцевую систему, содержащую по меньшей мере одно кольцо, где каждое кольцо независимо соответствует вышеуказанному определению.

Если не указано иное, термин "гетероцикл" или "гетероцикло" означает стабильное моноциклическое, бициклическое или трициклическое кольцо, содержащее гетероатом или гетероатомную группу, которое может быть насыщенным, частично ненасыщенным или ненасыщенным (ароматическим), и может содержать атомы углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатома в кольце, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S, где любой из вышеуказанного гетероцикла может быть конденсирован с бензольным кольцом с образованием бициклического кольца. Гетероатомы, представляющие собой азот и серу, необязательно могут быть окислены (т.е. NO и S(O)_p, причем p равняется 1 или 2). Атом азота может быть замещенным или незамещенным (т.е. N или NR, где R представляет собой H или другие заместители, уже определенные в данном документе). Гетероцикл может быть присоединен к боковой группе посредством любого гетероатома или атома углерода с образованием стабильной структуры. Если полученное соединение является устойчивым, гетероцикл, описанный в данном документе, может быть замещен в положениях, соответствующих атому углерода или азота. Атом азота в гетероцикле необязательно является кватернизированным. В предпочтительном варианте осуществления, если общее количество атомов S и O в гетероцикле превышает 1, то гетероатомы не являются смежными друг с другом. В другом предпочтительном варианте осуществления общее количество атомов S и O в гетероцикле не превышает 1. Как используется в данном документе, термин "ароматическая гетероциклическая группа" или "гетероарил" относится к стабильному 5-, 6-, 7-членному моноциклическому или бициклическому или 7-, 8-, 9- или 10-членному бициклическому гетероциклическому ароматическому кольцу, которое содержит атомы углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O и S. Атом азота может быть замещенным или незамещенным (т.е. N или NR, где R представляет собой H или другие заместители, уже определенные в данном документе). Гетероатомы, представляющие собой азот и серу, необязательно могут быть окислены (т.е. NO и S(O)_p, причем p равняется 1 или 2). Следует отметить, что общее количество атомов S и O в ароматическом гетероцикле не превышает одного. Кольцо с мостиковой связью также включено в определение гетероцикла. Кольцо с мостиковой связью образуется, если один или более атомов (т.е. C, O, N или S) соединяют два несмежных атома углерода или азота. Предпочтительное кольцо с мостиковой связью включает без ограничения один атом углерода, два атома углерода, один атом азота, два атома азота и одну группу углерод-азот. Следует отметить, что мостиковая связь всегда превращает моноциклическое кольцо в трициклическое кольцо. В кольце с мостиковой связью заместитель в кольце также может присутствовать при мостиковой связи.

Примеры гетероциклического соединения включают без ограничения акридинил, азоцинил, бензимидазолил, бензофуранил, бензомеркаптофуранил, бензомеркаптофенил, бензоксазолил, бензоксазолинил, бензотиазолил, бензотриазолил, бензотетразолил, бензоизоксазолил, бензоизотиазолил, бензоимидазолинил, карбазолил, 4aH-карбазолил, карболинил, хроманил, хромен, циннолинил, декагидрохинолинил, 2H,6H-1,5,2-дигтиазинил, дигидрофуро[2,3-b]тетрагидрофуранил, фуранил, фуразанил, имидазолидинил, имидазолинил, имидазолил, ИH-индазолил, индоленил, индолинил, индолизинил, индолил, 3H-индолил, изобензофуранил, изоиндолил, изоиндолинил, изохинолинил, изотиазолил, изоксазолил, метилendioксифенил, морфолинил, нафтиридинил, октагидроизохинолинил, оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолил, гидроиндолил, пиримидинил, фенантридинил, фенантролинил, феназин, фенотиазин, бензоксантинил, фенолоксазинил, фталазинил, пиперазинил, пиперидинил, пиперидонил, 4-пиперидонил, пиперонил, птеридинил, пуринил, пиранил, пиразинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиразолил, пиридазинил, пиридооксазолил, пиридоимидазолил, пиридоиазолил, пиридинил, пирролидинил, пирролинил, 2H-пирролил, пирролил, хиназолинил, хинолинил, 4H-хинолизинил, хиноксалинил, хинуклидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, тетразолил, 6H-1,2,5-тиадиазинил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, тиантренил, тиазолил, изотиазолилтенил, тиенооксазолил, тиенотиазолил, тиеноимидазолил, тиенил, триазинил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-

триазилил, 1,2,5-триазилил, 1,3,4-триазилил и ксантенил. Также включены соединения с конденсированными кольцами и спиросоединения.

Если не указано иное, термин "гидрокарбил" или его гипонимы (например, алкил, алкенил, алкинил и арил и т.д.), сами по себе или в качестве части другого заместителя, означают линейную, разветвленную цепь, или циклический углеводородный радикал, или любую их комбинацию. Они могут быть полностью насыщенными (например, алкил), моно- или полиненасыщенными (например, алкенил, алкинил и арил), могут быть моно- или полизамещенными, могут быть одновалентными (например, метил), двухвалентными (например, метилен) или многовалентными (например, метенил), могут также включать двухвалентную или многовалентную группу, имеют конкретное число атомов углерода (например, C₁-C₁₂ означает 1-12 атомов углерода, причем C₁₋₁₂ выбран из C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁ и C₁₂; C₃₋₁₂ выбран из C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁ и C₁₂). Термин "гидрокарбил" включает без ограничения алифатический гидрокарбил и ароматический гидрокарбил. Алифатический гидрокарбил включает линейный и циклический гидрокарбил, в частности, включает без ограничения алкил, алкенил и алкинил. Ароматический гидрокарбил включает без ограничения 6-12-членный ароматический гидрокарбил, такой как фенил, нафтил и т.п. В некоторых вариантах осуществления термин "гидрокарбил" относится к линейной или разветвленной группе или их комбинации, которая может быть полностью насыщенной, моно- или полиненасыщенной и может включать двухвалентную или многовалентную группу. Примеры насыщенной гидрокарбильной группы включают без ограничения метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, изобутил, втор-бутил, циклогексил, (циклогексил)метил, циклопропилметил и гомолог или изомер н-амила, н-гексила, н-гептила, н-октила и других радикалов. Ненасыщенный гидрокарбил содержит одну или более двойных или тройных связей. Примеры ненасыщенного алкила включают без ограничения винил, 2-пропенил, бутенил, кротил, 2-изопентенил, 2-(бутадиенил), 2,4-пентадиенил, 3-(1,4-пентадиенил), этинил, 1-и 3-пропинил, 3-бутинил и более высшие гомологи и изомеры.

Если не указано иное, термин "гетерогидрокарбил" или его гипонимы (такие как гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил и гетероарил и т.д.), сами по себе или в качестве части другого заместителя, относятся к устойчивой линейной, разветвленной или циклической углеводородной группе или любой их комбинации, которая содержит конкретное число атомов углерода и по меньшей мере один гетероатом. В некоторых вариантах осуществления термин "гетероалкил", сам по себе или в комбинации с другим термином, относится к стабильной линейной цепи, разветвленному углеводородному радикалу или их комбинации, которые содержат конкретное число атомов углерода и по меньшей мере один гетероатом. В конкретном варианте осуществления гетероатом выбран из группы, состоящей из В, О, N и S, где атомы азота и серы необязательно окислены, и атом азота необязательно кватернизирован. Гетероатом или гетероатомная группа может находиться в любом внутреннем положении гетерогидрокарбила, включая положение, в котором гидрокарбил присоединяется к остальной части молекулы. Но термины "алкокси", "алкиламино" и "алкилтио" (или тиоалкоксил) используются в их обычном значении и означают алкильную группу, соединенную с остальной частью молекулы посредством атома кислорода, аминогруппы или атома серы соответственно. Примеры включают без ограничения -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂, -S(O)-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, -CH=CH-O-CH₃, -CH₂-CH=N-OCH₃ и -CH=CH-N(CH₃)-CH₃. Могут присутствовать не более двух смежных гетероатомов, как, например, -CH₂-NH-OCH₃.

Если не указано иное, термин "циклогидрокарбил", "гетероциклогидрокарбил" или их гипонимы (такие как арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкенил, циклоалкинил, гетероциклоалкинил и т.д.), применяемые сами по себе или в комбинации с другим термином, относятся к циклизированному "гидрокарбилу" или "гетерогидрокарбилу". Кроме того, в случае гетерогидрокарбила или гетероциклогидрокарбила (например, гетероалкил и гетероциклоалкил) один гетероатом может занимать положение, в котором гетероцикл присоединяется к остальной части молекулы. Примеры циклоалкила включают без ограничения циклопентил, циклогексил, 1-циклогексенил, 3-циклогексенил, циклогептил и т.п. Неограничивающие примеры гетероциклоалкила включают 1-(1,2,5,6-тетрагидропиридил), 1-пиперидинил, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил, 4-морфолинил, 3-морфолинил, тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидрофуран-3-ил, тетрагидроотиофен-2-ил, тетрагидроотиофен-3-ил, 1-пиперазинил и 2-пиперазинил.

Если не указано иное, термин "алкил" означает линейную цепь или разветвленную насыщенную углеводородную группу, которая может быть монозамещенной (например, -CH₂F) или полизамещенной (например, -CF₃), может быть одновалентной (например, метил), двухвалентной (например, метилен) или многовалентной (например, метенил). Примеры алкила включают метил (Me), этил (Et), пропил (такой как н-пропил и изопропил), бутил (такой как н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил), пентил (такой как н-пентил, изопентил, неопентил) и т.п.

Если не указано иное, термин "алкенил" относится к алкильной группе, содержащей одну или более углерод-углеродных двойных связей в любом положении в цепи, которая может быть монозамещенной или полизамещенной и может быть одновалентной, двухвалентной или многовалентной. Примеры алкенила включают этенил, пропенил, бутенил, пентенил, гексенил, бутадиенил, пентадиенил, гексадиенил и т.п.

Если не указано иное, термин "алкинил" относится к алкильной группе, содержащей одну или более углерод-углеродных тройных связей в любом положении в цепи, которая может быть монозамещенной или полизамещенной и может быть одновалентной, двухвалентной или многовалентной. Примеры алкинила включают этинил, пропинил, бутинил, пентинил и т.п.

Если не указано иное, циклоалкил включает любой устойчивый циклический или полициклический гидрокарбил, и при этом любой атом углерода является насыщенным, который может быть монозамещенным или полизамещенным и может быть одновалентным, двухвалентным или многовалентным. Примеры циклоалкила включают без ограничения циклопропил, норборнанил, [2.2.2]бициклооктан, [4.4.0]бициклодеканил и т.п.

Если не указано иное, циклоалкенил включает любой устойчивый циклический или полициклический гидрокарбил, содержащий одну или более ненасыщенных углерод-углеродных двойных связей в любом положении в кольце, который может быть монозамещенным или полизамещенным и может быть одновалентным, двухвалентным или многовалентным. Примеры циклоалкенила включают без ограничения циклопентенил, циклогексенил и т.п.

Если не указано иное, циклоалкинил включает любой устойчивый циклический или полициклический гидрокарбил, имеющий одну или более углерод-углеродных тройных связей в любом положении в кольце, который может быть монозамещенным или полизамещенным и может быть одновалентным, двухвалентным или многовалентным.

Если не указано иное, термин "галогено" или "галоген", сам по себе или как часть другого заместителя, обозначает атом фтора, хлора, брома или йода. Кроме того, подразумевается, что термин "галогеналкил" включает моногалогеналкил и полигалогеналкил. Например, подразумевается, что термин "галоген(C₁-C₄)алкил" включает без ограничения трифторметил, 2,2,2-трифторэтил, 4-хлорбутил, 3-бромпропил и т.п. Примеры галогеналкила включают без ограничения трифторметил, трихлорметил, пентафторэтил и пентахлорэтил.

Термин "алкокси" представляет собой любой алкил, определенный выше, характеризующийся конкретным числом атомов углерода, присоединенный с помощью кислородного мостика. Если не указано иное, C₁₋₆алкокси включает C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆алкокси. Примеры алкокси включают без ограничения метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, н-пентилокси и S-пентокси.

Если не указано иное, термин "арил" означает полиненасыщенный ароматический заместитель, который может быть моно-, ди- или полизамещенным, может быть одновалентным, двухвалентным или многовалентным, может представлять собой одно кольцо или несколько колец (например, от одного до трех колец; где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим), которые являются конденсированными совместно или соединенными ковалентно. Термин "гетероарил" относится к арилу (или кольцу), содержащему от одного до четырех гетероатомов. В иллюстративном примере гетероатом выбран из группы, состоящей из В, О, N и S, где атомы азота и серы необязательно окислены, и атом азота необязательно кватернизирован. Гетероарил может присоединяться к остальной части молекулы посредством гетероатома. Неограничивающие примеры арила или гетероарила включают фенил, нафтил, бифенил, пирролил, пиразолил, имидазолил, пиразинил, оксазолил, фенилоксазолил, изоксазолил, тиазолил, фуранил, тиенил, пиридил, пиримидинил, бензотиазолил, пуридил, бензимидазолил, индолил, изохинолил, хиноксалинил, хинолил, 1-нафтил, 2-нафтил, 4-бифенил, 1-пирролил, 2-пирролил, 3-пирролил, 3-пиразолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил, пиразинил, 2-оксазолил, 4-оксазолил, 2-фенил-4-оксазолил, 5-оксазолил, 3-изоксазолил, 4-изоксазолил, 5-изоксазолил, 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил, 2-фурил, 3-фурил, 2-тиенил, 3-тиенил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 2-пиримидил, 4-пиримидил, 5-бензотиазолил, пуридил, 2-бензимидазолил, 5-индолил, 1-изохинолил, 5-изохинолил, 2-хиноксалинил, 5-хиноксалинил, 3-хинолил и 6-хинолил. Заместители любой описанной выше арильной и гетероарильной кольцевой системы выбраны из приемлемых заместителей, описанных ниже.

Если не указано иное, в случае объединения арила с другими терминами (такими как арилокси, арилтио, арилалкил), арил включает арильное и гетероарильное кольцо, как определено выше. Таким образом, подразумевается, что термин "арилалкил" включает группы (например, бензил, фенэтил, пиридилметил и т.д.), где арил присоединен к алкилу, в том числе к алкилу, где атом углерода (например, метилен) был заменен на такой атом, как кислород, например феноксиметил, 2-пиридилокси, 3-(1-нафтилокси)пропил и т.п.

Термин "уходящая группа" означает функциональную группу или атом, которые могут быть заменены на другую функциональную группу или атом посредством реакции замещения (такой как реакция нуклеофильного замещения). Например, иллюстративные уходящие группы включают трифлат; хлор, бром и йод; сульфатную группу, как, например, мезилат, тозилат, п-бромбензолсульфонат, п-толуолсульфонаты и т.п.; ацилокси, как, например, ацетокси, трифторацетокси и т.п.

Термин "защитная группа" включает без ограничения "защитную группу для аминогруппы", "защитную группу для гидроксигруппы" или "защитную группу для тиогруппы". Термин "защитная группа для аминогруппы" относится к защитной группе, подходящей для блокирования побочных реакций с участием азота аминогруппы. Иллюстративные защитные группы для аминогруппы включают без огра-

нения формил, ацил, такой как алканоил (например, ацетил, трихлорацетил или трифторацетил); алкоксикарбонил, такой как трет-бутоксикарбонил (Boc); арилметоксикарбонил, такой как бензилоксикарбонил (Cbz) и 9-флуоренилметоксикарбонил (Fmoc); арилметил, такой как бензил (Bn), тритил (Tr), 1,1-бис-(4'-метоксифенил)метил; силил, такой как триметилсиллил (TMS) и трет-бутилдиметилсиллил (TBS), и т.п. Термин "защитная группа для гидроксигруппы" относится к защитной группе, подходящей для блокирования побочных реакций с участием гидроксигруппы. Иллюстративные защитные группы для гидроксигруппы включают без ограничения алкил, такой как метил, этил и трет-бутил; ацил, такой как алканоил (например, ацетил); арилметил, такой как бензил (Bn), п-метоксибензил (PMB), 9-флуоренилметил (Fm) и дифенилметил (бензгидрил, DPM); силил, такой как триметилсиллил (TMS) и трет-бутилдиметилсиллил (TBS), и т.п.

Соединение по настоящему изобретению можно получать посредством различных способов синтеза, хорошо известных специалистам в данной области техники, в том числе следующий перечисленный вариант осуществления, вариант осуществления, образованный следующим перечисленным вариантом осуществления в комбинации с другими способами химического синтеза и эквивалентными заменами, хорошо известными специалистам в данной области техники. Предпочтительный вариант осуществления включает без ограничения вариант осуществления настоящего изобретения.

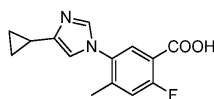
Все растворители, используемые в настоящем изобретении, являются коммерчески доступными. В настоящем изобретении используются следующие аббревиатуры. "Водн." означает водный; "НАТУ" означает О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфат; "EDC" означает N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорид; "m-CPBA" означает 3-хлорпероксибензойную кислоту; "экв." означает эквивалент; "CDI" означает карбонилдиимидазол; "DCM" означает дихлорметан; "PE" означает петролейный эфир; "DIAD" означает диизопропилазодикарбоксилат; "DMF" означает N,N-диметилформамид; "DMSO" означает диметилсульфоксид; "EtOAc" означает этилацетат; "EtOH" означает этанол; "MeOH" означает метанол; "CBz" означает бензилоксикарбонил, который представляет собой защитную группу для аминов; "Boc" означает трет-бутилкарбонил, который представляет собой защитную группу для аминов; "HOAc" означает уксусную кислоту; "NaCNBH₃" означает цианоборгидрид натрия; "к.т." означает комнатную температуру; "O/N" означает в течение ночи; "THF" означает тетрагидрофуран; "Boc₂O" означает ди-трет-бутилдикарбонат; "TFA" означает трифторуксусную кислоту; "DIPEA" означает диизопропилэтиламин; "SOCl₂" означает тионилхлорид; "CS₂" означает сероуглерод; "TsOH" означает п-толуолсульфоновую кислоту; "NFSI" означает N-фтор-N-(фенилсульфонил)бензолсульфонамид; "NCS" означает 1-хлорпирролидин-2,5-дион; "n-Bu₄NF" означает тетрабутиламмония фторид; "iPrOH" означает 2-пропил; "т.пл." означает точку плавления; "LDA" означает диизопропиламинолитий; "DMP" означает диметилфталат; "Xantphos" означает 4,5-бис-дифенилфосфино-9,9-диметиллоксаксим; "Pd₂(dba)₃" означает трис-(добензилиденацетон)дипалладий; "Xant-Phos" означает 4,5-бис-дифенилфосфино-9,9-диметиллоксаксан; "EGTA" означает этиленгликольтетрауксусную кислоту; "DIEA" означает N,N-диизопропилэтиламин; "Xantphos" означает 4,5-бис-дифенилфосфино-9,9-диметиллоксаксан; "AIBN" означает 2,2'-азобис-(2-метилпропионитрил); "Pd₂(dba)₃" означает трис-(добензилиденацетон)дипалладий; "Pd(dppf)Cl₂" означает [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид; "BnBr" означает бензилбромид; "DMAP" означает 4-диметиламинопиридин; "EGTA" означает этиленгликольтетрауксусную кислоту; "TMSN₃" означает азидотриметилсилан; "(Bpin)₂" означает бис-(пинаколато)дибор; "BnBr" означает бензилбромид; "Tf₂O" означает трифторметансульфоновый ангидрид; "Nepes" означает 4-гидроксиэтилпиперазин-этансульфоновую кислоту; "EGTA" означает этиленгликольтетрауксусную кислоту.

Соединения названы вручную или с помощью программного обеспечения ChemDraw®, а для коммерчески доступных соединений используются названия в соответствии с каталогом их поставщика.

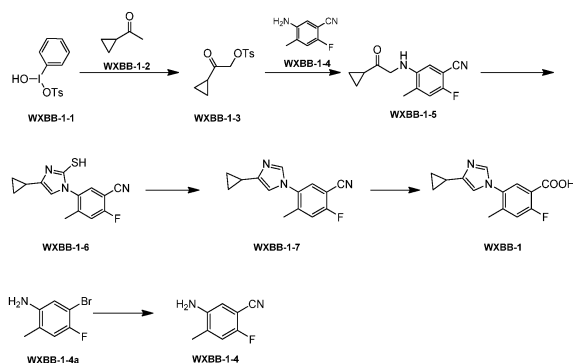
Подробное описание предпочтительных вариантов осуществления

Следующие примеры дополнительно иллюстрируют настоящее изобретение, однако настоящее изобретение никоим образом ими не ограничивается. Хотя настоящее изобретение было описано подробно и со ссылкой на его конкретные варианты осуществления, специалисту в данной области техники будет понятно, что можно осуществлять различные изменения и модификации в отношении настоящего изобретения без отступления от его сущности и объема.

Фрагмент WXBB-1



Путь синтеза.



Стадия 1. Синтез соединения WXBB-1-3.

Растворяли WXBB-1-1 (50,00 г, 127,48 ммоль, 1,00 экв.) в ацетонитриле (500,00 мл) с последующим добавлением WXBB-1-2 (12,87 г, 152,98 ммоль, 15,14 мл, 1,20 экв.). Реакцию проводили при 70°C в течение 2 ч в атмосфере азота. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, выпаривали путем ротационного выпаривания до сухого состояния с помощью водяного насоса при пониженном давлении при 40°C и затем растворяли в дихлорметане (150 мл). После промывания водой (75 мл × 2) органическую фазу концентрировали до приблизительно 90 мл и затем добавляли 75 мл × 3 н-гексана (с удалением остаточного дихлорметана) и выпаривали путем ротационного выпаривания с получением белого твердого вещества в органической фазе. Белое твердое вещество фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью 180 мл н-гексана и осадок на фильтре выпаривали путем ротационного выпаривания до сухого состояния при пониженном давлении с получением WXBB-1-3 (27,00 г, 106,17 ммоль, выход 83,29%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 0,79-0,86 (m, 2H), 0,88-0,97 (m, 2H), 1,99-2,10 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 4,98 (s, 2H), 7,49 (d, J=8,16 Гц, 2H), 7,82 (d, J=8,28 Гц, 2H), масса/заряд = 255,1 (M+1).

Стадия 2. Синтез соединения WXBB-1-4.

Растворяли WXBB-1-4a (20,00 г, 98,02 ммоль, 1,00 экв.) в N-метилпирролидоне (100,00 мл) с последующим добавлением цианида одновалентной меди (17,56 г, 196,04 ммоль, 42,83 мл, 2,00 экв.). Реакцию проводили при 180°C в течение 3 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры с последующим добавлением воды (300 мл) и аммиака (300 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и экстрагировали этилацетатом (200 мл × 3). Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (200 мл) и водой (200 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали посредством отсасывания и выпаривали путем ротационного выпаривания до сухого состояния при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде коричнево-черного твердого вещества. Неочищенный продукт выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = от 20:1 до 3:1) с получением WXBB-1-4 (12,00 г, 79,92 ммоль, выход 81,53%) в виде желтого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 2,21 (s, 3H), 3,68 (br s, 2H), 6,80 (d, J=5,40 Гц, 1H), 6,91 (d, J=9,29 Гц, 1H).

Стадия 3. Синтез соединения WXBB-1-5.

Добавляли WXBB-1-3 (6,00 г, 39,96 ммоль, 1,00 экв.), WXBB-1-4 в одnogорлую колбу с последующим добавлением диизопропилэтиламина (10,85 г, 83,92 ммоль, 14,66 мл, 2,10 экв.). Реакцию проводили при 100°C в течение 18 ч в атмосфере азота. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры с последующим добавлением 50 мл воды. После разделения фаз органическую фазу последовательно промывали с помощью 50 мл раствора хлорида аммония (27%), 50 мл раствора гидрокарбоната натрия (9%) и 45 мл насыщенного солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия и выпаривали путем ротационного выпаривания до сухого состояния с помощью водяного насоса при пониженном давлении при 45°C, пока не оставалось приблизительно 30 мл толуола. Добавляли 60 мл н-гексана в органическую фазу с последующим фильтрованием. Осадок на фильтре промывали с помощью 60 мл изопропанола (10 мин в ледяной бане) и выпаривали путем ротационного выпаривания до сухого состояния с помощью водяного насоса при пониженном давлении при 40°C (белое твердое вещество). Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, 100-200 меш, PE:EA= от 10:1 до 3:1) с получением WXBB-1-5 (1,80 г, 7,75 ммоль, выход 19,39%) в виде желтого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 0,81-0,86 (m, 2H), 0,87-0,90 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 4,98 (s, 2H), 5,20-5,28 (m, 1H), 5,23 (s, 1H), 6,67 (d, J=5,52 Гц, 2H) 6,87 (d, J=5,77 Гц, 1H).

Стадия 4. Синтез соединения WXBB-1-6.

Помещали WXBB-1-5 (1,25 г, 5,38 ммоль, 1,00 экв.) в одnogорлую колбу объемом 100 мл, содержащую уксусную кислоту (20,00 мл). В реакционный раствор добавляли твердый тиоцианат калия (1,05 г, 10,76 ммоль, 1,05 мл, 2,00 экв.) и три раза заполняли азотом. Реакцию проводили при 110°C в течение 5 ч

в атмосфере азота. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, выпаривали путем ротационного выпаривания до сухого состояния с помощью масляного насоса при пониженном давлении при 60°C и растворяли в 10 мл дихлорметана. Органическую фазу промывали водой (5 мл × 2) и водную фазу экстрагировали с помощью 10 мл × 2 дихлорметана. Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и выпаривали путем ротационного выпаривания до сухого состояния при пониженном давлении с получением коричневого твердого вещества. Полученное коричневое твердое вещество растворяли в 5 мл этилацетата с последующим добавлением 15 мл н-гексана. Раствор разделялся на слои, при этом верхний слой имел коричневый цвет, и его перемешивали с помощью магнитной мешалки без осаждения твердых веществ. Смесь выпаривали путем ротационного выпаривания до сухого состояния при пониженном давлении с получением коричневого масла. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, 100-200 меш, PE:EA = от 10:1 до 3:1) с получением WXBB-1-6 (390,00 мг, 756,23 мкмоль, выход 14,06%, чистота 53%) в виде желтого твердого вещества. Масса/заряд= 274,0 (M+1).

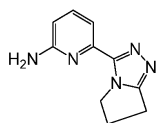
Стадия 5. Синтез соединения WXBB-1-7.

Добавляли уксусную кислоту (8,00 мл), воду (1,60 мл) и пероксид водорода (487,96 мг, 4,30 ммоль, 413,53 мкл, чистота 30%, 3,01 экв.) в предварительно высушенную трехгорлую колбу объемом 100 мл и смесь нагревали до 45°C (внутренняя температура) в атмосфере азота. После добавления WXBB-1-6 (390,00 мг, 1,43 ммоль, 1,00 экв.) в виде твердого вещества (внутреннюю температуру поддерживали на уровне ниже 55°C) и обеспечивали проведение реакции в реакционном растворе при 45°C в течение 30 мин. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры с последующим добавлением 4 мл 20% раствора сульфата натрия, перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч и выпаривали путем ротационного выпаривания до сухого состояния с помощью масляного насоса с получением белого твердого вещества. Добавляли 4 мл воды к белому твердому веществу и pH регулировали до приблизительно 10 с помощью 4н. раствора гидроксида аммиака. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (6 мл × 3). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и выпаривали путем ротационного выпаривания до сухого состояния при пониженном давлении с получением WXBB-1-7 (200,00 мг, 828,98 мкмоль, выход 57,97%) в виде желтого твердого вещества. Масса/заряд= 242,2 (M+1).

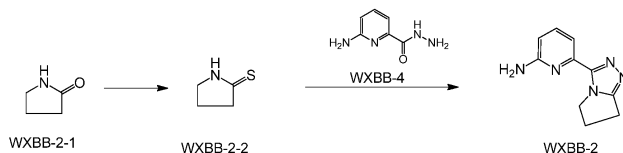
Стадия 6. Синтез соединения WXBB-1.

Добавляли реакционный раствор WXBB-1-7 (200,00 мг, 828,98 мкмоль, 1,00 экв.) и хлористоводородную кислоту (6,00 мл, чистота 38%) в высушенную одnogорлую колбу объемом 100 мл и осуществляли реакцию при 100°C в течение 18 ч. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и выпаривали путем ротационного выпаривания до сухого состояния. К полученному добавляли 5 мл × 2 толуола и выпаривали путем ротационного выпаривания до сухого состояния при пониженном давлении с получением WXBB-1 (200,00 мг, 768,46 мкмоль, выход 92,70%) в виде коричневого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 0,81-0,89 (m, 2H), 0,98-1,06 (m, 2H), 1,96-2,05 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 7,54 (d, J=11,29 Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 8,00 (d, J=6,78 Гц, 1H), 9,28 (s, 1H), масса/заряд= 261,1 (M+1).

Фрагмент WXBB-2



Путь синтеза.



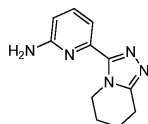
Стадия 1. Синтез соединения WXBB-2-2.

Растворяли пентасульфид фосфора (52,24 г, 235,02 ммоль, 24,99 мл, 2,00 экв.) в тетрагидрофуране (300,00 мл) с последующим медленным добавлением карбоната натрия (12,45 г, 117,51 ммоль, 1,00 экв.). Систему перемешивали при 20°C в течение 1 ч. В систему добавляли соединение WXBB-2-1 и систему нагревали до 60°C и перемешивали в течение 48 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры с последующим фильтрованием. Фильтрат концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (от 0 до 60% EA/PE) с получением соединения WXBB-2-2 (6,20 г, 61,28 ммоль, выход 52,15%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 2,166-2,249 (m, 2H), 2,896-2,936 (m, 2H), 3,664-3,699 (m, 2H), 8,676 (s, 1H).

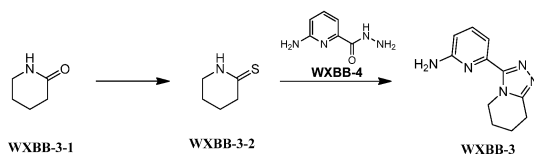
Стадия 2. Синтез соединения WXBB-2.

Растворили соединение WXBB-2-2 (200,00 мг, 1,98 ммоль, 1,00 экв.) и соединение WXBB-4 (360,00 мг, 2,37 ммоль, 1,19 экв.) в циклогексаноле (4,00 мл). Систему перемешивали при 170°C в течение 24 ч в атмосфере азота. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (80 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл × 6). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия с последующим фильтрованием. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (от 0 до 10% MeOH/DCM) с получением соединения WXBB-2 (180,00 мг, 831,88 мкмоль, выход 42,01%, чистота 93%) в виде желтого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 2,71-2,64 (m, 2H), 2,86 (d, J=7,2 Гц, 2H) 4,32 (t, J=7,2 Гц, 2H) 6,13 (br. s., 2H) 6,48 (d, J=8,4 Гц, 1H) 7,22 (d, J=7,2 Гц, 1H) 7,52-7,47 (m, 1H). Масса/заряд=202,0 [M+H]⁺.

Фрагмент WXBB-3



Путь синтеза.



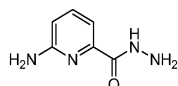
Стадия 1. Синтез соединения WXBB-3-2.

Добавляли пентасульфид фосфора (56,06 г, 252,19 ммоль, 26,82 мл, 1,00 экв.) в ацетонитрил (500,00 мл) с образованием суспензии с последующим медленным добавлением триэтиламина (25,52 г, 252,19 ммоль, 34,96 мл, 1,00 экв.). Систему перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч с последующим добавлением WXBB-3-1 (25,00 г, 252,19 ммоль, 1,00 экв.) и систему перемешивали при 60°C в течение 19 ч. Реакционный раствор выливали в гипохлорит натрия (200 мл) и концентрировали при пониженном давлении с удалением ацетонитрила и экстрагировали дихлорметаном (200 мл × 3). Органические фазы объединяли, последовательно промывали водой (400 мл) и солевым раствором (400 мл) и высушивали над безводным сульфатом магния с последующим фильтрованием. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (от 0 до 10% MeOH/DCM) с получением соединения WXBB-3-2 (10,00 г, 86,81 ммоль, выход 34,42%) в виде желтого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,53-1,71 (m, 4H), 2,57-2,67 (m, 2H), 3,13 (br s, 1H), 3,18 (td, J=5,77, 2,51 Гц, 1H).

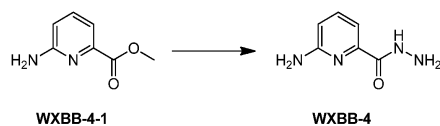
Стадия 2. Синтез соединения WXBB-3.

Растворили соединение WXBB-3-2 (6,00 г, 52,08 ммоль, 1,00 экв.) и соединение WXBB-4 (8,72 г, 57,29 ммоль, 1,10 экв.) в циклогексаноле (100,00 мл). Систему перемешивали при 170°C в течение 6 ч в атмосфере азота. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (200 мл), регулировали pH до 5 с помощью хлористоводородной кислоты (2н., 100 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл). Регулировали pH водной фазы до 9 с помощью гидроксида натрия (2н., 100 мл) и ее экстрагировали этилацетатом (200 мл × 2). Органические фазы объединяли, последовательно промывали водой (200 мл) и солевым раствором (200 мл) и высушивали над безводным сульфатом магния с последующим фильтрованием. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (от 0 до 10% DCM/MeOH) с получением соединения WXBB-3 (5,00 г, 17,50 ммоль, выход 33,60%, чистота 75,32%) в виде коричневого твердого вещества. Масса/заряд=216,0 [M+H]⁺.

Фрагмент WXBB-4



Путь синтеза.

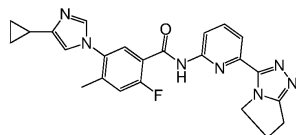


Стадия 1. Синтез соединения WXBB-4.

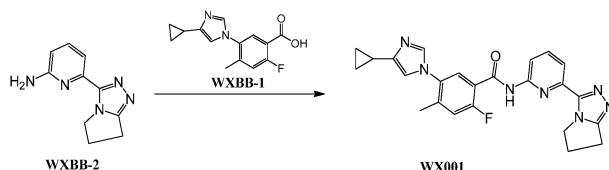
Растворили соединение WXBB-4-1 (20,00 г, 131,45 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (200,00 мл) с получением бледно-желтого раствора с последующим медленным добавлением гидрата гидразина (19,74 г, 394,35 ммоль, 19,17 мл, 3,00 экв.). Реакционную систему перемешивали при 75°C в течение 1,5 ч. После

завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры с последующим фильтрованием. Осадок на фильтре промывали этилацетатом (50 мл × 2) и осадок на фильтре выпаривали путем ротационного выпаривания до сухого состояния при пониженном давлении с получением соединения WXBB-4 (20,00 г, 131,45 ммоль, выход 100,00%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 4,48 (brs, 2H), 6,09 (s, 2H), 6,60 (d, J=8,28 Гц, 1H), 7,11 (d, J=7,03 Гц, 1H), 7,51 (t, J=7,78 Гц, 1H), 9,19 (br s, 1H).

Пример 001. WX001



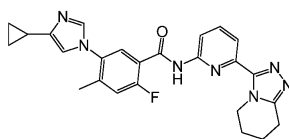
Путь синтеза.



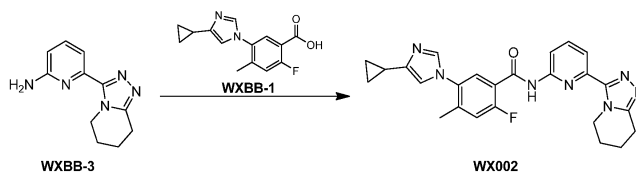
Стадия 1. Синтез соединения WX001.

Растворяли WXBB-1 (100,00 мг, 337,02 мкмоль, 1,00 экв., HCl) и WXBB-2 (80,00 мг, 369,73 мкмоль, 1,10 экв.) (чистота 93%) в пиридине (5,00 мл) с последующим медленным добавлением оксихлорида фосфора (50,00 мг, 326,09 мкмоль, 30,30 мкл, 0,91 экв.). Реакционную систему перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Реакционный раствор гасили водой и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт выделяли и очищали с помощью препаративной HPLC (нейтральная система) с получением WX001. ¹H-ЯМР: 0,63-0,71 (m, 2H), 0,74-0,83 (m, 2H), 1,76-1,89 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,67 (квинх, J=7,34 Гц, 2H), 2,81-2,92 (m, 2H), 4,38 (t, J=7,03 Гц, 2H), 7,17 (d, J=0,75 Гц, 1H), 7,47 (d, J=10,79 Гц, 1H), 7,56-7,64 (m, 1H), 7,68 (d, J=1,00 Гц, 1H), 7,85 (d, J=7,53 Гц, 1H), 7,98 (t, J=7,91 Гц, 1H), 8,15 (d, J=8,28 Гц, 1H), 10,90 (s, 1H). Масс/заряд=444,2 (M+1).

Пример 002. WX002



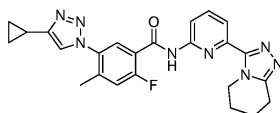
Путь синтеза.



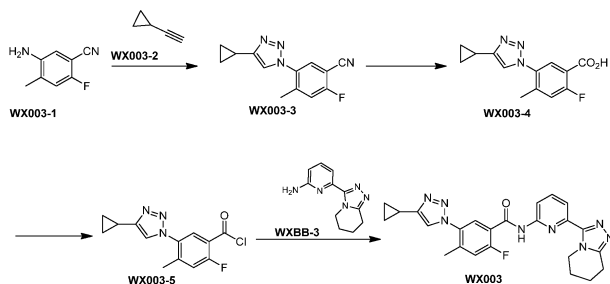
Стадия 1. Синтез соединения WX002.

Растворяли WXBB-1 (100,00 мг, 337,02 мкмоль, 1,21 экв., HCl) в дихлорметане (5,00 мл) с последующим добавлением оксалилхлорида (70,76 мг, 557,49 мкмоль, 48,80 мкл, 2,00 экв.) и N,N-диметилформамида (20,37 мг, 278,75 мкмоль, 21,45 мкл, 1,00 экв.) в атмосфере азота. Систему перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционный раствор выпаривали путем ротационного выпаривания до сухого состояния при пониженном давлении с последующим последовательным добавлением дихлорметана (5,00 мл), WXBB-3 (60,00 мг, 278,75 мкмоль, 1,00 экв.) и DMAP (136,22 мг, 1,12 ммоль, 4,00 экв.). Систему перемешивали при 0°C в течение 3 ч. Реакционный раствор выпаривали путем ротационного выпаривания при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт выделяли с помощью препаративной TLC на пластинке (DCM:MeOH = 20:1) с получением WX002. ¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) ppm 9,17 (s, 1H), 8,47 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8,16-8,08 (m, 1H), 8,06-7,96 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,50 (d, J=10,8 Гц, 1H), 4,82 (br. s., 2H), 3,27 (t, J=6,0 Гц, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,20 (br. s., 2H), 2,15-2,04 (m, 3H), 1,22-1,12 (m, 2H), 0,98-0,89 (m, 2H).

Пример 003. WX003



Путь синтеза.



Стадия 1. Синтез соединения WX003-3.

Растворяли WX003-1 (1,50 г, 9,99 ммоль, 1,00 экв.) в ацетонитриле (60,00 мл) и охлаждали до 0°C с последующим добавлением изоамилнитрита (1,76 г, 14,99 ммоль, 2,02 мл, 1,50 экв.), затем в реакционный раствор добавляли по каплям TMSN₃ (1,73 г, 14,99 ммоль, 1,96 мл, 1,50 экв.). Ледяную баню удаляли через 25 мин. Реакционный раствор нагревали до комнатной температуры (25°C) и осуществляли реакцию в течение 2 ч. Затем в реакционный раствор добавляли WX003-2 (1,98 г, 29,97 ммоль, 2,48 мл, 3,00 экв.) и Si₂O (142,95 мг, 999,00 мкмоль, 102,11 мкл, 0,10 экв.) и реакцию проводили при 50°C в течение 18 ч в атмосфере азота. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и выпаривали путем ротационного выпаривания до сухого состояния, разбавляли с помощью 50 мл дихлорметана, последовательно промывали с помощью 30 мл насыщенного раствора хлорида аммония и 30 мл насыщенного солевого раствора и высушивали над безводным сульфатом натрия, выпаривали путем ротационного выпаривания до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, PE:EA = от 10:1 до 4:1) с получением WX003-3. Масса/заряд = 242,9 [M+1].

Стадия 2. Синтез соединения WX003-4.

Добавляли WX003-3 (380,00 мг, 1,57 ммоль, 1,00 экв.) в 38% раствор хлористоводородной кислоты (15,00 мл) и нагревали с обратным холодильником при 100°C в течение 18 ч. Регулировали pH реакционного раствора до 9 с помощью твердого карбоната натрия и его экстрагировали с помощью 10 мл × 3 этилацетата. Водную фазу удерживали, регулировали pH до 2 с помощью 2н. HCl и экстрагировали с помощью 30 мл × 3 этилацетата. Органическую фазу сохраняли и высушивали над безводным сульфатом натрия с последующим фильтрованием. Фильтрат выпаривали путем ротационного выпаривания до сухого состояния с получением WX003-4. Масса/заряд = 261,9 [M+1].

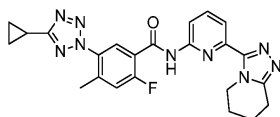
Стадия 3. Синтез соединения WX003-5.

Растворяли WX003-4 (300,00 мг, 1,15 ммоль, 1,00 экв.) в безводном дихлорметане (10,00 мл) и заполняли газообразным азотом с последующим добавлением оксалилхлорида (248,15 мг, 1,95 ммоль, 171,14 мкл, 1,70 экв.) с образованием эмульсии. Затем к полученному добавляли безводный N,N-диметилформамид (8,41 мг, 115,00 мкмоль, 8,85 мкл, 0,10 экв.) и реакцию проводили при 25°C в течение 2 ч в атмосфере азота. В реакционный раствор добавляли 5 мл безводного дихлорметана и концентрировали при пониженном давлении при 35°C, пока не оставалось 5 мл безводного дихлорметана. Такие процедуры повторяли четыре раза и полученный продукт в безводном DCM применяли непосредственно на следующей стадии. Полученное соединение WX003-5 растворяли в 5 мл дихлорметана. Масса/заряд = 276,1 [сложный метиловый эфир MS].

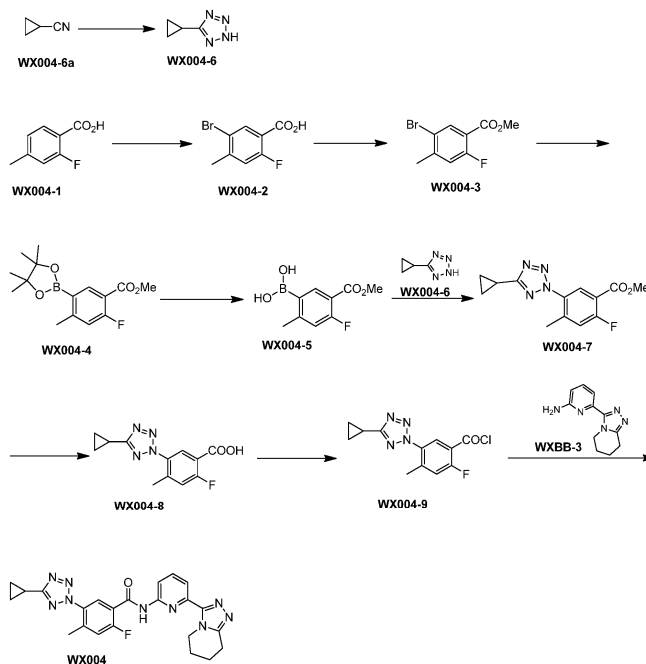
Стадия 4. Синтез соединения WX003.

Добавляли диизопропилэтиламин (131,82 мг, 1,02 ммоль, 178,14 мкл, 1,00 экв.) в раствор WX003-5 (285,29 мг, 1,02 ммоль, 1,00 экв.) в безводном дихлорметане (6,00 мл) в атмосфере азота с последующим добавлением WXBB-3 (220,00 мг, 1,02 ммоль, 1,00 экв.). Реакцию проводили при 25°C в течение 18 ч в атмосфере азота. После завершения реакции в реакционный раствор добавляли 5 мл насыщенного солевого раствора. Органическую фазу разделяли и выпаривали путем ротационного выпаривания (ротационное выпаривание с помощью водяного насоса при 40°C) до сухого состояния при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Waters Xbridge 150 × 255 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: от 12 до 52%, 10,5 мин) с получением соединения WX003. ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 0,95-1,00 (m, 2H), 1,03-1,10 (m, 2H), 1,95-2,02 (m, 2H), 2,04-2,12 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,10 (t, J=6,34 Гц 2H), 4,51 (t, J=6,09 Гц 2H), 7,23 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,90 (t, J=8,03 Гц, 1H), 8,12 (dd, J=15,37, 7,34 Гц, 2H), 8,36 (d, J=8,28 Гц, 1H), 9,02 (br d, J=14,30 Гц, 1H).

Пример 004. WX004



Путь синтеза.



Стадия 1. Синтез соединения WX004-2.

Добавляли N-бромсукцинимид (22,97 г, 129,75 ммоль, 1,00 экв.) в смесь WX004-1 (20,00 г, 129,75 ммоль, 1,00 экв.) и концентрированной серной кислоты (200,00 мл) и перемешивали при 20°C в течение 20 мин. Реакционный раствор выливали в ледяную воду (1000 мл) при перемешивании, и образовывалось белое твердое вещество. После фильтрования осадок на фильтре растворяли с помощью 500 мл дихлорметана, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали до сухого состояния с получением WX004-2. ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 2,45 (s, 3H), 7,07 (d, J=11,17 Гц, 1H), 8,16 (d, J=6,90 Гц, 1H).

Стадия 2. Синтез соединения WX004-3.

Исходный материал WX004-2 (27,00 г, 115,86 ммоль, 1,00 экв.) растворяли в метаноле (200,00 мл) с последующим добавлением концентрированной серной кислоты (11,36 г, 115,86 ммоль, 6,18 мл, 1,00 экв.). Реакцию проводили при 90°C в течение 18 ч. Реакционный раствор выпаривали до сухого состояния и растворяли в 250 мл дихлорметана с последующим добавлением 150 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, экстрагированием и выпариванием до сухого состояния с получением WX004-3. ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 2,42 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 7,04 (d, J=11,04 Гц, 1H), 8,09 (d, J=6,90 Гц, 1H).

Стадия 3. Синтез соединения WX004-4.

Растворяли WX004-3 (5,00 г, 20,24 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (60,00 мл) с последующим добавлением (Prin)₂ (7,71 г, 30,36 ммоль, 1,50 экв.), ацетата калия (5,96 г, 60,72 ммоль, 3,00 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (2,96 г, 4,05 ммоль, 0,20 экв.) и заполняли газообразным азотом. Реакцию проводили при 90°C в течение 18 ч в атмосфере азота. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через диатомовую землю и фильтрат выпаривали до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, PE:EA = от 20:1 до 7:1) с получением WX004-4. ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1,31-1,37 (m, 12H), 2,53-2,58 (m, 3H), 3,90 (s, 3H), 6,92 (d, J=12,17 Гц, 1H), 8,32 (d, J=8,53 Гц, 1H).

Стадия 4. Синтез соединения WX004-5.

Растворяли WX004-4 в тетрагидрофуране (35,00 мл) с последующим добавлением периодата натрия (5,09 г, 23,80 ммоль, 1,32 мл, 2,00 экв.) и 1н. раствора хлористоводородной кислоты (10,00 мл). Обеспечивали проведение реакции в реакционном растворе при 25°C в течение 18 ч. После завершения реакции реакционный раствор выпаривали до сухого состояния и разбавляли с помощью 60 мл этилацетата. Органическую фазу промывали с помощью 40 мл воды и 40 мл насыщенного солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия и выпаривали до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, PE:EA = от 5:1 до EA) с получением WX004-5.

Стадия 5. Синтез соединения WX004-6.

Добавляли азид натрия (9,69 г, 149,05 ммоль, 2,50 экв.) и хлорид трибутиллолова (48,52 г, 149,05 ммоль, 40,10 мл, 2,50 экв.) в раствор WX004-6a (4,00 г, 59,62 ммоль, 4,40 мл, 1,00 экв.) в о-ксилоле (50,00 мл). Реакцию проводили при 160°C в течение 6 ч в атмосфере азота. (Содержимое реактора гасили гипо-

хлоритом натрия). После охлаждения реакционного раствора до комнатной температуры реакционный раствор регулировали до pH 9 с помощью 20% раствора гидроксида натрия и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч с последующим разделением. Регулировали pH водной фазы до 2 с помощью 2н. раствора хлористоводородной кислоты, экстрагировали с помощью 100 мл × 3 этилацетата, высушивали над безводным сульфатом натрия и выпаривали до сухого состояния с помощью установки перегородок с получением WX004-6. ¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ ppm 1,01-1,09 (m, 2H), 1,19-1,25 (m, 2H), 2,17-2,25 (m, 1H).

Стадия 6. Синтез соединения WX004-7.

Последовательно добавляли WX004-6 (800,00 мг, 7,26 ммоль, 1,00 экв.), WX004-5 (1,54 г, 7,26 ммоль, 1,00 экв.) и Cu₂O (51,98 мг, 363,00 мкмоль, 37,13 мкл, 0,05 экв.) в диметилсульфоксид (24,00 мл). Обеспечивали проведение реакции в растворе при 110°C в течение 18 ч в атмосфере O₂. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с помощью 80 мл дихлорметана и промывали с помощью 60 мл 1 М хлористоводородной кислоты и 60 мл насыщенного солевого раствора. После разделения органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и выпаривали до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 50:1, до 20:1) с получением WX004-7. ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1,1 (m, 2H), 1,2 (m, 2H), 2,2 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 3,94 (m, 3H), 7,19 (d, J=10,67 Гц, 1H), 8,19 (d, J=6,65 Гц, 1H).

Стадия 7. Синтез соединения WX004-8.

Растворяли WX004-7 (500,00 мг, 1,81 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (5,00 мл) и воде (5,00 мл) с последующим добавлением LiOH (130,04 мг, 5,43 ммоль, 3,00 экв.). Обеспечивали проведение реакции в реакционном растворе при 25°C в течение 2 ч и его экстрагировали с помощью 10 мл метилтрет-бутилового эфира. Регулировали pH водной фазы до 2 с помощью 2н. хлористоводородной кислоты и ее экстрагировали с помощью 20 мл × 3 этилацетата. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, выпаривали до сухого состояния с получением WX004-8. ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1,18 (d, J=6,78 Гц, 4H), 2,26-2,36 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 7,23 (d, J=10,79 Гц, 1H), 8,27 (d, J=6,65 Гц, 1H).

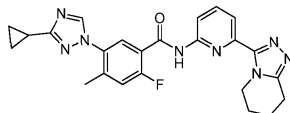
Стадия 8. Синтез соединения WX004-9.

Добавляли WX004-8 (150,00 мг, 572,00 мкмоль, 1,00 экв.) в сосуд, содержащий безводный дихлорметан (7,00 мл), и заполняли его три раза газообразным азотом. Затем к полученному добавляли оксалилхлорид (123,43 мг, 972,40 мкмоль, 85,12 мкл, 1,70 экв.) с образованием эмульсии с последующим добавлением N,N-диметилформамида (4,18 мг, 57,20 мкмоль, 4,40 мкл, 0,10 экв.). Реакцию проводили при 25°C в течение 1 ч в атмосфере азота. В реакционный раствор добавляли 5 мл безводного дихлорметана и полученное выпаривали при комнатной температуре при пониженном давлении, пока не оставалось 2 мл безводного дихлорметана. Такие процедуры повторяли четыре раза с получением WX004-9, растворенного в 2 мл безводного дихлорметана. Масса/заряд = 277,1 (M+1) (сложный метиловый эфир MS).

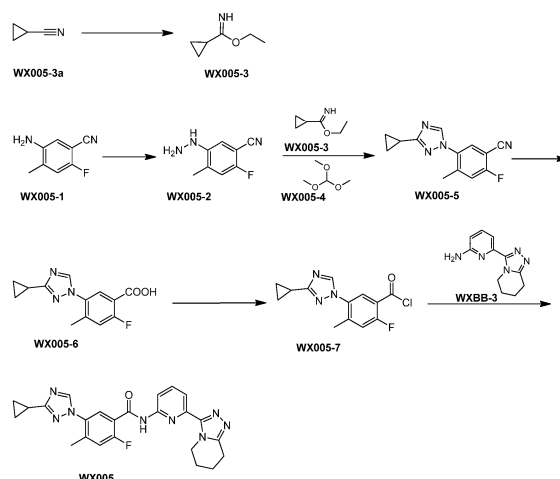
Стадия 9. Синтез соединения WX004.

В сосуде растворяли WX004-9 (130,40 мг, 464,58 мкмоль, 1,00 экв.) в безводном дихлорметане (3,00 мл) с последующим добавлением WXBB-3 (100,00 мг, 464,58 мкмоль, 1,00 экв.) и диизопропилэтиламина (60,04 мг, 464,58 мкмоль, 81,14 мкл, 1,00 экв.). Реакцию проводили при 25°C в течение 18 ч в атмосфере азота. Реакционный раствор промывали с помощью 10 мл насыщенного солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонок: Waters Xbridge 150 × 25 мм 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; V%: от 25 до 60%, 10,5 мин) с получением WX004. Масса/заряд = 460,2 [M+1]. ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-J) δ ppm 1,19 (d, J=6,65 Гц, 4H), 1,94-2,13 (m, 4H), 2,32 (t, J=6,53 Гц, 1H), 2,49 (s, 3H) 3,11 (t, J=6,15 Гц, 2H), 4,52 (t, J=5,96 Гц, 2H), 7,26 (br s, 1H), 7,91 (t, J=8,03 Гц, 1H), 8,11 (d, J=7,28 Гц, 1H), 8,35-8,40 (m, 1H), 8,45 (d, J=7,28 Гц, 1H), 9,01 (br d, J=15,06 Гц, 1H).

Пример 005. WX005



Путь синтеза.



Стадия 1. Синтез соединения WX005-3.

Добавляли WX005-3a (2,28 г, 33,91 ммоль, 2,50 мл, 1,00 экв.) в предварительно высушенную трехгорлую колбу объемом 100 мл и ее три раза заполняли газообразным азотом с последующим добавлением 10 мл хлористоводородной кислоты (4,87н. в диоксане). Затем добавляли по каплям безводный этанол (1,56 г, 33,91 ммоль, 1,98 мл, 1,00 экв.) в реакционную систему в атмосфере азота. После завершения добавления обеспечивали проведение реакции в смеси при 25°C в течение 3 ч. Реакционный раствор фильтровали и выпаривали до сухого состояния с получением WX005-3. ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1,12-1,23 (m, 4H), 1,36 (t, J=7,03 Гц, 3H), 2,30-2,41 (m, 1H), 4,54 (q, J=7,03 Гц, 2H), 11,15 (br s, 1H), 12,24 (br s, 1H).

Стадия 2. Синтез соединения WX005-2.

Растворяли WX005-1 (1,72 г, 11,46 ммоль, 1,00 экв.) в хлористоводородной кислоте (63,00 мл) и охлаждали до 0°C с последующим дополнением по каплям раствора нитрита натрия (948,49 мг, 13,75 ммоль, 746,84 мкл, 1,20 экв.) в воде (6,00 мл). После завершения добавления по каплям реакцию проводили при 0-5°C в течение 0,5 ч. В реакционный раствор добавляли по каплям раствор дигидрата хлорида двухвалентного олова (7,76 г, 34,38 ммоль, 2,86 мл, 3,00 экв.) в хлористоводородной кислоте (4 мл, 37%) и реакцию проводили при 25°C в течение 3 ч с образованием большого количества серого осадка. После завершения реакции реакционный раствор фильтровали и к осадку на фильтре добавляли метанол (20 мл). Регулировали pH фильтрата до 8 с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и его экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (2 × 100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением темно-желтого твердого вещества. Темно-желтое вещество выделяли с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель: 100-200 меш; DCM:MeOH = 20:1) с получением продукта WX005-2. Масса/заряд = 166,3 [M+1].

Стадия 3. Синтез соединения WX005-5.

Добавляли WX005-2 (3,00 г, 14,88 ммоль, 1,00 экв.) и WX005-3 (2,23 г, 14,88 ммоль, 1,00 экв.) в предварительно высушенный сосуд объемом 40 мл с последующим добавлением безводного этанола (45,00 мл) и триэтиламина (3,01 г, 29,76 ммоль, 4,12 мл, 2,00 экв.). Реакцию проводили при 20°C в течение 0,5 ч. Растворитель удаляли путем ротационного выпаривания. Затем к неочищенному продукту добавляли WX005-4 (15,79 г, 148,80 ммоль, 16,28 мл, 10,00 экв.) и карбаминовую кислоту (1,88 г, 29,76 ммоль, 2,00 экв.) соответственно. Температуру повышали до °C и реакцию проводили в течение 15,5 ч. Реакционную систему охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с помощью 50 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и 50 мл этилацетата. Органическую фазу собирали после разделения и водный слой экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением желтого твердого вещества. Неочищенный продукт перекристаллизовывали со смесью этилацетат/петролейный эфир = 1/5 (30 мл) с получением продукта WX005-5. ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,01 (s, 1H), 7,54 (d, J=5,9 Гц, 1H), 7,23-7,13 (m, 1H), 2,31-2,21 (m, 3H), 2,05 (квинх, J=6,6 Гц, 1H), 0,97 (d, J=6,7 Гц, 4H).

Стадия 4. Синтез соединения WX005-6.

Добавляли WX005-5 (500,00 мг, 2,06 ммоль, 1,00 экв.) в предварительно высушенную колбу объемом 100 мл и растворяли в хлористоводородной кислоте (10,20 г, 279,76 ммоль, 10,00 мл, 135,81 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную систему охлаждали до комнатной температуры и после охлаждения осаждали большое количество твердого вещества с последующим фильтрованием через воронку с пятью отверстиями. Осадок на фильтре собирали с получением

WX005-6. ^1H -ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ = 9,67 (s, 1H), 8,06 (d, $J=6,6$ Гц, 1H), 7,36 (d, $J=11,0$ Гц, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,26-2,11 (m, 1H), 1,27-1,18 (m, 2H), 1,15-1,05 (m, 2H).

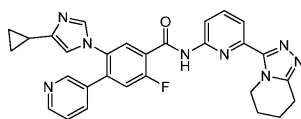
Стадия 5. Синтез соединения WX005-7.

Добавляли WX005-6 (300,00 мг, 1,15 ммоль, 1,00 экв.) в предварительно высушенный сосуд объемом 40 мл. К полученному добавляли безводный дихлорметан (5,00 мл) и заполняли газообразным азотом с последующим медленным добавлением оксалилхлорида (291,51 мг, 2,30 ммоль, 201,04 мкл, 2,00 экв.) и безводного N,N -диметилформамида (8,39 мг, 114,83 мкмоль, 8,83 мкл, 0,10 экв.) при 0°C . После завершения добавления реакцию проводили при 20°C в течение 1 ч. Реакционную систему концентрировали при пониженном давлении и повторно растворяли в безводном дихлорметане с последующим выпариванием до сухого состояния три раза с получением WX005-7.

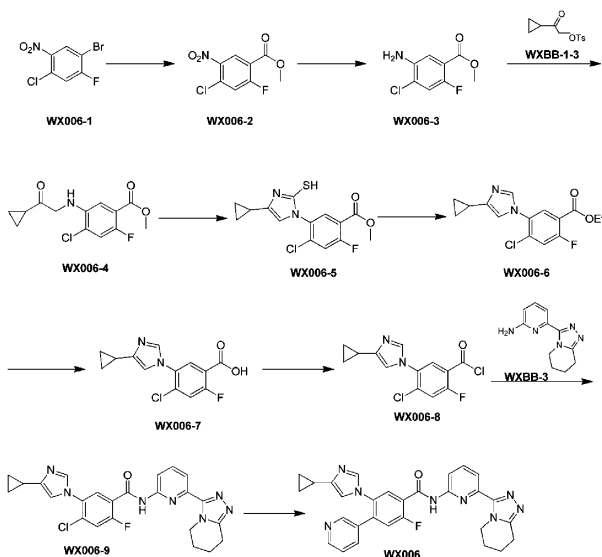
Стадия 6. Синтез соединения WX005.

Добавляли исходный материал WX005-7 (300,00 мг, 1,07 ммоль, 1,00 экв.) в предварительно высушенный сосуд объемом 40 мл с последующим добавлением дихлорметана (3 мл), реакционную систему заполняли газообразным азотом и охлаждали до 0°C на бане с ледяной водой. Затем добавляли исходный материал WXBB-3 (230,32 мг, 1,07 ммоль, 1,00 экв.) и медленно добавляли раствор диизопропилэтиламина (138,29 мг, 1,07 ммоль, 186,88 мкл, 1,00 экв.) в дихлорметане (2 мл) при 0°C . Температура произвольно повышалась до комнатной температуры, и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционную систему разбавляли с помощью 10 мл воды/10 мл дихлорметана. Органическую фазу собирали после разделения и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (5 мл \times 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт выделяли и очищали с помощью препаративной HPLC (нейтральная) с получением чистого продукта WX005. ^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 9,02 (br d, $J=14,8$ Гц, 1H), 8,36 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 8,16-8,08 (m, 2H), 7,90 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,22 (d, $J=12,3$ Гц, 1H), 4,51 (t, $J=6,1$ Гц, 2H), 3,10 (t, $J=6,5$ Гц, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,22-2,11 (m, 1H), 2,11-2,03 (m, 2H), 2,02-1,92 (m, 2H), 1,10-1,00 (m, 4H).

Пример 006. WX006



Путь синтеза.



Стадия 1. Синтез соединения WX006-2.

Добавляли WX006-1 (100,00 г, 455,48 ммоль, 1,00 экв.) и EtOH (700,00 мл) в предварительно высушенную трехгорлую колбу объемом 250 мл. В реакционный раствор добавляли по каплям H_2SO_4 (223,37 г, 2,28 моль, 121,40 мл, 5,00 экв.) и нагревали с обратным холодильником при 80°C в течение 5 ч. Реакционную систему охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с помощью 200 мл EA. Органическую фазу собирали после разделения и водную фазу экстрагировали с помощью EA (2 \times 100 мл). Органические фазы объединяли, последовательно промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2 \times 100 мл), водой (2 \times 100 мл) и насыщенным соевым раствором (2 \times 100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка WX006-2.

Стадия 2. Синтез соединения WX006-3.

Добавляли WX006-2 (117,00 г, 472,52 ммоль, 1,00 экв.), Fe (65,98 г, 1,18 моль, 2,50 экв.), NH₄Cl (27,80 г, 519,77 ммоль, 18,17 мл, 1,10 экв.) и растворители H₂O (345,00 мл) и EtOH (1,10 л) в предварительно высушенную круглодонную колбу объемом 2 л и реакционный раствор нагревали с обратным холодильником при 80°C в течение 6 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через воронку Бюхнера с диатомовой землей. Осадок на фильтре промывали дихлорметаном (300 мл) и фильтрат экстрагировали дихлорметаном (2 × 400 мл). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (2 × 300 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка WX006-3.

Стадия 3. Синтез соединения WX006-4.

Добавляли WX006-3 (37,00 г, 170,02 ммоль, 1,00 экв.), WXBB-1-3 (47,56 г, 187,02 ммоль, 1,10 экв.) и DIEA (65,92 г, 510,06 ммоль, 89,08 мл, 3,00 экв.) в предварительно высушенную круглодонную колбу объемом 500 мл с последующим добавлением ксилола (300,00 мл) и непрерывно перемешивали при 140°C в течение 10 ч. Реакционную систему охлаждали до комнатной температуры и разбавляли с помощью 150 мл воды. Органическую фазу собирали после разделения и водную фазу экстрагировали с помощью EA (2 × 150 мл). Органические фазы объединяли, последовательно промывали насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 150 мл) насыщенным соевым раствором (2 × 100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением WX006-4.

Стадия 4. Синтез соединения WX006-5.

Добавляли WX006-4 (47,80 г, 159,48 ммоль, 1,00 экв.) и AcOH (250,00 мл) в предварительно высушенную колбу объемом 500 мл с последующим добавлением тиоцианата калия (31,00 г, 318,96 ммоль, 31,00 мл, 2,00 экв.) и непрерывно перемешивали при 110°C в течение 4 ч. После завершения реакции реакционный раствор выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении и остаток растворяли в DCM (150 мл) с последующим добавлением воды (150 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью DCM (2 × 100 мл). Органические фазы объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия с последующим фильтрованием посредством отсасывания и выпариванием до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали с EA (15 мл) с получением WX006-5.

Стадия 5. Синтез соединения WX006-6.

Добавляли уксусную кислоту (53,19 мл), воду (10,00 мл) и пероксид водорода (4,49 г, 39,61 ммоль, 3,81 мл, чистота 30%, 3,00 экв.) в предварительно высушенную трехгорлую колбу объемом 250 мл и температуру реакции контролировали на уровне 45°C с помощью внутреннего термометра с последующим добавлением порциями WX006-5 (4,5 г, 13,20 ммоль, 1,00 экв.). Температуру контролировали на уровне ниже 55°C и реакцию проводили при данной температуре в течение 30 мин. После реакции длительностью 30 мин реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры с последующим добавлением 20 мл насыщенного раствора сульфита натрия. Йодкрахмальная бумага не окрашивалась в синий цвет. После ротационного выпаривания при пониженном давлении остаток растворяли в 100 мл воды и регулировали pH до 10 с помощью гидроксида аммиака с последующим экстрагированием дихлорметаном (2 × 150 мл). Органические фазы объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия с последующим ротационным выпариванием при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (EA:PE = от 1:10 до 1:2) с получением WX006-6.

Стадия 6. Синтез соединения WX006-7.

Добавляли WX006-6 (3,85 г, 12,47 ммоль, 1,00 экв.), гидроксид лития (895,97 мг, 37,41 ммоль, 3,00 экв.) и тетрагидрофуран (38,00 мл), и воду (38,00 мл) в предварительно высушенную круглодонную колбу объемом 250 мл. Прозрачный раствор перемешивали при 25°C в течение 2 ч и регулировали pH до 4-5 с помощью 2н. раствора хлористоводородной кислоты с последующим экстрагированием смесью хлороформ:изопропиловый спирт (3:1, 5 × 50 мл). Органические фазы объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия с последующим фильтрованием посредством отсасывания и ротационным выпариванием с получением WX006-7. Масса/заряд = 281,1 [M+1].

Стадия 7. Синтез соединения WX006-8.

Добавляли WX006-7 (2,06 г, 7,34 ммоль, 1,00 экв.) в предварительно высушенную круглодонную колбу объемом 100 мл и ее три раза заполняли газообразным азотом с последующим добавлением дихлорметана (54,00 мл). Затем к полученному добавляли по каплям оксалилхлорид (1,86 г, 14,68 ммоль, 1,29 мл, 2,00 экв.) и N,N-диметилформамид (53,65 мг, 734,00 мкмоль, 56,47 мкл, 0,10 экв.) в атмосфере азота. После завершения добавления по каплям реакцию проводили при 25°C в течение 1 ч с последующим ротационным выпариванием с помощью водяного насоса. Когда объем раствора уменьшался до приблизительно трети его начального объема, добавляли 10 мл безводного дихлорметана. Такие процедуры повторяли три раза с получением раствора WX006-8 в дихлорметане, который применяли непосредственно в следующей реакции. Масса/заряд = 295,1 [M+14].

Стадия 8. Синтез соединения WX006-9.

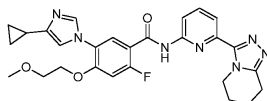
Круглодонную колбу объемом 100 мл, содержащую WX006-8 (1,08 г, 3,61 ммоль, 1,00 экв.), три раза заполняли газообразным азотом с последующим добавлением дихлорметана (30 мл) и диизопропилэ-

тиламина (699,93 мг, 5,42 ммоль, 943,30 мкл, 1,5 экв.). К полученному добавляли WXBB-3 (816,03 мг, 3,79 ммоль, 1,05 экв.) в атмосфере азота и обеспечивали проведение реакции в прозрачном растворе при 25°C в течение 0,5 ч. Продукт повторно растворяли в дихлорметане (20 мл) и экстрагировали водой с pH 2 (3 × 30 мл). Затем регулировали pH водной фазы до 10 и ее экстрагировали дихлорметаном (3 × 50 мл). Органические фазы объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия с последующим фильтрованием посредством отсасывания и выпариванием до сухого состояния с получением WX006-9. Масса/заряд = 478,2 [M+1].

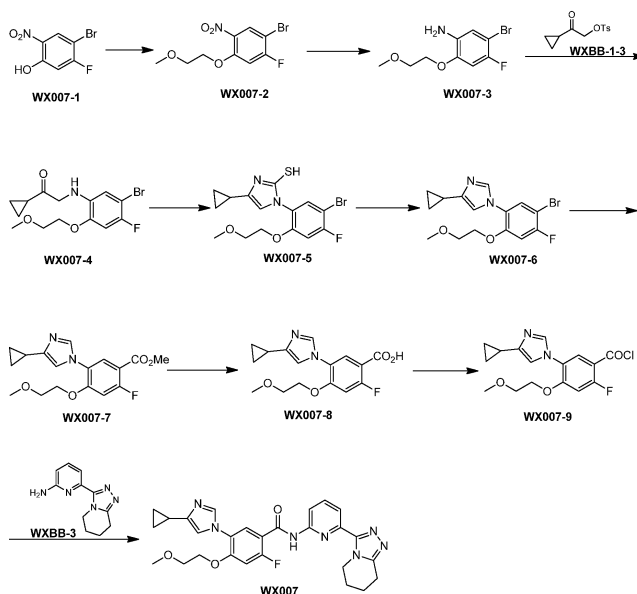
Стадия 9. Синтез соединения WX006.

Добавляли WX006-9 (0,3 г, 627,72 мкмоль, 1,00 экв.), 3-пиридинбороновую кислоту (154,32 мг, 1,26 ммоль, 2,00 экв.), ацетат палладия (14,09 мг, 62,77 мкмоль, 0,10 экв.), н-бутилбис-(1-адамантил)фосфин (22,51 мг, 62,77 мкмоль, 0,10 экв.) и карбонат калия (260,27 мг, 1,88 ммоль, 3,00 экв.) в предварительно высушенный сосуд объемом 10 мл и его три раза заполняли газообразным азотом с последующим добавлением воды (0,5 мл) и диоксана (5 мл). Реакционную систему помещали на масляную баню при 90°C в атмосфере азота и перемешивали в течение 2 ч. Реакционный раствор выпаривали до сухого состояния и очищали с помощью короткой колонки с силикагелем (100-200 меш) с получением WX006. ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 0,59-0,67 (m, 2H), 0,73-0,83 (m, 2H), 1,73 (ddd, J=13,34, 8,38, 4,96 Гц, 1H), 1,86-2,07 (m, 4H), 3,03 (brt, J=6,28 Гц, 2H), 4,44 (brt, J=5,95 Гц, 2H), 6,53 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,21-7,26 (m, 1H), 7,32 (d, J=11,91 Гц, 1H), 7,85 (t, J=8,05 Гц, 1H), 8,05 (d, J=7,72 Гц, 1H), 8,17 (d, J=7,06 Гц, 1H), 8,31 (d, J=8,38 Гц, 1H), 8,46 (d, J=1,76 Гц, 1H), 8,57 (dd, J=4,52, 1,65 Гц, 1H), 8,99 (brd, J=13,89 Гц, 1H).

Пример 007. WX007



Путь синтеза.



Стадия 1. Синтез соединения WX007-2.

Добавляли 2-бром-1-метоксиэтан (20 г, 84,75 ммоль, 1 экв.) и N,N-диметилформамид (150 мл) в предварительно высушенную круглодонную колбу объемом 250 мл с последующим добавлением WX007-1 (14,13 г, 101,70 ммоль, 9,55 мл, 1,2 экв.) и карбоната калия (23,43 г, 169,49 ммоль, 2 экв.). Обеспечивали проведение реакции в системе при 50°C в течение 20 ч. Реакционный раствор выпаривали до сухого состояния и повторно растворяли в этилацетате (100 мл) и воде (100 мл). Органическую фазу и водную фазу разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (2 × 150 мл) и высушивали над безводным сульфатом натрия с последующим фильтрованием посредством отсасывания с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-колонки с силикагелем (EA:PE = от 1:10 до 1:4) с получением WX007-2. ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 3,41 (s, 3H), 3,73-3,82 (m, 2H), 4,14-4,28 (m, 1H), 4,14-4,28 (m, 1H), 6,93 (d, J=9,92 Гц, 1H), 8,10 (d, J=7,28 Гц, 1H).

Стадия 2. Синтез соединения WX007-3.

Добавляли WX007-2 (22,3 г, 75,83 ммоль, 1,00 экв.), порошок Fe (12,71 г, 227,49 ммоль, 3 экв.), аммоний хлорид (4,46 г, 83,41 ммоль, 2,92 мл, 1,10 экв.), воду (130 мл) и этанол (400 мл) в предварительно высушенную грушевидную колбу объемом 1000 мл. Реакционный раствор нагревали с обратным холо-

дильником при 80°C в течение 6 ч. Реакционный раствор пропускали через диатомовую землю с последующим ротационным выпариванием до сухого состояния и растворением в дихлорметане (100 мл) и воде (80 мл). Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2 × 50 мл). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (2 × 100 мл), высушивали, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. WX007-3 получали с помощью флэш-колонки с силикагелем (этилацетат:петролейный эфир = от 1:8 до 1:1). ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 3,41 (s, 3H), 3,71-3,77 (m, 4H), 4,06-4,10 (m, 2H), 6,62 (d, J=9,92 Гц, 1H), 6,80 (d, J=6,84 Гц, 1H).

Стадия 3. Синтез соединения WX007-4.

Добавляли WX007-3 (12,64 г, 47,86 ммоль, 1,00 экв.), WXBB-1-3 (13,39 г, 52,65 ммоль, 1,10 экв.) и толуол (120 мл) в предварительно высушенную реакционную колбу объемом 500 мл. Температуру реакционной смеси повышали до 100°C с последующим добавлением диизопропилэтиламина (12,37 г, 95,72 ммоль, 16,67 мл, 2,00 экв.). Реакцию проводили при 100°C в течение 10 ч. с последующим ротационным выпариванием до сухого состояния и очисткой с помощью колоночной хроматографии (этилацетат:петролейный эфир = от 0 до 1:10) с получением WX007-4. Масса/заряд = 346,1, 348,1 [M+1].

Стадия 4. Синтез соединения WX007-5.

Добавляли WX007-4 (14,85 г, 42,90 ммоль, 1,00 экв.) и ледяную уксусную кислоту (200 мл) в предварительно высушенную круглодонную колбу объемом 500 мл с последующим добавлением тиоцианата калия (8,34 г, 85,79 ммоль, 8,34 мл, 2,00 экв.). Температуру реакционной смеси повышали до 110°C и реакцию осуществляли в течение 3 ч. После завершения реакции реакционный раствор выпаривали путем ротационного выпаривания до сухого состояния при пониженном давлении и остаток повторно растворяли в дихлорметане (60 мл) с последующим добавлением воды (60 мл). Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2 × 40 мл). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (2 × 50 мл) и высушивали над безводным сульфатом натрия с последующим фильтрованием посредством отсасывания, ротационным выпариванием и очисткой с помощью колоночной хроматографии (этилацетат:петролейный эфир = от 1:10 до 1:1) с получением WX007-5. масса/заряд = 387,1, 389,1 [M+1].

Стадия 5. Синтез соединения WX007-6.

Добавляли ледяную уксусную кислоту (100 мл), воду (18 мл) и пероксид водорода (9,39 г, 82,80 ммоль, 7,95 мл, чистота 30%, 3,00 экв.) в предварительно высушенную трехгорлую колбу объемом 250 мл и температуру реакции контролировали на уровне 45°C с помощью внутреннего термометра с последующим добавлением порциями WX007-5 (10,69 г, 27,60 ммоль, 1,00 экв.). Температуру контролировали на уровне ниже 55°C и реакцию проводили при данной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры с последующим добавлением 20 мл насыщенного раствора сульфита натрия. Йодкрахмальная бумага не окрашивалась в синий цвет. После ротационного выпаривания при пониженном давлении остаток растворяли в 100 мл воды и регулировали pH до 10 с помощью гидроксида аммиака с последующим экстрагированием дихлорметаном (2 × 150 мл). Органические фазы объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия с последующим ротационным выпариванием при пониженном давлении с получением WX007-6. Масса/заряд = 355,1, 357,1 [M+1].

Стадия 6. Синтез соединения WX007-7.

Добавляли WX007-6 (7,1 г, 19,99 ммоль, 1,00 экв.) и триэтиламин (4,05 г, 39,98 ммоль, 5,56 мл, 2,00 экв.) в колбу для гидрогенизации объемом 250 мл с последующим добавлением метанола (100 мл) и Pd(dppf)Cl₂ (2,19 г, 3,00 ммоль, 0,15 экв.) и ее три раза заполняли монооксидом углерода и повышали давление до 50 фунт/кв.дюйм. Реакционный сосуд помещали на масляную баню при 70°C (внешняя температура) и перемешивали в течение 10 ч. Реакционный раствор выпаривали путем ротационного выпаривания и выделяли с помощью колоночной хроматографии (этилацетат:петролейный эфир = от 1:10 до 1:1) с получением WX007-7. ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 0,70-0,78 (m, 2H), 0,81-0,89 (m, 2H), 1,81-1,91 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,66-3,73 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,14-4,21 (m, 2H), 6,78 (d, J=11,69 Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,84 (d, J=7,50 Гц, 1H).

Стадия 7. Синтез соединения WX007-8.

Добавляли WX007-7 (0,6 г, 1,79 ммоль, 1,00 экв.), гидроксид лития (128,94 мг, 5,38 ммоль, 3,00 экв.), тетрагидрофуран (12 мл) и воду (12 мл) в предварительно высушенную колбу объемом 100 мл. Прозрачный раствор перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакции реакционный раствор выпаривали путем прямого ротационного выпаривания с помощью водяного насоса с последующим добавлением толуола (2 × 10 мл) с удалением остаточной воды, оставшейся после ротационного выпаривания, с получением WX007-8. Масса/заряд = 321,2 [M+1].

Стадия 8. Синтез соединения WX007-9.

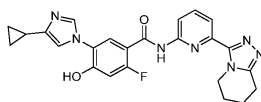
Добавляли WX007-8 (574,83 мг, 1,79 ммоль, 1,00 экв.) в предварительно высушенную круглодонную колбу объемом 100 мл и атмосферу три раза замещали азотом с последующим добавлением дихлорметана (20 мл). Затем к полученному медленно добавляли по каплям оксалилхлорид (455,57 мг, 3,59 ммоль, 314,19 мкл, 2,00 экв.) и N,N-диметилформамид (13,12 мг, 179,46 мкмоль, 13,81 мкл, 0,10 экв.) в атмосфере азота. После завершения добавления по каплям реакцию проводили при 25°C в течение 1 ч с последующим ротационным выпариванием с помощью водяного насоса. Когда объем раствора уменьша-

ли до приблизительно трети его начального объема, добавляли 20 мл безводного дихлорметана. Такие процедуры повторяли три раза с получением раствора WX007-9 в дихлорметане, который применяли непосредственно в следующей реакции. Масса/заряд = 335,2 [M+14].

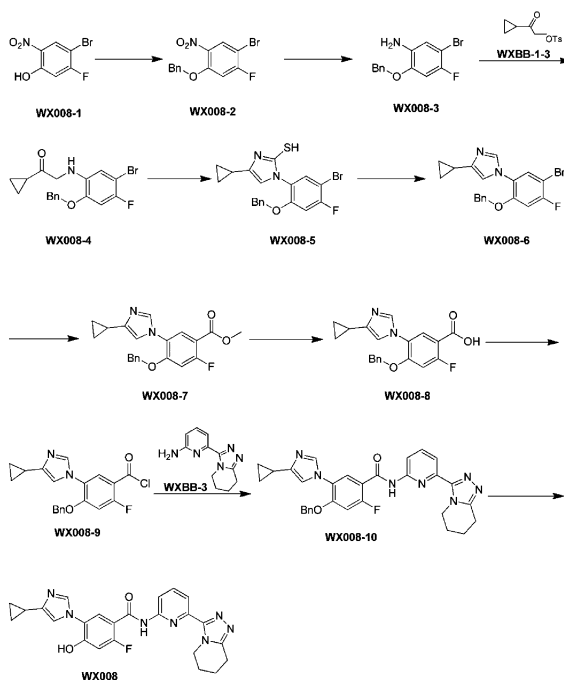
Стадия 9. Синтез соединения WX007.

Круглодонную колбу объемом 100 мл, содержащую WX007-9 (721,80 мг, 2,13 ммоль, 1,05 экв.), три раза заполняли газообразным азотом с последующим добавлением дихлорметана (30 мл) и диизопропиламина (393,39 мг, 3,04 ммоль, 530,17 мкл, 1,5 экв.). К полученному добавляли WXBB-3 (687,43 мг, 2,03 ммоль, 1,00 экв.) в атмосфере азота и обеспечивали проведение реакции в прозрачном растворе при 25°C в течение 10 ч с последующим экстрагированием водой с pH 2 (3 × 30 мл). Затем регулировали pH водной фазы до 10 и ее экстрагировали дихлорметаном (3 × 50 мл). Органические фазы объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия с последующим фильтрованием посредством отсасывания и ротационным выпариванием до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт выделяли с помощью препаративной флэш-хроматографии с получением WX007 (42,7 мг, 82,50 мкмоль, выход 4,07%). ¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ ppm 0,78-0,91 (m, 2H), 1,02-1,10 (m, 2H), 1,98-2,13 (m, 5H), 3,05 (t, J=6,40 Гц, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,77 (dd, J=5,14, 3,39 Гц, 2H), 4,34-4,42 (m, 2H), 4,59 (t, J=5,96 Гц, 2H), 7,32 (d, J=12,42 Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,91 (d, J=7,15 Гц, 1H), 7,99-8,06 (m, 2H), 8,34 (d, J=7,78 Гц, 1H), 8,66 (s, 1H).

Пример 008. WX008



Путь синтеза.



Стадия 1. Синтез соединения WX008-2.

Растворили WX008-1 (28 г, 118,65 ммоль, 1 экв.) в безводном DMF (200 мл) с последующим добавлением K₂CO₃ (32,80 г, 237,29 ммоль, 2 экв.) и BnBr (24,35 г, 142,38 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционный раствор выливали в воду (600 мл) и экстрагировали с помощью EA (300 мл × 2). Органическую фазу промывали водой (300 мл) и насыщенным солевым раствором (300 мл) и высушивали над безводным сульфатом натрия с последующим фильтрованием. Фильтрат выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении. Суспендирование неочищенного продукта проводили с помощью смеси PE/EA = 5/1 (120 мл) при 20°C в течение 0,5 ч с последующим фильтрованием. Осадок на фильтре фильтровали посредством отсасывания до сухого состояния при пониженном давлении с получением WX008-2. ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,20 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,50-7,38 (m, 5H), 6,94 (d, J=9,8 Гц, 1H), 5,25 (s, 2H).

Стадия 2. Синтез соединения WX008-3.

Растворили WX008-2 (26,5 г, 81,26 ммоль, 1 экв.) в MeOH (500 мл) с последующим добавлением порциями NiCl₂·6H₂O (69,53 г, 292,53 ммоль, 3,6 экв.) и добавлением порциями NaBH₄ (15,37 г, 406,26 ммоль, 5 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч с последующим добавлением насыщенного раствора хлорида аммония (500 мл). Реакционный раствор выпаривали путем ротационного

выпаривания с удалением метанола с последующим добавлением EA (500 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Нерастворимое твердое вещество отфильтровывали. Фильтрат разделяли и собирали органическую фазу, и водную фазу экстрагировали с помощью EA (250 мл). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (250 мл) и высушивали над безводным сульфатом натрия с последующим фильтрованием. Фильтрат выпаривали путем ротационного выпаривания до сухого состояния при пониженном давлении с получением WX008-3. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,43 (br s, 5H), 6,87 (br d, J=5,0 Гц, 1H), 6,70 (br d, J=9,5 Гц, 1H), 5,07 (br s, 2H), 3,75 (br s, 2H).

Стадия 3. Синтез соединения WX008-4.

Добавляли WX008-3 (22 г, 63,81 ммоль, 1 экв.) (чистота: 85,59%) в безводный толуол (200 мл), с последующим добавлением WXBB-1-3 (17,04 г, 67,00 ммоль, 1,05 экв.) и DIEA (16,49 г, 127,62 ммоль, 22,23 мл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционный раствор выпаривали путем ротационного выпаривания до сухого состояния с последующим добавлением воды (200 мл) и экстрагированием с помощью EA (200 мл \times 2). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (100 мл) и высушивали над безводным сульфатом натрия с последующим фильтрованием. Фильтрат выпаривали путем ротационного выпаривания до сухого состояния при пониженном давлении. К неочищенному продукту добавляли смесь PE/EA=5/1 (60 мл) и проводили суспендирование при 20°C в течение 0,5 ч с последующим фильтрованием. Осадок на фильтре выпаривали путем ротационного выпаривания до сухого состояния при пониженном давлении с получением WX008-4. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,38-7,23 (m, 5H), 6,58 (d, J=9,8 Гц, 1H), 6,48 (d, J=6,8 Гц, 1H), 5,02 (brd, J=4,8 Гц, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,06 (d, J=5,0 Гц, 2H), 1,98-1,88 (m, 1H), 1,08 (квинт., J=3,8 Гц, 2H), 0,96-0,87 (m, 2H).

Стадия 4. Синтез соединения WX008-5.

Добавляли WX008-4 (15 г, 35,58 ммоль, 1 экв.) (чистота: 89,71%) в AcOH (120 мл) с последующим добавлением KSCN (6,91 г, 71,15 ммоль, 6,91 мл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 110°C в течение 4 ч в атмосфере азота. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду (300 мл) и перемешивали в течение 15 мин при осаждении твердых веществ с последующим фильтрованием. Осадок на фильтре выпаривали путем ротационного выпаривания до сухого состояния при пониженном давлении с получением WX008-5. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, хлороформ-d) δ = 11,56 (brs, 1H), 7,60 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,30-7,21 (m, 5H), 6,79 (d, J=9,8 Гц, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,02 (s, 2H), 1,67-1,58 (m, 1H), 0,84-0,77 (m, 2H), 0,61-0,53 (m, 2H).

Стадия 5. Синтез соединения WX008-6.

Растворяли WX008-5 в смешанном растворе AcOH (150 мл) и H₂O (15 мл) с последующим добавлением по каплям H₂O₂ (12,97 г, 114,42 ммоль, 10,99 мл, чистота 30%, 3,22 экв.) и систему перемешивали при 45°C в течение 0,5 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционный раствор медленно добавляли в раствор сульфата натрия (30 г) в воде (30 мл) с последующим экстрагированием с помощью EA (300 мл \times 2). Органическую фазу промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (300 мл) и высушивали над безводным сульфатом натрия с последующим фильтрованием. Фильтрат выпаривали путем ротационного выпаривания до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (EA/PE = от 0 до 10%, до 20%) с получением WX008-6. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,64 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,48 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,42-7,34 (m, 3H), 7,33-7,29 (m, 2H), 6,94-6,88 (m, 2H), 5,11 (s, 2H), 1,95-1,86 (m, 1H), 0,92-0,86 (m, 2H), 0,83-0,77 (m, 2H).

Стадия 6. Синтез соединения WX008-7.

Растворяли WX008-6 (6 г, 14,56 ммоль, 1 экв.) (чистота 93,95%) в безводном MeOH (100 мл) с последующим добавлением Pd(dppf)Cl₂ (1,07 г, 1,46 ммоль, 0,1 экв.) и Et₃N (2,95 г, 29,11 ммоль, 4,05 мл, 2 экв.). Систему перемешивали при 80°C в течение 4 ч в атмосфере CO (50 фунт/кв.дюйм). Реакционный раствор фильтровали и фильтрат выпаривали путем ротационного выпаривания до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (EA/PE = от 0 до 10%, до 20%, до 40%) с получением WX008-7. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,92 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,67 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,44-7,31 (m, 5H), 6,93 (d, J=0,8 Гц, 1H), 6,87 (d, J=11,8 Гц, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 1,96-1,86 (m, 1H), 0,93-0,86 (m, 2H), 0,84-0,78 (m, 2H).

Стадия 7. Синтез соединения WX008-8.

Растворяли WX008-7 (2,7 г, 7,37 ммоль, 1 экв.) в безводном THF (20 мл) с последующим добавлением раствора LiOH (530 мг, 22,13 ммоль, 3 экв.) в H₂O (10 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционный раствор непосредственно высушивали с получением неочищенного продукта. Суспендирование неочищенного продукта проводили с помощью смеси (DCM: MeOH = 10:1, 44 мл) при 20°C в течение 0,5 ч с последующим фильтрованием. Фильтрат выпаривали путем ротационного выпаривания до сухого состояния при пониженном давлении с получением WX008-8. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 0,59-0,65 (m, 2H), 0,69-0,78 (m, 2H), 1,73-1,83 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 6,99 (d, J=11,80 Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,33 (br dd, J=7,78, 4,77 Гц, 1H), 7,36 (d, J=1,51 Гц, 2H), 7,37 (br s, 2H), 7,57 (d, J=7,78 Гц, 1H), 7,64 (s, 1H).

Стадия 8. Синтез соединения WX008-9.

Добавляли соединение WX008-8 (690 мг, 1,96 ммоль, 1 экв.) в предварительно высушенную круг-

лодонную колбу объемом 50 мл и ее три раза заполняли газообразным азотом с последующим добавлением дихлорметана (50,00 мл). Затем к полученному медленно добавляли по каплям оксалилхлорид (497,12 мг, 3,92 ммоль, 342,84 мкл, 2 экв.) и N,N-диметилформамид (14,31 мг, 195,82 мкмоль, 15,07 мкл, 0,1 экв.) при 25°C в атмосфере азота. После завершения добавления по каплям реакцию проводили при 25°C в течение 1 ч с последующим ротационным выпариванием с помощью водяного насоса. Когда объем раствора уменьшали до приблизительно трети его начального объема, добавляли 50 мл безводного дихлорметана. Такие процедуры повторяли три раза с получением раствора WX008-9 (0,726 г) в дихлорметане, который применяли непосредственно в следующей реакции. MS: масса/заряд = 367 [сложный метиловый эфир M+1].

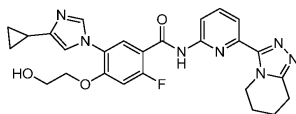
Стадия 9. Синтез соединения WX008-10.

Добавляли дихлорметан (30 мл) в круглодонную колбу, содержащую соединение WX008-9 (0,726 г, 1,96 ммоль, 1 экв.), и в реакционную колбу быстро добавляли по каплям раствор соединения WXBB-3 (442,52 мг, 2,06 ммоль, 1,05 экв.) в дихлорметане (20 мл) с последующим добавлением диизопропилэтиламина (278,34 мг, 2,15 ммоль, 375,13 мкл, 1,1 экв.) в атмосфере азота. Обеспечивали проведение реакции в прозрачном растворе при 25°C в течение 1 ч. Реакционный раствор концентрировали и затем продукт повторно растворяли в дихлорметане (100 мл), регулировали pH до 2-3 с помощью 1 М водного раствора хлористоводородной кислоты. Реакционный раствор тщательно перемешивали и затем обеспечивали его отстаивание для разделения. Водную фазу собирали и регулировали до pH 8-9 с помощью бикарбоната натрия при осаждении твердых веществ с последующим фильтрованием с получением твердых веществ. Твердые вещества растворяли в дихлорметане и высушивали над безводным сульфатом натрия с последующим фильтрованием. Фильтрат концентрировали с получением WX008-10 (0,8 г, 1,30 ммоль, выход 66,17%, чистота 89%). ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,89 (brd, J=14,8 Гц, 1H), 8,28 (d, J=8,2 Гц, 1H), 8,07 (d, J=8,2 Гц, 1H), 8,00 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,82 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,65 (d, J=0,9 Гц, 1H), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,30-7,25 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,84 (d, J=13,5 Гц, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,41 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,02 (t, J=6,4 Гц, 2H), 2,04-1,95 (m, 2H), 1,94-1,88 (m, 2H), 1,83 (brdd, J=4,1, 9,2 Гц, 1H), 0,87-0,79 (m, 2H), 0,76-0,69 (m, 2H).

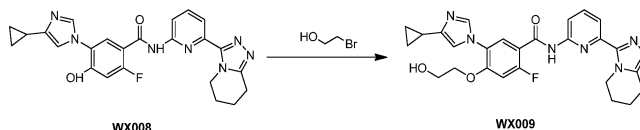
Стадия 10. Синтез соединения WX008.

Растворяли соединение WX008-9 (0,8 г, 1,46 ммоль, 1 экв.) в метаноле (50 мл) с последующим добавлением палладия на угле (0,8 г, чистота 50%). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч в атмосфере водорода (50 фунт/кв.дюйм). Реакционный раствор фильтровали через диатомовую землю. Осадок на фильтре последовательно промывали метанолом (500 мл), дихлорметаном (500 мл), тетрагидрофураном (500 мл) и метанолом (500 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Суспендирование неочищенного продукта проводили с помощью метанола (10 мл) с последующим фильтрованием. Фильтрат концентрировали с получением WX008 (0,15 г, 319,93 мкмоль, выход 21,98%, чистота 98%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 10,66 (s, 1H), 8,16 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,98 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,85 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,69 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,23 (d, J=0,9 Гц, 1H), 6,90 (d, J=11,9 Гц, 1H), 4,47 (t, J=5,8 Гц, 2H), 2,91 (t, J=6,3 Гц, 2H), 1,92 (brd, J=4,6 Гц, 2H), 1,88-1,79 (m, 3H), 0,82-0,75 (m, 2H), 0,71-0,64 (m, 2H).

Пример 009. WX009



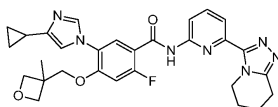
Путь синтеза.



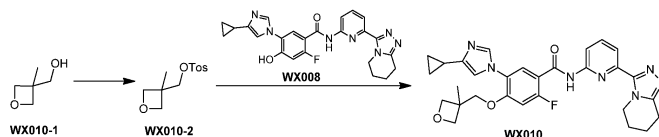
Стадия 1. Синтез соединения WX009.

Добавляли соединение WX008 (200 мг, 435,28 мкмоль, 1 экв.), карбонат калия (120,32 мг, 870,56 мкмоль, 2 экв.), ацетон (50 мл) и 2-бромэтанол (81,59 мг, 652,92 мкмоль, 46,36 мкл, 1,5 экв.) в предварительно высушенный сосуд объемом 40 мл. Реакционный раствор перемешивали при 75°C в течение 16 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с помощью масляного насоса с получением неочищенного твердого вещества. Твердый неочищенный продукт растворяли в N,N-диметилформамиде (8 мл) и затем выделяли и очищали с помощью препаративной флэш-хроматографии (вода (10 mM NH₄HCO₃)-CAN) с получением соединения WX009. ¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ = 8,32 (d, J=8,2 Гц, 1H), 8,02-7,88 (m, 4H), 7,23 (m, 2H), 4,57 (t, J=5,8 Гц, 2H), 4,30-4,22 (m, 2H), 3,90 (t, J=4,4 Гц, 2H), 3,07-2,99 (m, 2H), 2,06 (br d, J=4,2 Гц, 2H), 2,00 (brs, 2H), 1,89 (br s, 1H), 0,87 (br d, J=6,0 Гц, 2H), 0,75 (br s, 2H).

Пример 010. WX010



Путь синтеза.



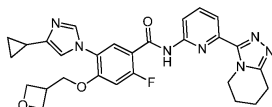
Стадия 1. Синтез соединения WX010-2.

Добавляли соединение WX010-1 (200 мг, 1,96 ммоль, 194,17 мкл, 1 экв.) и дихлорметан (5 мл) в предварительно высушенный реакционный сосуд объемом 40 мл с последующим последовательным добавлением триэтиламина (297,24 мг, 2,94 ммоль, 408,85 мкл, 1,5 экв.), диметиламинопиридина (23,92 мг, 195,83 мкмоль, 0,1 экв.) и *n*-толуолсульфонилхлорида (448,01 мг, 2,35 ммоль, 1,2 экв.). Реакционный раствор перемешивали при 25°C в течение 3 ч. В реакционный раствор добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (10 мл) и его экстрагировали дихлорметаном (10 мл × 3). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью тонкослойной хроматографии на пластине силикагеля (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) с получением WX010-2. ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ = 7,82 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,37 (d, J=7,9 Гц, 2H), 4,44-4,30 (m, 4H), 4,12 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).

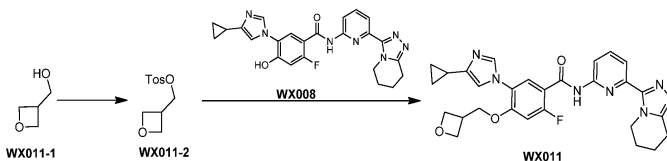
Стадия 2. Синтез соединения WX010.

Последовательно добавляли соединение WX008 (100 мг, 217,64 мкмоль, 1 экв.), карбонат калия (45,12 мг, 326,46 мкмоль, 1,5 экв.), *N,N*-диметилформамид (4 мл) и соединение WX010-2 (66,94 мг, 261,17 мкмоль, 1,2 экв.) в предварительно высушенный реакционный сосуд объемом 40 мл. Реакционный раствор перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционный раствор выделяли и очищали с помощью препаративной флэш-хроматографии (вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN) с получением WX010. ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ = 8,99 (d, J=14,8 Гц, 1H), 8,37 (d, J=8,2 Гц, 1H), 8,17 (d, J=8,2 Гц, 1H), 8,09 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,91 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,63 (d, J=1,3 Гц, 1H), 6,98-6,89 (m, 2H), 4,54-4,49 (m, 2H), 4,48 (s, 4H), 4,23 (s, 2H), 3,11 (t, J=6,4 Гц, 2H), 2,09-2,08 (m, 2H), 2,06-2,00 (m, 2H), 1,99-1,91 (m, 1H), 1,39 (s, 3H), 0,90-0,88 (m, 2H), 0,82-0,79 (m, 2H).

Пример 011. WX011



Путь синтеза.



Стадия 1. Синтез соединения WX011-2

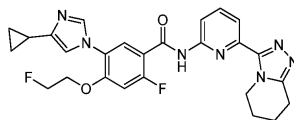
Добавляли соединение WX011-1 (200 мг, 2,27 ммоль, 1 экв.) и дихлорметан (5 мл) в предварительно высушенную реакционную колбу объемом 40 мл с последующим добавлением триэтиламина (344,56 мг, 3,41 ммоль, 473,94 мкл, 1,5 экв.), диметиламинопиридина (27,73 мг, 227,00 мкмоль, 0,1 экв.) и *n*-толуолсульфонилхлорида (519,34 мг, 2,72 ммоль, 1,2 экв.). Реакционный раствор перемешивали при 25°C в течение 16 ч. В реакционный раствор добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (20 мл) и его экстрагировали дихлорметаном (20 мл × 3). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью тонкослойной хроматографии на пластине силикагеля (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) с получением WX011-2. ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ = 7,78 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,34 (d, J=8,0 Гц, 2H), 4,70 (dd, J=7,6, 6,4 Гц, 2H), 4,30 (t, J=6,4 Гц, 2H), 4,23 (d, J=76,8 Гц, 2H), 3,29-3,22 (m, 1H), 2,43 (s, 3H).

Стадия 2. Синтез соединения WX011.

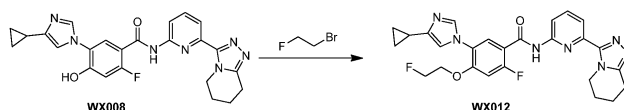
Добавляли соединение WX008 (100 мг, 217,64 мкмоль, 1 экв.) и *N,N*-диметилформамид (4 мл) в предварительно высушенный реакционный сосуд объемом 40 мл с последующим последовательным добавлением карбоната калия (45,12 мг, 326,46 мкмоль, 1,5 экв.), йодида калия (18,06 мг, 108,82 мкмоль, 0,5

экв.) и соединения WX011-2 (63,28 мг, 261,17 мкмоль, 2,32 мкл, 1,2 экв.). Реакционный раствор перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционный раствор фильтровали, разделяли и очищали с помощью препаративной флэш-хроматографии. Реакционный раствор разделяли и очищали с помощью препаративной флэш-хроматографии с получением WX011. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 10,83 (s, 1H), 8,17 (d, J=7,7 Гц, 1H), 8,00 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,87 (dd, J=0,8, 7,6 Гц, 1H), 7,80-7,74 (m, 2H), 7,40 (d, J=12,1 Гц, 1H), 7,24 (d, J=1,3 Гц, 1H), 4,68 (dd, J=6,2, 7,9 Гц, 2H), 4,47 (brt, J=5,7 Гц, 2H), 4,43-4,37 (m, 4H), 3,44-3,36 (m, 1H), 2,92 (t, J=6,3 Гц, 2H), 1,97-1,89 (m, 2H), 1,84 (br dd, J=5,2, 8,5 Гц, 3H), 0,81-0,75 (m, 2H), 0,68-0,63 (m, 2H).

Пример 012. WX012



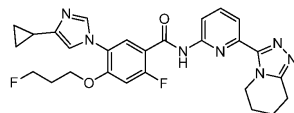
Путь синтеза.



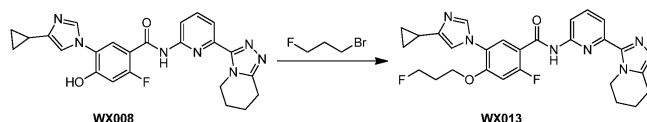
Стадия 1. Синтез соединения WX012.

Последовательно добавляли соединение WX008 (150 мг, 221,99 мкмоль, 1 экв.), карбонат калия (61,36 мг, 443,99 мкмоль, 2 экв.), N,N-диметилформаид (4 мл) и 1-бром-2-фторэтан (56,37 мг, 443,99 мкмоль, 30,91 мкл, 2 экв.) в предварительно высушенную реакционную колбу объемом 40 мл. Реакционный раствор перемешивали при 100°C в течение 5 ч. Реакционный раствор фильтровали через фильтр с получением прозрачного раствора, который выделяли и очищали с помощью препаративной флэш-хроматографии с получением WX012. ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,98 (brd, J=14,8 Гц, 1H), 8,39-8,33 (m, 1H), 8,16 (d, J=8,2 Гц, 1H), 8,08 (dd, J=0,9, 7,7 Гц, 1H), 7,95-7,86 (m, 1H), 7,73 (d, J=1,1 Гц, 1H), 6,99 (d, J=1,1 Гц, 1H), 6,89 (d, J=13,2 Гц, 1H), 4,86-4,81 (m, 1H), 4,75-4,68 (m, 1H), 4,50 (t, J=6,1 Гц, 2H), 4,41-4,37 (m, 1H), 4,36-4,31 (m, 1H), 3,10 (t, J=6,4 Гц, 2H), 2,11-2,03 (m, 2H), 2,02-1,95 (m, 2H), 1,95-1,88 (m, 1H), 0,94-0,87 (m, 2H), 0,87-0,81 (m, 2H).

Пример 013. WX013



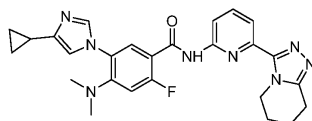
Путь синтеза.



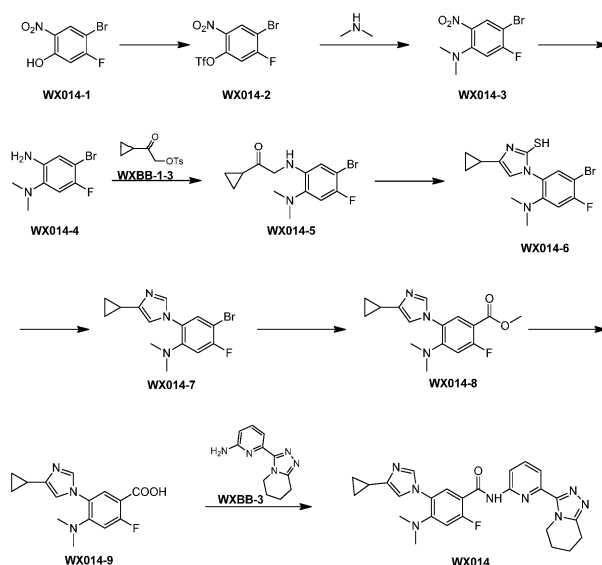
Стадия 1. Синтез соединения WX013.

Последовательно добавляли соединение WX008 (100 мг, 148,00 мкмоль, 1 экв.), карбонат калия (40,91 мг, 295,99 мкмоль, 2 экв.), N,N-диметилформаид (1 мл) и 1-бром-3-фторпропан (41,73 мг, 295,99 мкмоль, 30,91 мкл, 2 экв.) в предварительно высушенную реакционную колбу объемом 40 мл. Реакционный раствор перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Реакционный раствор фильтровали через фильтр с получением прозрачного раствора. Прозрачный раствор выделяли и очищали с помощью препаративной флэш-хроматографии с получением WX013. ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,99 (brd, J=15,2 Гц, 1H), 8,37 (d, J=8,2 Гц, 1H), 8,15 (d, J=8,2 Гц, 1H), 8,08 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,90 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,67 (d, J=0,9 Гц, 1H), 6,96-6,86 (m, 2H), 4,64 (t, J=5,5 Гц, 1H), 4,56-4,47 (m, 3H), 4,25 (t, J=6,1 Гц, 2H), 3,10 (t, J=6,4 Гц, 2H), 2,24 (t, J=5,7 Гц, 1H), 2,18 (t, J=5,7 Гц, 1H), 2,11-2,03 (m, 2H), 2,02-1,95 (m, 2H), 1,94-1,87 (m, 1H), 0,94-0,86 (m, 2H), 0,85-0,79 (m, 2H).

Пример 014. WX014



Путь синтеза.



Стадия 1. Синтез соединения WX014-2.

Растворяли соединение WX014-1 (24 г, 101,70 ммоль, 1 экв.) в безводном дихлорметане (200 мл) с последующим добавлением диметиламинопиридина (0,65 г, 5,32 ммоль, 0,05 экв.) и диизопропилэтиламина (26,29 г, 203,39 ммоль, 35,43 мл, 2 экв.). Систему охлаждали до 0°C с последующим медленным добавлением трифторметансульфонового ангидрида (43,04 г, 152,55 ммоль, 25,17 мл, 1,5 экв.) при 0°C. Затем систему нагревали до 20°C и перемешивали в течение 2 ч. В реакционный раствор добавляли воду (200 мл) при перемешивании. Органическую фазу выпаривали путем ротационного выпаривания до сухого состояния при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир = от 0 до 5%) с получением соединения WX014-2. ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 7,29 (d, J=7,53 Гц, 1H), 8,51 (d, J=6,52 Гц, 1H).

Стадия 2. Синтез соединения WX014-3.

Растворяли соединение WX014-2 (24 г, 65,21 ммоль, 1 экв.) в сухом толуоле (200 мл) и три раза заполняли газообразным азотом с последующим добавлением диметиламина (4,80 г, 58,86 ммоль, 5,39 мл, 0,9 экв., HCl), трет-бутоксид натрия (9,36 г, 97,39 ммоль, 1,49 экв.) и Pd₂(dba)₃ (4,80 г, 5,24 ммоль, 0,08 экв.). Смесь перемешивали при 105°C в течение 12 ч в атмосфере азота. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры с последующим добавлением воды (400 мл) и экстрагированием этилацетатом (200 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (300 мл) и высушивали над безводным сульфатом натрия с последующим фильтрованием. Фильтрат выпаривали путем ротационного выпаривания до сухого состояния при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир = от 0 до 5%) с получением соединения WX014-3. ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 2,91 (s, 6H), 6,75 (d, J=11,04 Гц, 1H), 8,02-8,07 (m, 1H).

Стадия 3. Синтез соединения WX014-4.

Растворяли соединение WX014-3 (9 г, 28,59 ммоль, 1 экв.) (чистота: 83,568%) в уксусной кислоте (80 мл) с последующим добавлением порциями порошка Fe (6,39 г, 114,36 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционный раствор добавляли по каплям в насыщенный раствор NaOH (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (300 мл) и высушивали над безводным сульфатом натрия с последующим фильтрованием. Фильтрат выпаривали путем ротационного выпаривания до сухого состояния при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колонки (этилацетат/петролейный эфир = от 0 до 25%) с получением соединения WX014-4. ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 2,65 (s, 6H), 6,80 (d, J= 10,29 Гц, 1H), 6,86 (d, J=6,78 Гц, 1H).

Стадия 4. Синтез соединения WX014-5.

Растворяли соединение WX014-4 (1,1 г, 3,42 ммоль, 1 экв.) (чистота 72,474%) в безводном толуоле (10 мл) с последующим добавлением соединения WXBB-1-3 (3 г, 11,80 ммоль, 3,45 экв.) и диизопропилэтиламина (928,29 мг, 7,18 ммоль, 1,25 мл, 2,1 экв.). Обеспечивали проведение реакции в смеси при 140°C в течение 0,5 ч в условиях микроволнового излучения. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры с последующим добавлением воды (50 мл) и экстрагированием этилацетатом (50 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали хлоридом натрия (50 мл), и высушивали над безводным сульфатом натрия с последующим фильтрованием. Фильтрат выпаривали путем ротационно-

го выпаривания до сухого состояния при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир = от 0 до 10%) с получением соединения WX014-5. ^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 0,93 (dq, $J=7,47$, 3,70 Гц, 2H), 1,09 (квint., $J=3,83$ Гц, 2H), 1,90-1,99 (m, 1H), 2,56 (s, 6H), 4,07 (d, $J=3,51$ Гц, 2H), 6,49 (d, $J=6,53$ Гц, 1H), 6,73 (d, $J=10,04$ Гц, 1H).

Стадия 5. Синтез соединения WX014-6.

Растворяли соединение WX014-5 (750 мг, 2,38 ммоль, 1 экв.) в уксусной кислоте (8 мл) и три раза заполняли газообразным азотом с последующим добавлением тиоцианата калия (463 мг, 4,76 ммоль, 463,00 мкл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 110°C в течение 4 ч в атмосфере азота. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении, регулировали pH до 8 с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (20 мл \times 3). Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл) и высушивали над безводным сульфатом натрия с последующим фильтрованием. Фильтрат выпаривали путем ротационного выпаривания до сухого состояния при пониженном давлении. Полученное соединение WX014-6 применяли непосредственно в следующей реакции без очистки. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 0,64-0,71 (m, 2H), 0,78-0,89 (m, 2H), 1,67-1,76 (m, 1H), 2,57 (s, 6H), 6,75 (d, $J=1,51$ Гц, 1H), 7,00 (d, $J=11,80$ Гц, 1H), 7,40 (d, $J=7,53$ Гц, 1H), 12,28 (br s, 1H).

Стадия 6. Синтез соединения WX014-7.

Растворяли соединение WX014-6 (500 мг, 1,40 ммоль, 1 экв.) в уксусной кислоте (5 мл) с последующим добавлением воды (1 мл) и пероксида водорода (477 мг, 4,21 ммоль, 404,24 мкл, чистота 30%, 3 экв.). Смесь перемешивали при 45°C в течение 1 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и в него добавляли насыщенный раствор сульфита натрия, пока йодкрахмальная бумага не переставала окрашиваться в синий цвет. Часть растворителя выпаривали и с помощью йодкрахмальной бумаги определяли отсутствие остаточного пероксида водорода. Регулировали pH водного раствора до 8 с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия (20 мл) и его экстрагировали дихлорметаном (20 мл \times 3). Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл) и высушивали над безводным сульфатом натрия с последующим фильтрованием. Фильтрат выпаривали путем ротационного выпаривания до сухого состояния при пониженном давлении. Полученное соединение WX014-7 применяли непосредственно в следующей реакции без очистки. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 0,62-0,71 (m, 2H), 0,77-0,82 (m, 2H), 2,32-2,34 (m, 1H), 2,43 (s, 6H), 7,08 (d, $J=11,29$ Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,56 (d, $J=7,53$ Гц, 1H), 7,69 (s, 1H).

Стадия 7. Синтез соединения WX014-8.

Растворяли соединение WX014-7 (400 мг, 1,09 ммоль, 1 экв.) (чистота 88,522%) в метаноле (4 мл) с последующим добавлением Pd(dppf)Cl₂ (120 мг, 164,00 мкмоль, 0,15 экв.) и триэтиламина (221 мг, 2,18 ммоль, 303,99 мкл, 2 экв.) и введением монооксида углерода (50 фунт/кв.дюйм). Смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Реакционный раствор концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир = от 0 до 30%). Продукт дополнительно очищали с помощью препаративной TLC (этилацетат) с получением соединения WX014-8. ^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 0,77-0,83 (m, 2H), 0,85-0,92 (m, 2H), 1,86-1,95 (m, 1H), 2,61 (s, 6H), 3,89 (s, 3H), 6,63 (d, $J=13,30$ Гц, 1H), 6,86 (d, $J=1,00$ Гц, 1H), 7,54 (d, $J=1,00$ Гц, 1H), 7,73 (d, $J=7,78$ Гц, 1H).

Стадия 8. Синтез соединения WX014-9.

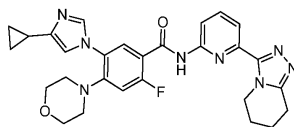
Растворяли соединение WX014-8 (200 мг, 566,13 мкмоль, 1 экв.) (чистота 85,863%) в смеси тетрагидрофурана (1 мл) и воды (1 мл) (объемное соотношение: 1:1) с последующим добавлением гидроксида лития (41 мг, 1,71 ммоль, 3,02 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционный раствор концентрировали с получением соединения WX014-9. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 0,65-0,71 (m, 2H), 0,75-0,81 (m, 2H), 1,79-1,88 (m, 1H), 2,41 (s, 6H), 6,67 (d, $J=12,30$ Гц, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,44 (d, $J=8,03$ Гц, 1H), 7,61 (s, 1H).

Стадия 9. Синтез соединения WX014.

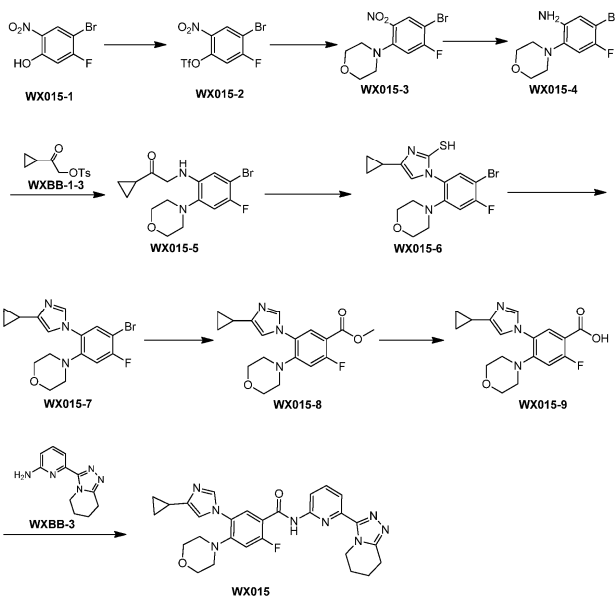
Растворяли соединение WX014-9 (160 мг, 553,05 мкмоль, 1 экв.) в дихлорметане (2 мл) с последующим добавлением N,N-диметилформамида (4 мг, 54,72 мкмоль, 4,21 мкл, 0,1 экв.) и оксалилхлорида (120 мг, 945,43 мкмоль, 82,76 мкл, 1,71 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении до достижения вязкого состояния смеси с последующим добавлением 5 мл безводного дихлорметана. Такие процедуры повторяли три раза с последующим добавлением соединения WXBB-3 (119 мг, 552,84 мкмоль, 1 экв.) и диизопропилэтиламина (72 мг, 557,09 мкмоль, 97,04 мкл, 1,01 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч с последующим добавлением воды (50 мл) и экстрагированием дихлорметаном (20 мл \times 3). Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл) и высушивали над безводным сульфатом натрия с последующим фильтрованием. Фильтрат выпаривали путем ротационного выпаривания до сухого состояния при пониженном давлении. Высушенный неочищенный продукт очищали с помощью препаративной TLC (дихлорметан/метанол = 10/1) и выделяли с помощью препаративной флэш-хроматографии с получением WX014. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 0,69 (br s, 2H), 0,79 (br d, $J=8,03$ Гц, 2H), 1,24 (br s, 1H), 1,80-2,00 (m,

6H), 2,53 (br s, 6H), 4,43-4,51 (m, 2H), 6,97 (br d, $J=13,05$ Гц, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,55 (br d, $J=7,28$ Гц, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,85 (d, $J=7,53$ Гц, 1H), 7,98 (t, $J=7,91$ Гц, 1H), 8,15 (d, $J=8,03$ Гц, 1H), 10,61 (s, 1H).

Пример 015. WX015



Путь синтеза.



Стадия 1. Синтез соединения WX015-2.

Растворяли WX015-1 (24 г, 101,70 ммоль, 1 экв.) в безводном дихлорметане (200 мл) с последующим добавлением DMAP (0,65 г, 5,32 ммоль, 0,05 экв.) и диизопропилэтиламина (26,29 г, 203,39 ммоль, 35,43 мл, 2 экв.). Систему охлаждали до 0°C с последующим медленным добавлением Tf₂O (43,04 г, 152,55 ммоль, 25,17 мл, 1,5 экв.) при 0°C. Затем систему постепенно нагревали до 20°C и перемешивали в течение 2 ч. В реакционный раствор при перемешивании добавляли воду (200 мл) и органическую фазу выпаривали путем ротационного выпаривания до сухого состояния при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с применением от 0 до 5% этилацетата/петролейного эфира с получением продукта WX015-2. ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 7,20 (d, $J=7,28$ Гц, 1H), 8,41 (d, $J=6,53$ Гц, 1H).

Стадия 2. Синтез соединения WX015-3.

Растворяли WX015-2 (13 г, 35,32 ммоль, 1 экв.) в безводном толуоле (130 мл) и добавляли третбутоксид натрия (5,20 г, 54,11 ммоль, 1,53 экв.) и Pd₂(dba)₃ (2,60 г, 2,84 ммоль, 0,08 экв.). Систему перемешивали при 105°C в течение 20 ч в атмосфере азота. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, его добавляли в воду (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл × 2). Органическую фазу последовательно промывали водой (300 мл), насыщенным солевым раствором (300 мл) и высушивали над безводным сульфатом натрия с последующим фильтрованием. Фильтрат выпаривали путем ротационного выпаривания до сухого состояния при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с применением от 0 до 20% этилацетата/петролейного эфира с получением продукта WX015-3. ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 3,04-3,09 (m, 4H), 3,84-3,87 (m, 4H), 6,86 (d, $J=10,04$ Гц, 1H), 8,12 (d, $J=7,03$ Гц, 1H).

Стадия 3. Синтез соединения WX015-4.

Растворяли WX015-3 (8 г, 26,22 ммоль, 1 экв.) в ледяной уксусной кислоте (80 мл) с последующим медленным добавлением порциями порошка Fe (5,86 г, 104,88 ммоль, 4 экв.) при перемешивании. Систему перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционный раствор выпаривали путем ротационного выпаривания до сухого состояния при пониженном давлении с получением неочищенного материала и разбавляли водой (200 мл). Регулировали pH раствора до 8-9 с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия (200 мл) и его экстрагировали дихлорметаном (100 мл × 2). Органическую фазу промывали водой (200 мл) и высушивали над безводным сульфатом натрия с последующим фильтрованием. Фильтрат выпаривали путем ротационного выпаривания до сухого состояния с получением продукта WX015-4.

Стадия 4. Синтез соединения WX015-5.

Растворяли WXBB-1-3 (6,98 г, 27,47 ммоль, 3 экв.) в безводном толуоле (30 мл) с последующим добавлением WX015-4 (3 г, 9,16 ммоль, 1 экв.) (чистота: 83,959%) и диизопропилэтиламина (2,49 г, 19,27

ммоль, 3,36 мл, 2,1 экв.). Систему нагревали до 140°C в условиях микроволнового излучения и перемешивали в течение 1 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры с последующим добавлением воды (50 мл) и экстрагированием этилацетатом (50 мл × 2). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия с последующим фильтрованием. Фильтрат выпаривали путем ротационного выпаривания до сухого состояния при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (от 0 до 12% этилацетата/петролейного эфира) с получением продукта WX015-5.

Стадия 5. Синтез соединения WX015-6.

Растворяли WX015-5 (1,2 г, 2,71 ммоль, 1 экв.) (чистота 80,641%) в ледяной уксусной кислоте (20 мл) с последующим добавлением тиоцианата калия (0,36 г, 3,70 ммоль, 360,00 мкл, 1,37 экв.). Систему перемешивали при 110°C в течение 3 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали дихлорметаном (50 мл × 3). Органические фазы объединяли с последующим добавлением насыщенного раствора бикарбоната натрия (200 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Значение pH органической фазы составляло 7-8, что измеряли с помощью pH-индикаторной бумаги. Органическую фазу выделяли, промывали водой (200 мл) и высушивали над безводным сульфатом магния с последующим фильтрованием. Фильтрат выпаривали путем ротационного выпаривания до сухого состояния при пониженном давлении с получением продукта WX015-6.

Стадия 6. Синтез соединения WX015-7.

Растворяли WX015-6 (1,2 г, 2,62 ммоль, 1 экв.) (чистота 87,114) в смеси ледяной уксусной кислоты (12 мл) и воды (2,5 мл) с последующим добавлением пероксида водорода (0,9 г, 7,94 ммоль, 762,71 мкл, чистота 30%, 3,02 экв.) при перемешивании. Систему перемешивали при 45°C в течение 0,5 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали дихлорметаном (50 мл × 3). Органические фазы объединяли с последующим добавлением насыщенного раствора сульфата натрия (50 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Йодкрахмальная бумага не окрашивалась в синий цвет. Затем в полученное добавляли насыщенный раствор Na₂CO₃ (200 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Значение pH органической фазы составляло 7-8, что измеряли с помощью pH-индикаторной бумаги. Органическую фазу выделяли, промывали водой (200 мл) и высушивали над безводным сульфатом магния с последующим фильтрованием. Фильтрат выпаривали путем ротационного выпаривания до сухого состояния при пониженном давлении с получением продукта WX015-7.

Стадия 7. Синтез соединения WX015-8.

Растворяли WX015-7 (1 г, 1,78 ммоль, 1 экв.) (чистота 65,303%) в метаноле (10 мл) с последующим добавлением Pd(dppf)Cl₂ (0,04 г, 54,67 мкмоль, 0,15 экв.) и триэтиламина (400,00 мг, 3,95 ммоль, 550,21 мкл, 2,22 экв.). Систему перемешивали при 70°C в течение 16 ч в атмосфере CO (50 фунт/кв.дюйм). Реакционный раствор выпаривали путем ротационного выпаривания до сухого состояния при пониженном давлении с получением неочищенного материала, который очищали с помощью колоночной хроматографии с применением от 0 до 40% этилацетата/петролейного эфира с получением продукта WX015-8.

Стадия 8. Синтез соединения WX015-9.

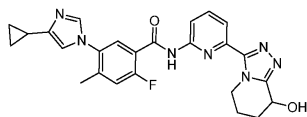
Растворяли WX015-8 (0,6 г, 1,55 ммоль, 1 экв.) (чистота: 89,457%) в безводном тетрагидрофуране (5 мл) с последующим добавлением раствора гидроксида лития (0,112 г, 4,68 ммоль, 3,01 экв.) в воде (5 мл). Систему перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционный раствор выпаривали путем ротационного выпаривания до сухого состояния при пониженном давлении с получением неочищенного материала. К неочищенному продукту добавляли смешанный раствор дихлорметан/метанол = 10/1 (15 мл) и перемешивали в течение 15 мин с последующим фильтрованием. Фильтрат выпаривали путем ротационного выпаривания до сухого состояния при пониженном давлении с получением продукта WX015-9. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 0,66 (br d, J=3,01 Гц, 2H), 0,72-0,84 (m, 2H), 1,77-1,91 (m, 1H), 2,58 (brs, 4H), 3,55 (brs, 4H), 6,74 (d, J=11,80 Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,50 (d, J=7,78 Гц, 1H), 7,72 (s, 1H).

Стадия 9. Синтез соединения WX015.

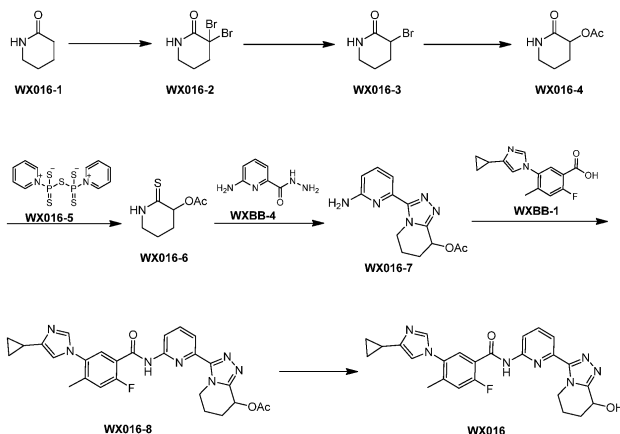
Растворяли WX015-9 (0,1 г, 301,80 мкмоль, 1 экв.) в безводном дихлорметане (2 мл) с последующим добавлением N,N-диметилформамида (5 мг, 68,41 мкмоль, 5,26 мкл, 2,27e-1 экв.) и добавлением оксалилхлорида (0,08 г, 630,29 мкмоль, 55,17 мкл, 2,09 экв.) в атмосфере азота. Систему перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч. Реакционный раствор выпаривали путем ротационного выпаривания до сухого состояния при пониженном давлении до достижения вязкого состояния с последующим добавлением безводного дихлорметана (2 мл). Такие процедуры повторяли три раза с последующим последовательным добавлением безводного дихлорметана (2 мл), WXBB-3 (0,065 г, 301,97 мкмоль, 1,00 экв.) и диизопропилэтиламина (0,08 г, 618,99 мкмоль, 107,82 мкл, 2,05 экв.). Систему перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционный раствор разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (20 мл × 2). Органическую фазу промывали водой (30 мл) и высушивали над безводным сульфатом натрия с последующим фильтрованием. Фильтрат выпаривали путем ротационного выпаривания до сухого состояния при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт выделяли и очищали с помощью препаративной флэш-хроматографии с получением WX015. ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 0,80 (br d, J=3,26 Гц, 2H), 0,91 (br d, J=8,03 Гц, 2H), 1,87-1,94 (m, 1H), 1,96-2,09 (m, 4H), 2,79 (br d,

J=4,02 Гц, 4H), 3,10 (brt, J=6,27 Гц, 2H), 3,73 (br s, 4H), 4,50 (brt, J=6,02 Гц, 2H), 6,81 (d, J=13,80 Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,84-7,96 (m, 1H), 8,05 (dd, J=15,69, 7,91 Гц, 2H), 8,36 (d, J=8,28 Гц, 1H), 9,00 (br d, J=15,56 Гц, 1H).

Пример 016. WX016



Путь синтеза.



Стадия 1. Синтез соединения WX016-2.

Растворяли WX016-1 (20 г, 201,75 ммоль, 1 экв.) в CHCl_3 (200 мл) в предварительно высушенной круглодонной колбе объемом 100 мл. После того, как реакционную систему охлаждали до 0°C , в нее добавляли порциями PCl_5 (84,03 г, 403,51 ммоль, 2 экв.). Обеспечивали проведение реакции в системе при 0°C в течение 30 мин. Затем в систему добавляли ZnCl_2 (1,37 г, 10,09 ммоль, 472,48 мкл, 0,05 экв.) и Br_2 (64,48 г, 403,51 ммоль, 20,80 мл, 2 экв.). Затем температуру реакционной смеси повышали до $0-25^\circ\text{C}$ и реакцию проводили в течение 5 ч. В реакционный раствор медленно добавляли насыщенный раствор сульфита натрия при перемешивании до получения pH 8-9. Органическую фазу собирали после разделения и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (1×200 мл) и высушивали над безводным сульфатом натрия с последующим фильтрованием. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением WX016-2.

Стадия 2. Синтез соединения WX016-3.

Добавляли исходный материал WX016-2 (10 г, 38,92 ммоль, 1 экв.) в предварительно высушенную круглодонную колбу объемом 250 мл с последующим добавлением смеси H_2O (5 мл) и MeOH (45 мл). В систему медленно добавляли PPh_3 (10,21 г, 38,92 ммоль, 1 экв.) при 40°C и перемешивали в течение 3 ч. Растворитель в реакционной системе концентрировали до приблизительно половины его начального объема в вакууме и медленно добавляли воду до исчезновения твердого осадка. Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат экстрагировали дихлорметаном (3×30 мл). Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (2×40 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением WX016-3. ^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1,73-1,87 (m, 2H), 2,13-2,23 (m, 2H), 2,23-2,31 (m, 3H), 3,37-3,49 (m, 2H), 4,51 (t, J=4,39 Гц, 1H), масса/заряд = 178,09 [M+1].

Стадия 3. Синтез соединения WX016-4.

Добавляли WX016-3 (7,2 г, 28,31 ммоль, 1 экв.) в высушенную круглодонную колбу с последующим добавлением ACN (20 мл), KOAc (11,11 г, 113,24 ммоль, 4 экв.) и 18-краун-6 (2,24 г, 8,49 ммоль, 0,3 экв.) при перемешивании и нагревали до температуры возврата флегмы при 85°C в течение 1 ч. Реакционную систему охлаждали до комнатной температуры, регулировали pH до 3-4 с помощью 1 М хлористоводородной кислоты и ее экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл). Органические фазы объединяли, регулировали pH до 8-9 с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия и их экстрагировали дихлорметаном (3×30 мл). Органические фазы промывали насыщенным соевым раствором (2×40 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии ($\text{DCM}:\text{MeOH}$ = от 100:0 до 40:1, до 20:1) с получением WX016. ^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1,79-1,96 (m, 4H), 2,01-2,08 (m, 1H), 2,22-2,32 (m, 2H), 3,25-3,37 (m, 3H), 5,17-5,25 (m, 1H), масса/заряд = 158,1 [M+1].

Стадия 4. Синтез соединения WX016-6.

Добавляли соединение WX016-4 (20,00 г, 127,25 ммоль, 1 экв.) и соединение WX016-5 (14,52 г,

38,18 ммоль, 0,3 экв.) в высушенную круглодонную колбу с последующим добавлением ацетонитрила (250 мл). Реакционную систему нагревали до 60°C и перемешивали в течение 4 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры с последующим ротационным выпариванием до сухого состояния. В реакционную колбу добавляли воду (250 мл) и дихлорметан (250 мл). После того, как органическую фазу и водную фазу разделяли, водную фазу экстрагировали дихлорметаном (200 мл × 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (200 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали путем ротационного выпаривания с высушиванием при пониженном давлении с получением WX016-6. ¹H-ЯМР (1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1,86-1,93 (m, 2H), 1,96-2,07 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 3,28-3,35 (m, 2H), 5,41-5,47 (m, 1H).

Стадия 5. Синтез соединения WX016-7.

Добавляли соединение WX016-6 (12,00 г, 67,29 ммоль, 1 экв.) в высушенную круглодонную колбу с последующим последовательным добавлением соединения WXBB-4 (10,54 г, 69,27 ммоль, 1 экв.) и циклогексанола (200 мл). Воздух в системе заполняли азотом из баллона и процедуры повторяли дважды. Реакционную систему нагревали до 135°C и перемешивали в течение 12 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры с последующим добавлением воды (250 мл) и регулировали его pH до 4-5 с помощью 1 М хлористоводородной кислоты. Водную фазу промывали этилацетатом (200 мл × 3) и регулировали pH полученной водной фазы до 9 с помощью 1 М гидроксида натрия с последующим экстрагированием дихлорметаном (250 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (250 мл) и высушивали над безводным сульфатом натрия с последующим фильтрованием. Фильтрат выпаривали путем ротационного выпаривания до сухого состояния при пониженном давлении (водяной насос, 50°C) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт выделяли и очищали с помощью препаративной HPLC (вода (0,04% NH₃·H₂O + 10 mM NH₄HCO₃)-CAN) с получением соединения WX016-7. ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1,99-2,09 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,14-2,26 (m, 2H), 4,21-4,37 (m, 1H), 4,56 (br s, 2H), 4,75 (dt, J=13,93, 4,83 Гц, 1H), 6,24 (t, J=4,02 Гц, 1H), 6,51-6,58 (m, 1H), 7,51-7,57 (m, 1H), 7,60-7,65 (m, 1H). MS масса/заряд: 274 [M+H]⁺.

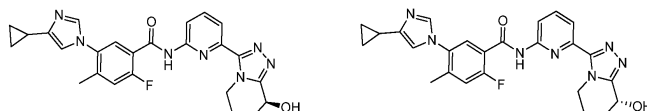
Стадия 6. Синтез соединения WX016-8.

Добавляли соединение WXBB-1 (3,50 г, 13,39 ммоль, 1 экв.) в высушенную круглодонную колбу с последующим добавлением дихлорметана (35 мл). Воздух в системе дважды заполняли азотом из баллона. К полученному добавляли N,N-диметилформамид (0,1 мл, 1,3 ммоль, 0,1 экв.) и оксалилхлорид (2 мл, 22,85 ммоль, 1,7 экв.) в атмосфере азота. Реакционную систему перемешивали при комнатной температуре (20°C) в течение 3 ч, пока реакционный раствор не становился прозрачным. Реакционный раствор концентрировали до 15 мл с последующим добавлением безводного дихлорметана (20 мл) и затем концентрировали до 15 мл. Такие процедуры повторяли три раза. Затем добавляли безводный дихлорметан (20 мл) и воздух в системе дважды заполняли азотом из баллона. К полученному добавляли соединение WX016-7 (3,50 г, 12,03 ммоль, 0,9 экв.) и N,N-диметилформамид (2,4 мл, 13,78 ммоль, 1 экв.) в атмосфере азота. Реакционную систему перемешивали при комнатной температуре (20°C) в течение 1 ч с последующим добавлением воды (50 мл) и затем регулировали pH до 9 с помощью твердого карбоната калия и экстрагировали дихлорметаном (50 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (50 мл) и высушивали над безводным сульфатом натрия с последующим фильтрованием. Фильтрат выпаривали путем ротационного выпаривания до сухого состояния при пониженном давлении с получением WX016-8. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 0,68-0,73 (m, 2H), 0,78-0,83 (m, 2H), 1,81-1,89 (m, 1H), 1,99-2,08 (m, 4H), 2,09 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 4,28-4,36 (m, 1H), 4,71-4,81 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 7,19 (d, J=1,25 Гц, 1H), 7,49 (d, J=11,04 Гц, 1H), 7,64 (d, J=6,53 Гц, 1H), 7,70 (d, J=1,25 Гц, 1H), 7,93 (d, J=7,03 Гц, 1H), 8,04 (t, J=7,91 Гц, 1H), 8,22 (d, J=8,03 Гц, 1H), 11,03 (s, 1H). MS масса/заряд: 516,4 [M+H]⁺.

Стадия 7. Синтез соединения WX016.

В высушенную круглодонную колбу добавляли соединение WX016-8 (3,00 г, 4,23 ммоль, 1 экв.) (чистота 72,65%) и в реакционную колбу добавляли смесь тетрагидрофурана (15 мл) и воды (5 мл) с последующим добавлением моногидрата гидроксида лития (532 мг, 12,68 ммоль, 3 экв.). Реакционную систему перемешивали при комнатной температуре (24°C) в течение 2 ч. В реакционный раствор добавляли воду (50 мл) с последующим экстрагированием дихлорметаном (50 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (50 мл) и высушивали над безводным сульфатом натрия с последующим фильтрованием. Фильтрат выпаривали путем ротационного выпаривания до сухого состояния при пониженном давлении с получением WX016. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 0,68-0,73 (m, 2H), 0,78-0,83 (m, 2H), 1,81-1,89 (m, 1H), 1,99-2,08 (m, 4H), 2,09 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 4,28-4,36 (m, 1H), 4,71-4,81 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 7,19 (d, J=1,25 Гц, 1H), 7,49 (d, J=11,04 Гц, 1H), 7,64 (d, J=6,53 Гц, 1H), 7,70 (d, J=1,25 Гц, 1H), 7,93 (d, J=7,03 Гц, 1H), 8,04 (t, J=7,91 Гц, 1H), 8,22 (d, J=8,03 Гц, 1H), 11,03 (s, 1H). MS масса/заряд: 474,2 [M+H]⁺.

Пример 017. WX017-WX018



Стадия 1. Синтез соединений WX017, WX018.

Соединение WX016 разделяли с помощью SFC (колонка: YMC CHIRAL Amylose-C (250 × 30 мм, 10 мкм): подвижная фаза: [EtOH с 0,1% NH₃H₂O]: В: от 55 до 55%, мин) с получением WX017 и WX018, время удерживания: 0,921 и 1,459 мин соответственно.

Время удерживания WX017 составляет 0,921 мин. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 0,67-0,73 (m, 2H), 0,77-0,84 (m, 2H), 1,82-1,97 (m, 4H), 2,14 (br dd, J=9,16, 5,65 Гц, 1H), 2,25 (s, 3H), 4,20-4,30 (m, 1H), 4,68 (br d, J=13,80 Гц, 1H), 4,90 (br d, J=4,77 Гц, 1H), 5,81 (d, J=5,27 Гц, 1H), 7,19 (d, J=1,25 Гц, 1H), 7,49 (d, J=10,79 Гц, 1H), 7,63 (d, J=6,53 Гц, 1H), 7,70 (d, J=1,25 Гц, 1H), 7,91 (d, J=7,53 Гц, 1H), 8,02 (t, J=7,91 Гц, 1H), 8,20 (d, J=8,28 Гц, 1H), 10,99 (s, 1H). MS масса/заряд: 474,5 [M+H]⁺.

Время удерживания WX018 составляет 1,459 мин. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 0,68-0,73 (m, 2H), 0,77-0,84 (m, 2H), 1,81-1,98 (m, 4H), 2,14 (br dd, J=8,91, 5,40 Гц, 1H), 2,25 (s, 3H), 4,21-4,29 (m, 1H), 4,68 (brd, J=14,31 Гц, 1H), 4,87-4,93 (m, 1H), 5,82 (d, J=5,02 Гц, 1H), 7,19 (d, J=1,00 Гц, 1H), 7,49 (d, J=10,79 Гц, 1H), 7,63 (d, J=6,53 Гц, 1H), 7,70 (d, J=1,00 Гц, 1H), 7,91 (d, J=7,28 Гц, 1H), 8,02 (t, J=7,91 Гц, 1H), 8,20 (d, J=8,03 Гц, 1H), 11,00 (s, 1H). MS масса/заряд: 474,2 [M+H]⁺.

Испытание биологической активности.

Экспериментальный пример 1. Активность фермента.

Реагенты.

Первичный рабочий буферный раствор: 20 mM Hepes (pH 7,5), 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 0,02% Brij35, 0,02 мг/мл BSA, 0,1 mM Na₃VO₄, 2 mM DTT, 1% DMSO.

Обработка соединения.

Тестируемые соединения составляли в виде 10 mM маточного раствора в DMSO, который разбавляли в 3 раза с получением всего 10 концентраций и помещали в 384-луночный планшет (Cyclic Olefin Copolymer LDV Echo®).

Название киназы: ASK1/MAP3K5 (Invitrogen, Карлсбад, Калифорния).

Тип: рекомбинантный полноразмерный белок человека, меченный GST.

Конечная рабочая концентрация фермента: 20 нМ.

Субстрат: основной миелиновый белок, MBP (Active Motif, Карлсбад, Калифорния).

Конечная рабочая концентрация субстрата: 20 мкМ.

Экспериментальные процедуры.

1. Субстрат растворяли в свежеполученном первичном рабочем буферном растворе.
2. В указанный выше раствор субстрата добавляли необходимый фактор кофермента.
3. В раствор субстрата добавляли киназу и осторожно перемешивали.
4. Раствор тестируемого соединения в DMSO добавляли в рабочий раствор киназы и инкубировали при комнатной температуре в течение 20 мин.
5. Реакцию инициировали путем добавления в рабочий раствор ³³P-АТФ (удельная активность 10 мКи/мкл).
6. Инкубировали при комнатной температуре в течение 2 ч.
7. Небольшую порцию реагентов помещали на бумагу ионообменного фильтра Р-81.
8. Фильтровальную бумагу три раза промывали 0,75% фосфатным буфером с вымыванием несвязанного фосфата и затем высушивали.
9. Определяли радиоактивность остатка на фильтровальной бумаге.
10. Показатель активности киназы выражали как отношение активности киназы, оставшейся в тестируемом образце, к активности киназы в среде-носителе (DMSO).
11. Записывали значения IC₅₀ и строили аппроксимацию кривой с помощью Prism (программного обеспечения GraphPad). Экспериментальные результаты показаны в табл.1 и 2.

Таблица 1

Результаты скринингового исследования *in vitro* соединений по настоящему изобретению

№	Соединение	IC ₅₀ (нМ)
1	Пример 001: WX001	1,82
2	Пример 002: WX002	5,6
3	Пример 003: WX003	943
4	Пример 004: WX004	>1000
5	Пример 005: WX005	35,3
6	Пример 006: WX006	19,20
7	Пример 007: WX007	16,60
8	Пример 008: WX008	5,44
9	Пример 010: WX010	7,20
10	Пример 011: WX011	7,61
11	Пример 012: WX012	7,04
12	Пример 013: WX013	7,93
13	Пример 014: WX014	10,70
14	Пример 015: WX015	10,10
15	Пример 016: WX016	4,12
16	Пример 017: WX017	12,50
17	Пример 017: WX018	6,57

Таблица 2

Результаты скринингового исследования *in vitro* соединений по настоящему изобретению

№	Соединение	Значение IC ₅₀
1	Пример 001	A
2	Пример 002	A
3	Пример 003	B
4	Пример 004	B
5	Пример 005	A

Примечание: A < 100 нМ; B > 100 нМ.

Заключение: соединения по настоящему изобретению характеризуются значительным ингибирующим эффектом в отношении ASK1.

Экспериментальный пример 2. Исследование фармакокинетических характеристик.

Экспериментальные способы.

В данном исследовании использовали самцов мышей C57BL/6. Концентрацию лекарственного средства в плазме мышей, которым вводили внутривенно или перорально тестируемое соединение, количественно определяли в различные моменты времени с помощью способа LC/MS/MS соответственно, с целью оценки фармакокинетических характеристик тестируемых лекарственных средств у мышей.

Прозрачный раствор тестируемого соединения вводили мышам C57BL/6 в хвостовую вену (голодание в течение ночи, возраст 7-10 недель) и тестируемое соединение вводили внутрижелудочно мышам C57BL/6 (голодание в течение ночи, возраст 7-10 недель). Отбирали 30 мкл крови из яремной вены или хвостовой вены животных через 0,0833, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 и 24 ч после введения и помещали в пробирку с антикоагулянтом, содержащую EDTA-K₂, с последующим центрифугированием при 4°C в течение 15 мин и собирали плазму. Концентрацию в плазме определяли с помощью LC-MS/MS. Фармакокинетические параметры рассчитывали с помощью линейного логарифмического метода трапеций в соответствии с некомпартментной моделью с применением программного обеспечения для фармакокинетического моделирования WinNonlin™ Version 6.3 (Pharsight, Маунтин-Вью, Калифорния). Результаты экспериментов показаны в табл. 3.

Таблица 3

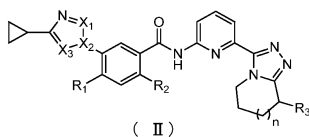
Результаты фармакокинетического испытания

Соединение	Концентрация (нМ·ч)	Биологическая доступность
WX002	408566	156%
WX017	59396	165%
WX018	53367	102%

Заключение эксперимента: соединения по настоящему изобретению характеризуются высокой концентрацией и биологической доступностью у мышей.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное формулой (II), его фармацевтически приемлемая соль или его таутомер



причем по меньшей мере один из X_1 , X_2 и X_3 представляет собой N, а остальные представляют собой CH;

n выбран из 0 или 1;

R_1 выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 или выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} гетероалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила и 5-6-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 R;

R_2 выбран из H, F, Cl, Br, I;

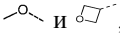
R_3 выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 ;

R выбран из F, Cl, Br, I, OH, NH_2 или выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси и 3-6-членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 R';

R' выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, OH, NH_2 и C_{1-3} алкила;

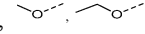
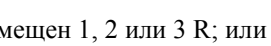
каждый "гетеро" в C_{1-4} гетероалкиле, 5-6-членном гетероариле и 3-6-членном гетероциклоалкиле независимо выбран из группы, состоящей из -NH-, N, -O- и -S-;

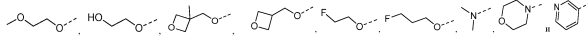
в любом из вышеуказанных случаев число гетероатомов независимо выбрано из 1, 2 или 3.

2. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль или его таутомер по п.1, где R выбран из F, Cl, Br, I, OH, NH_2 или выбран из группы, состоящей из Me, , каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 R'; или


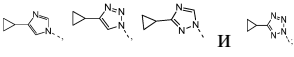


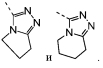
R выбран из F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , Me, .

3. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль или его таутомер по п.1 или 2, где R_1 выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 или выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкиламино, морфолинила и пиридила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 R; или

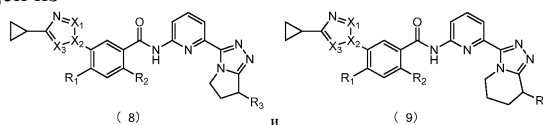
R_1 выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 или выбран из группы, состоящей из Me, , ; каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 R; или

R_1 выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , Me, .

4. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль или его таутомер по п.1 или 2, где фрагмент

 выбран из группы, состоящей из  и  или фрагмент  выбран из группы, состоящей из .

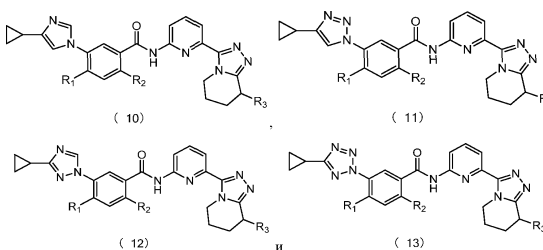
5. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль или его таутомер по любому из пп.1-4, выбранные из группы, состоящей из



где X_1 , X_2 , X_3 , R_2 и R_3 определены в п.1;

R_1 определен в любом из пп.1 или 3.

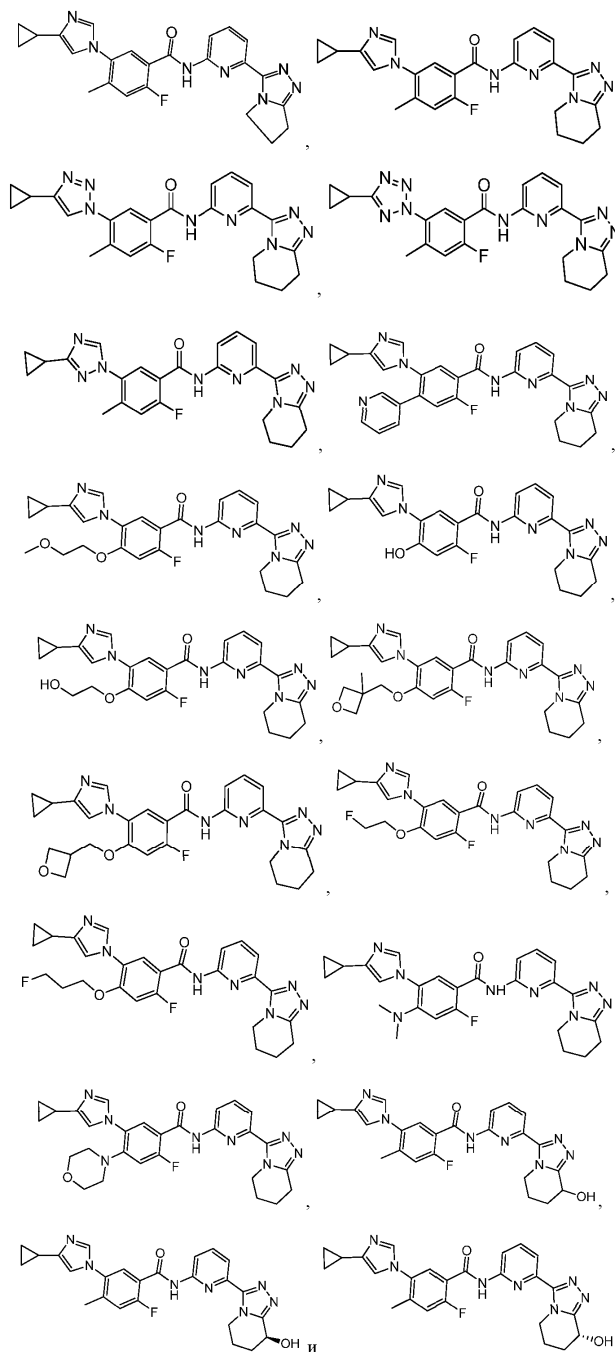
6. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль или его таутомер по п.5, которые выбраны из группы, состоящей из



где R_2 и R_3 определены в п.1;

R_1 определен в любом из пп.1 или 3.

7. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль или его таутомер по любому из пп.1-6, выбранные из группы, состоящей из



8. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-7 в качестве активного ингредиента и фармацевтически приемлемый носитель.

9. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-7 для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для лечения заболеваний, связанных с ASK1.

10. Применение композиции по п.8 для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для лечения заболеваний, связанных с ASK1.

