

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **038819**

(13) **B1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

**(45)** Дата публикации и выдачи патента  
**2021.10.25**

**(21)** Номер заявки  
**201690224**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2014.08.19**

**(51)** Int.Cl. *C07D 207/267* (2006.01) *C07D 413/12* (2006.01)  
*C07D 213/40* (2006.01) *C07D 417/04* (2006.01)  
*C07D 233/58* (2006.01) *C07D 417/06* (2006.01)  
*C07D 239/34* (2006.01) *C07D 417/12* (2006.01)  
*C07D 277/28* (2006.01) *C07D 471/04* (2006.01)  
*C07D 401/04* (2006.01) *C07D 487/04* (2006.01)  
*C07D 401/06* (2006.01) *C07D 491/048* (2006.01)  
*C07D 401/12* (2006.01) *C07D 491/052* (2006.01)  
*C07D 405/12* (2006.01) *C07D 491/20* (2006.01)  
*C07D 409/04* (2006.01) *C07D 495/14* (2006.01)  
*C07D 409/14* (2006.01) *A61K 31/33* (2006.01)  
*C07D 413/04* (2006.01) *A61K 31/14* (2006.01)

**(54) ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ**

**(31)** 61/868,519; 61/945,048

**(32)** 2013.08.21; 2014.02.26

**(33)** US

**(43)** 2016.07.29

**(86)** PCT/US2014/051642

**(87)** WO 2015/026792 2015.02.26

**(71)(73)** Заявитель и патентовладелец:  
**АЛИОС БИОФАРМА, ИНК. (US)**

**(72)** Изобретатель:  
**Ван Гуани, Бейгельман Леонид,  
Труон Ан (US), Наполитано Кармела,  
Андреотти Даниэль (IT), Хэ Хайин  
(CN), Стейн Карин Энн (US)**

**(74)** Представитель:  
**Медведев В.Н., Назина Е.Е. (RU)**

**(56)** WO-A2-2009087379  
WO-A2-2010150281  
WO-A1-2013010380  
PERNI, R.B. ET. AL. "Inhibitors of hepatitis  
C virus NS3-4A protease 2. Warhead SAR and  
optimization", Bioorg. & Med. Chem. Letters, 2004,  
14, 1441-1446, page 1443, Scheme 1, compound 7d  
WO-A1-2003029245  
WO-A2-2003024955  
WO-A1-2013059119  
WO-A1-2013064518  
WO-A1-1999061437  
WO-A1-2014031784

**(57)** В документе раскрыты новые противовирусные соединения, а также фармацевтические композиции, которые включают одно или более противовирусных соединений, и способы их синтеза. Также в документе раскрыты способы облегчения и/или лечения парамиксовирусной инфекции одним или более низкомолекулярными соединениями. Примеры парамиксовирусной инфекции включают инфекцию, вызванную респираторно-синцитиальным вирусом человека.

**B1**

**038819**

**038819 B1**

### **Включение всех приоритетных заявок путем ссылки**

Любые и все заявки, для которых указано, что испрашен зарубежный или местный приоритет, например, в информационном листе заявки или заявлении, поданных с заявкой на данное изобретение, включены в настоящий документ посредством ссылки согласно ст. 1.57 раздела 37 Свода федеральных законов США и правил 4.18 и 20.6.

### **Ссылка на перечень последовательностей**

Заявка на данное изобретение подана с Перечнем в электронном формате. Перечень последовательностей представлен в виде файла под именем ALIOS079.txt, созданного 19 августа 2014 г., размер которого составляет приблизительно 4 КВ. Информация в электронном формате данного перечня последовательностей полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

### **Уровень техники**

Область.

Настоящее изобретение относится к областям химии, биохимии и медицины. Более конкретно, в настоящем документе раскрыты новые противовирусные соединения, а также содержащие их фармацевтические композиции и способы их синтеза. Также в настоящем описании раскрыты способы облегчения и/или лечения парамиксовирусной инфекции с использованием одного или более низкомолекулярных соединений.

Описание.

Респираторно-вирусные инфекции, включая вирусные инфекции верхних и нижних дыхательных путей, являются одной из основных причин гибели миллионов людей во всем мире. Вирусные инфекции верхних дыхательных путей затрагивают нос, пазухи, глотку и/или гортань. Вирусные инфекции нижних дыхательных путей затрагивают дыхательную систему ниже голосовых связок, включая трахею, бронхи первого порядка и легкие. Респираторно-синцитиальный вирус человека (RSV, РСВ) является распространенной причиной инфекций дыхательных путей. До 60% детей в течение первого года жизни инфицируются РСВ. Дети более старшего возраста и взрослые также инфицируются РСВ, причем инфекция часто проявляется как инфекция нижних дыхательных путей с возможными осложнениями в виде бронхолита. РСВ-инфекции могут протекать в особенно тяжелой степени у детей младшего возраста и пожилых пациентов. РСВ представляет собой вирус с единственной смысловой минус-нитью РНК, относимый к семейству Paramyxoviridae, которое включает также вирусы, которые вызывают болезнь Ньюкасла, парагрипп, паротит, корь и чуму собачьих.

### **Краткое описание изобретения**

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

Некоторые варианты реализации, раскрытые в настоящем документе, относятся к способу облегчения и/или лечения парамиксовирусной инфекции, который может включать введение субъекту, страдающему парамиксовирусной инфекцией, эффективного количества одного или более соединений формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, которая включает одно или более соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей. Другие варианты реализации, описанные в настоящем документе, относятся к применению одного или более соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей для изготовления лекарственного средства для облегчения и/или лечения парамиксовирусной инфекции. Дальнейшие варианты реализации, описанные в настоящем документе, относятся к соединениям формулы (I) или их фармацевтически приемлемым солям, которые можно применять для облегчения и/или лечения парамиксовирусной инфекции. Дальнейшие варианты реализации, раскрытые в настоящем документе, относятся к способу облегчения и/или лечения парамиксовирусной инфекции, который может включать приведение клетки, инфицированной парамиксовирусом, в контакт с эффективным количеством одного или более соединений формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, которая включает одно или более соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей. Некоторые варианты реализации, раскрытые в настоящем документе, относятся к способу ингибирования репликации парамиксовируса, который может включать приведение клетки, инфицированной парамиксовирусом, в контакт с эффективным количеством одного или более соединений формулы (I), или их фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтической композиции, которая включает одно или более соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей. Например, парамиксовирусная инфекция может быть вызвана генипавирусом, морбилливирусом, респировирусом, рубулавирусом, пневмовирусом (включая инфекцию, вызванную респираторно-синцитиальным вирусом), метапневмовирусом, вирусом Хендра, вирусом Нипа, вирусом кори, вирусом Сендай, вирусом паротита, вирусом парагриппа человека (ВПГЧ-1, ВПГЧ-2, ВПГЧ-3 и ВПГЧ-4) и/или метапневмовирусом.

Некоторые раскрытые в настоящем документе варианты реализации относятся к способу облегчения и/или лечения парамиксовирусной инфекции, который может включать введение субъекту, страдающему вирусной инфекцией, эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли (например, одного или более соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей), или фармацевтической композиции, которая содержит од-

но или более соединений, описанных в настоящем документе, в комбинации с одним или более агентами, описанными в настоящем документе. Некоторые варианты реализации, раскрытые в настоящем документе, относятся к способу облегчения и/или лечения парамиксовирусной инфекции, который может включать приведение клетки, инфицированной парамиксовирусом, в контакт с эффективным количеством соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли (например, одного или более соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей), или фармацевтической композиции, которая содержит одно или более соединений, описанных в настоящем документе, в комбинации с одним или более описанными в настоящем документе агентами.

#### Краткое описание чертежей

На фигуре показаны примеры соединений согласно настоящему изобретению формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли любого из приведенных соединений.

#### Подробное описание изобретения

Семейство Paramyxoviridae представляет собой семейство однонитевых РНК-вирусов. Некоторые роды семейства paramyxoviridae включают генипавирус, морбилливирус, респиривирус, рубулавирус, пневмовирус и метапневмовирус. Эти вирусы могут передаваться от одного индивидуума другому путем прямого или близкого контакта с зараженными каплями из дыхательных путей или фомитами. Виды генипавируса включают вирус Хендра и вирус Нипа (nipahvirus). Видом морбилливируса является корь. Виды респиривируса включают вирус Сендай и вирусы парагриппа человека 1 и 3; а виды рубулавируса включают вирус паротита и вирусы парагриппа человека 2 и 4. Видом метапневмовируса является метапневмовирус человека.

Респираторно-синцитиальный вирус человека (РСВ), являющийся видом пневмовирусов, может вызывать респираторные инфекции и может быть связан с бронхолитом и пневмонией. Симптомы РСВ-инфекции включают кашель, чихание, насморк, лихорадку, снижение аппетита и хрипы. РСВ является самой распространенной в мире причиной бронхолита и пневмонии у детей до года и может вызывать трахеобронхит у детей более старшего возраста и у взрослых. В США из-за РСВ ежегодно госпитализируют 75000-125000 младенцев. Согласно оценкам, среди взрослых в возрасте более 65 лет на счет РСВ относят 14000 смертей и 177000 случаев госпитализации.

В настоящее время варианты лечения людей, инфицированных РСВ, ограничены. Антибиотики, обычно выписываемые для лечения бактериальных инфекций, и безрецептурные лекарственные средства неэффективны в лечении РСВ. В тяжелых случаях для облегчения таких симптомов, как хрипы, могут прописываться аэрозольные бронходилататоры, такие как альбутерол. Для лечения РСВ одобрены RespiGram® (иммуноглобулин против РСВ для внутривенного введения - RSV-IGIV, MedImmune, одобренный для детей младше 24 месяцев в случае высокого риска), Synagis® (паливизумаб, MedImmune, одобренный для детей младше 24 месяцев в случае высокого риска) и Virzole® (рибавирин в форме аэрозоля, ICN pharmaceuticals).

Симптомы кори включают лихорадку, кашель, насморк, покраснение глаз и множественные высыпания на коже. У некоторых лиц с корью могут развиваться пневмония, инфекции уха и бронхит. Паротит вызывает набухание слюнных желез. Симптомы паротита включают лихорадку, потерю аппетита и вялость. Людей часто иммунизируют против кори и паротита трехкомпонентной вакциной корь-краснуха-паротит (MMR, ККП). Вирус парагриппа человека включает четыре серотипа и может вызывать инфекции верхних и нижних дыхательных путей. Вирус парагриппа человека 1 (ВПГЧ-1) может быть связан с крупом; вирус парагриппа человека 3 (ВПГЧ-3) может быть связан с бронхолитом и пневмонией. Согласно CDC (Центрам по контролю и предотвращению заболеваний), вакцины от вируса парагриппа человека не существует.

#### Определения

Если не определено иначе, все технические и научные термины, используемые в настоящем тексте, имеют значения, соответствующие общему пониманию среднего специалиста в данной области. Все патенты, заявки, публикации заявок и другие публикации, ссылки на которые приведены в данном документе, полностью включены в настоящий документ посредством ссылки, если не указано иное. В случае, если данный документ содержит несколько определений одного термина, принимаются те, которые приведены в данном разделе, если не указано иное.

В настоящем тексте любая группа (группы) "R", такие как, без ограничения, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup> и R<sup>A</sup> представляют собой заместители, которые могут быть присоединены к указанному атому. Группа R может быть замещенной или незамещенной. Если две группы "R" описаны как "взяты вместе", эти группы R и атомы, к которым они присоединены, могут образовывать циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил или гетероцикл. Например, без ограничения, если указано, что R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> в группе NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> "взяты вместе", это означает, что они ковалентно связаны друг с другом с образованием кольца:



Дополнительно, если две группы "R" описаны как "взяты вместе" с атомом (атомами), к которым

они присоединены, с образованием кольца, в качестве альтернативы эти группы R не ограничиваются переменными или заместителями, определенными ранее.

Во всех случаях, когда группа описана как "необязательно замещенная", эта группа может быть незамещенной или содержать один или более указанных заместителей. Аналогично, если группа описана как "незамещенная или замещенная", в случае, если она является замещенной, заместитель (заместители) может быть выбран из одного или более указанных заместителей. Если не указаны никакие заместители, подразумевается, что указанная "необязательно замещенная" или "замещенная" группа может содержать в качестве заместителей одну или более групп, индивидуально и независимо выбранных из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, ацилалкила, гидрокси, алкокси, алкоксиалкила, аминоалкила, аминокислоты, арила, гетероарила гетероциклила, арил(алкила), гетероарил(алкила), гетероциклил(алкил)а, гидроксиалкила, ацила, циано, галогена, тиокарбонила, O-карбамила, N-карбамила, O-тиокарбамила N-тиокарбамила, C-амидо, N-амидо, S-сульфонамидо, N-сульфонамидо, C-карбоксо, O-карбоксо, изоцианато, тиоцианато, изотиоцианато, азидо, нитро, силила, сульфенила, сульфинил, сульфонила, галоалкила, галоалкокси, тригалометансульфонила, тригалометансульфонамидо, амино, содержащей один заместитель аминогруппы и содержащей два заместителя аминогруппы.

В настоящем тексте "C<sub>a</sub>-C<sub>b</sub>", где "a" и "b" являются целыми числами, относится к числу атомов углерода в алкильной, алкенильной или алкинильной группе или к числу атомов углерода в кольце циклоалкильной, циклоалкенильной, арильной, гетероарильной или гетероалициклической группы. То есть, алкил, алкенил, алкинил, кольцо(кольца) циклоалкила, кольцо(кольца) циклоалкенила, кольцо(кольца) арила, кольцо(кольца) гетероарила или кольцо(кольца) гетероалициклила могут содержать от "a" до "b", включительно, атомов углерода. Таким образом, например, группа "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил" относится ко всем алкильным группам, содержащим от 1 до 4 атомов углерода, т.е. CH<sub>3</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)- и (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-. Если "a" и "b" не обозначены для алкильной, алкенильной, алкинильной, циклоалкильной, циклоалкенильной, арильной, гетероарильной или гетероалициклической групп, подразумевается самый широкий диапазон, приведенный в данных определениях.

В настоящем тексте "алкил" относится к линейной или разветвленной углеводородной цепи, которая содержит полностью насыщенную (без двойных или тройных связей) углеводородную группу. Алкильная группа может содержать от 1 до 20 атомов углерода (всегда, когда они встречаются в настоящем документе, численные диапазоны, такие как "от 1 до 20" относятся к каждому целому числу в данном диапазоне; например, "от 1 до 20 атомов углерода" обозначает, что алкильная группа может состоять из 1 атома углерода, 2 атомов углерода, 3 атомов углерода и т.д. до 20 атомов углерода включительно, хотя настоящее определение также охватывает случай появления термина "алкил" без обозначения численного диапазона). Алкильная группа также может представлять собой алкильную группу среднего размера, содержащую от 1 до 10 атомов углерода. Алкильная группа может также представлять собой низший алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода. Алкильная группа соединений может быть обозначена как "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил" или аналогичными обозначениями. Исключительно в качестве примера, "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил" указывает на то, что в алкильной цепи присутствуют от одного до четырех атомов углерода, т.е. алкильная цепь выбрана из метила, этила, пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила и т-бутила. Типичные алкильные группы включают, но никоим образом не ограничиваются следующими: метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, третичный бутил, пентил и гексил. Алкильная группа может быть замещенной или незамещенной.

В настоящем тексте "алкенил" относится к алкильной группе, которая содержит в линейной или разветвленной углеводородной цепи одну или больше двойных связей. Примеры алкенильных групп включают алленил, винилметил и этенил. Алкенильная группа может быть незамещенной или замещенной.

В настоящем тексте "алкинил" относится к алкильной группе, которая содержит в линейной или разветвленной углеводородной цепи одну или больше тройных связей. Примеры алкинилов включают этинил и пропилил. Алкинильная группа может быть незамещенной или замещенной.

В настоящем тексте "циклоалкил" относится к полностью насыщенной (без двойных и тройных связей) моно- или мультициклической системе углеводородных колец. Если система состоит из двух или большего числа колец, кольца могут быть соединены друг с другом путем конденсации. Циклоалкильные группы могут содержать от 3 до 10 атомов в кольце (кольцах) или от 3 до 8 атомов в кольце (кольцах). Циклоалкильная группа может быть незамещенной или замещенной. Типичные циклоалкильные группы включают следующие, но никоим образом не ограничиваются ими: циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил.

В настоящем тексте "циклоалкенил" относится к моно- или мультициклической системе углеводородных колец, которая содержит одну или больше двойных связей по меньшей мере в одном кольце; хотя в тех случаях, когда присутствует больше одной, эти двойные связи не могут образовывать полностью делокализованную по всем кольцам систему пи-электронов (иначе эта группа представляла бы собой "арил", соответствующий определению в настоящем тексте). Циклоалкенильные группы могут содержать от 3 до 10 атомов в кольце (кольцах) или от 3 до 8 атомов в кольце (кольцах). Если система состоит из двух или большего числа колец, кольца могут быть соединены друг с другом путем конденсации.

Циклоалкенильная группа может быть незамещенной или замещенной.

В настоящем тексте "арил" относится к карбоциклической (все углероды) моноциклической или мультициклической ароматической системе колец (включая конденсированные системы колец, в которых два карбоциклических кольца имеют общую химическую связь), имеющей полностью делокализованную по всем кольцам систему  $\pi$ -электронов. Число атомов углерода в арильной группе может быть различным. Например, арильная группа может представлять собой  $C_6$ - $C_{14}$ -арильную группу,  $C_6$ - $C_{10}$ -арильную группу или  $C_6$ -арильную группу. Примеры арильных групп включают следующие, но не ограничиваются ими: бензол, нафталин и азулен. Арильная группа может быть замещенной или незамещенной.

В настоящем тексте "гетероарил" относится к моноциклической или мультициклической ароматической системе колец (системе колец с полностью делокализованной системой  $\pi$ -электронов), которые содержат один, два, три или три или больше гетероатомов, т.е. элементов, отличных от углерода, включая азот, кислород и серу, но не ограничиваясь ими. Количество атомов в кольце (кольцах) гетероарильной группы может быть различным. Например, гетероарильная группа может содержать от 4 до 14 атомов в кольце (кольцах), от 5 до 10 атомов в кольце (кольцах) или от 5 до 6 атомов в кольце (кольцах). Кроме того, термин "гетероарил" включает конденсированные системы, в которых по меньшей мере два кольца, такие как по меньшей мере одно арильное кольцо или по меньшей мере два гетероарильных кольца имеют по меньшей мере одну общую химическую связь. Примеры гетероарильных колец включают следующие, но не ограничиваются ими: описанные в настоящем документе и следующие: фуран, фуразан, тиофен, бензотиофен, фталазин, пиррол, оксазол, бензоксазол, 1,2,3-оксадиазол, 1,2,4-оксадиазол, тиазол, 1,2,3-тиадиазол, 1,2,4-тиадиазол, бензотиазол, имидазол, бензимидазол, индол, индазол, пиразол, бензопиразол, изоксазол, бензоизоксазол, изотиазол, триазол, бензотриазол, тиадиазол, тетразол, пиридин, пиридазин, пиримидин, пиразин, пурин, птеридин, хинолин, изохинолин, хиназолин, хиноксалин, циннолин и триазин. Гетероарильная группа может быть замещенной или незамещенной.

В настоящем тексте "гетероциклил" или "гетероалициклил" относится к 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10- и до 18-членной моноциклической, бициклической и трициклической системе колец, в которой атомы углерода вместе с 1-5 гетероатомами образуют указанную систему колец. Гетероцикл может необязательно содержать одну или больше ненасыщенных связей, расположенных, однако, при условии, что не возникает полностью делокализованная по всем кольцам система  $\pi$ -электронов. Гетероатом(ы) представляет собой элемент, отличный от углерода, включая следующие, но не ограничиваясь ими: кислород, сера и азот. Гетероцикл может дополнительно содержать одну или больше карбонильных или тиокарбонильных функциональных групп, благодаря чему данное определение включает оксосистемы и тиосистемы, такие как лактамы, лактоны, циклические имиды, циклические тиоимиды и циклические карбаматы. Если система состоит из двух или большего числа колец кольца могут быть соединены друг с другом путем конденсации. Дополнительно, любые азоты в гетероциклиле могут быть кватернизированы. Гетероциклическая или гетероалициклическая группа может быть незамещенной или замещенной. Примеры таких "гетероциклических" или "гетероалициклических" групп включают следующие, но не ограничиваются описанными в настоящем документе и представляющими собой следующие: 1,3-диоксин, 1,3-диоксан, 1,4-диоксан, 1,2-диоксолан, 1,3-диоксолан, 1,4-диоксолан, 1,3-оксатиан, 1,4-оксатиин, 1,3-оксатиолан, 1,3-дитиол, 1,3-дитиолан, 1,4-оксатиан, тетрагидро-1,4-тиазин, 1,3-тиазинан, 2Н-1,2-оксазин, малеимид, сукцинимид, барбитуровая кислота, тиобарбитуровая кислота, диоксопиперазин, гидантоин, дигидроурацил, триоксан, гексагидро-1,3,5-триазин, имидазолин, имидазолидин, изоксазолин, изоксазолидин, оксазолин, оксазолидин, оксазолидинон, тиазолин, тиазолидин, морфолин, оксиран, пиперидин N-оксид, пиперидин, пиперазин, пирролидин, пирролидинон, пирролидион, 4-пиперидон, пиразолин, пиразолидин, 2-оксопирролидин, тетрагидропиран, 4Н-пиран, тетрагидротиопиран, тиаморфолин, тиаморфолин сульфоксид, тиаморфолинсульфон и их бензоконденсированные аналоги (например, бензимидазолидинон, тетрагидрохинолин и 3,4-метилendioксифенил).

В настоящем тексте "аралкил" и "арил(алкил)" относится к арильной группе, связанной в качестве заместителя через группу низшего алкилена. Низший алкилен и арильная группа аралкила могут быть замещенными или незамещенными. Примеры включают бензил, 2-фенилалкил, 3-фенилалкил и нафтилалкил, но не ограничиваются ими.

В настоящем тексте "гетероаралкил" и "гетероарил(алкил)" относятся к гетероарильной группе, связанной в качестве заместителя через группу низшего алкилена. Низший алкилен и арильная группа аралкила могут быть замещенными или незамещенными. Примеры включают следующие, но не ограничиваются ими: 2-тиенилалкил, 3-тиенилалкил, фурилалкил, тиенилалкил, пирролилалкил, пиридилалкил, изоксазолилалкил, имидазолилалкил и их бензоконденсированные аналоги.

"Гетероалициклил(алкил)" и "гетероциклил(алкил)" относятся к гетероциклической или гетероалициклической группе, связанной в качестве заместителя через группу низшего алкилена. Низший алкилен и гетероциклил гетероалициклил(алкила) могут быть замещенными или незамещенными. Примеры включают следующие, но не ограничиваются ими: тетрагидро-2Н-пиран-4-ил(метил), пиперидин-4-ил(этил), пиперидин-4-ил(пропил), тетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил(метил) и 1,3-тиазинан-4-ил(метил).

"Группы низших алкиленов" (низшие алкиленовые группы) представляют собой связывающие группы с линейными цепями  $-CH_2-$ , образующие связи, соединяющие фрагменты молекул через концевые атомы углерода. Примеры включают следующие, но не ограничиваются ими: метилен ( $-CH_2-$ ), этилен ( $-CH_2CH_2-$ ), пропилен ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) и бутилен ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ). Группа низшего алкилена может быть замещена путем замены одного или большего числа атомов водорода группы низшего алкилена заместителем или заместителями, перечисленными в определении "замещенного".

В настоящем тексте "алкокси" относится к формуле  $-OR$ , где R представляет собой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил(алкил), арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил), определенные в настоящем документе. Неограничивающий список вариантов алкокси включает метокси, этокси, н-пропокси, 1-метилэтокси (изопропокси), н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, фенокси и бензокси. Алкокси может быть замещенным или незамещенным.

В настоящем тексте "ацил" относится к водороду, алкилу, алкенилу, алкинилу, циклоалкилу, циклоалкенилу, арилу, гетероарилу гетероциклилу, циклоалкил(алкилу), арил(алкилу), гетероарил(алкилу) или гетероциклил(алкилу), связанных в качестве заместителей через карбонильную группу. Примеры включают формил, ацетил, пропаноил, бензоил и акрил. Ацил может быть замещенным или незамещенным.

В настоящем тексте "ацилалкил" относится к ацилу, связанному в качестве заместителя через группу низшего алкилена. Примеры включают арил- $C(=O)-(CH_2)_n-$  и гетероарил- $C(=O)-(CH_2)_n-$ , где n представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 6.

В настоящем тексте "алкоксиалкил" относится к алкоксигруппе, связанной в качестве заместителя через группу низшего алкилена. Примеры включают  $C_1-C_4$ -алкил- $O-(CH_2)_n-$ , где n представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 6.

В настоящем тексте "аминоалкил" относится к необязательно замещенной аминогруппе, связанной в качестве заместителя через группу низшего алкилена. Примеры включают  $H_2N(CH_2)_n-$ , где n представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 6.

В настоящем тексте "гидроксиалкил" относится к алкилу, в котором один или больше атомов водорода заменены гидроксигруппой. Примеры гидроксиалкильных групп включают следующие, но не ограничены ими: 2-гидроксиэтил, 3-гидроксипропил, 2-гидроксипропил и 2,2-дигидроксиэтил. Гидроксиалкил может быть замещенным или незамещенным.

В настоящем тексте "галоалкил" относится к алкилу, в котором один или больше атомов водорода заменены галогеном (например, моногалоалкил, дигалоалкил и тригалоалкил). Такие группы включают перечисленные ниже, но не ограничиваются ими: хлорметил, фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорфторалкил, хлордифторалкил и 2-фторизобутил. Галоалкил может быть замещенным или незамещенным.

В настоящем тексте "галоалкокси" относится к алкокси, в котором один или больше атомов водорода заменены галогеном (например, моногалоалкокси, дигалоалкокси и тригалоалкокси). Такие группы включают перечисленные ниже, но не ограничиваются ими: хлорметокси, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, хлорфторалкил, хлордифторалкокси и 2-фторизобутокси. Галоалкокси может быть замещенным или незамещенным.

"Сульфенил" относится к группе  $-SR$ , в которой R может представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил(алкил), арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил). Сульфенил может быть замещенным или незамещенным.

"Сульфинил" относится к группе  $-S(=O)-R$ , в которой R могут быть такими же, как R, определенные для сульфенила. Сульфинил может быть замещенным или незамещенным.

"Сульфони́л" относится к группе  $SO_2R$ , в которой R могут быть такими же, как R, определенные для сульфенила. Сульфони́л может быть замещенным или незамещенным.

Группа "О-карбоксии" относится к группе  $RC(=O)O-$ , в которой R может представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил(алкил), арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил), соответствующие определению в настоящем тексте. О-карбоксии может быть замещенным или незамещенным.

Термины "сложный эфир" и "С-карбоксии" относятся к  $-C(=O)OR$ , в котором R могут быть такими же, как R, определенные для О-карбоксии. Сложный эфир и С-карбоксии может быть замещенными или незамещенными.

Группа "тиокарбонил" относится к группе  $-C(=S)R$ , в которой R могут быть такими же, как R, определенные для О-карбоксии. Тиокарбонил может быть замещенным или незамещенным.

"Тригалометансульфони́л" относится к группе  $X_3CSO_2-$ , где каждый X представляет собой галоген.

"Тригалометансульфонами́до" относится к группе  $X_3CS(O)_2N(R^A)-$ , в которой каждый X представляет собой галоген и  $R^A$  представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил(алкил), арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил).

Термин "амино" в настоящем документе относится к группе  $-NH_2$ .

В настоящем тексте термин "гидрокси" относится к группе  $-OH$ .

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

Термин "азидо" в настоящем документе относится к группе  $-N_3$ .

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

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

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

Группа "карбонил" относится к группе  $C=O$ .

Группа "S-сульфонамидо" относится к группе  $-SO_2N(R^A R^B)$ , в которой  $R^A$  и  $R^B$  могут независимо представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил(алкил), арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил). S-сульфонамидо может быть замещенным или незамещенным.

Группа "N-сульфонамидо" относится к группе  $RSO_2N(R^A)-$ , в которой R и  $R^A$  могут независимо представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил(алкил), арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил). N-сульфонамидо может быть замещенным или незамещенным.

Группа "O-карбамил" относится к группе  $-OC(=O)N(R^A R^B)$ , в которой  $R^A$  и  $R^B$  могут независимо представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил(алкил), арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил). O-карбамил может быть замещенным или незамещенным.

Группа "N-карбамил" относится к группе  $ROC(=O)N(R^A)-$ , в которой R и  $R^A$  могут независимо представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил(алкил), арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил). N-карбамил может быть замещенным или незамещенным.

Группа "O-тиокарбамил" относится к группе  $-OC(=S)N(R^A R^B)$ , в которой  $R^A$  и  $R^B$  могут независимо представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил(алкил), арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил). O-тиокарбамил может быть замещенным или незамещенным.

Группа "N-тиокарбамил" относится к группе  $ROC(=S)N(R^A)-$ , в которой R и  $R^A$  могут независимо представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил(алкил), арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил). N-тиокарбамил может быть замещенным или незамещенным.

Группа "C-амидо" относится к группе  $-C(=O)N(R^A R^B)$ , в которой  $R^A$  и  $R^B$  могут независимо представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил(алкил), арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил). C-амидо может быть замещенным или незамещенным.

Группа "N-амидо" относится к группе  $RC(=O)N(R^A)-$ , в которой R и  $R^A$  могут независимо представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил(алкил), арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил). N-амидо может быть замещенным или незамещенным.

Группа "мочевина" относится к группе  $N(R)-C(=O)-NR^A R^B$ , в которой R может представлять собой водород или алкил, и  $R^A$  и  $R^B$  могут независимо представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил(алкил), арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил). Мочевина может быть замещенным или незамещенным.

Термин "атом галогена" или "галоген" в настоящем тексте обозначает любой из радиостабильных элементов 7 группы Периодической таблицы элементов, такой как фтор, хлор, бром и йод.

В настоящем тексте  $\text{-----}$  обозначает одинарную или двойную связь, если не указано иное.

Термин "интерферон" в настоящем документе употребляется в обычном для среднего специалиста в данной области понимании. Специалистам в данной области известно несколько типов интерферонов, такие как интерфероны 1 типа, интерфероны 2 типа и интерфероны 3 типа. Неограничивающий перечень примеров включает: альфа-интерфероны, бета-интерфероны, дельта-интерфероны, гамма-интерфероны, лямбда-интерфероны, омега-интерфероны, тау-интерфероны, х-интерфероны, консенсусные интерфероны и асиало-интерфероны. Интерфероны могут быть пегилированными. Примеры интерферонов 1 типа включают интерферон альфа 1A, интерферон альфа 1B, интерферон альфа 2A, интерферон альфа 2B, пегилированный интерферон альфа 2a (PEGASYS, Roche), рекомбинантный интерферон альфа 2a (ROFERON, Roche), ингаляционный интерферон альфа 2b (AERX, Agadigm), пегилированный интерферон альфа 2b (ALBUFERON, Human Genome Sciences/Novartis, PEGINTRON, Schering), рекомбинантный интерферон альфа 2b (INTRON A, Schering), пегилированный интерферон альфа 2b (PEG-INTRON, Schering, VIR<sup>A</sup>FERONPEG, Schering), интерферон бета-1a (REBIF, Serono, Inc. и Pfizer), consensus интерферон альфа (INFERGEN, Valeant Pharmaceutical). Примеры интерферонов 2 типа включают интерферон гамма 1, интерферон гамма 2 и пегилированный интерферон гамма; и примеры интерферонов 3 типа включают интерферон лямбда 1, интерферон лямбда 2 и интерферон лямбда 3.

В тех случаях, когда не указаны количества заместителей (например, галоалкил), могут присутствовать один или больше заместителей. Например, "галоалкил" может включать один или больше одинаковых или разных галогенов. В качестве другого примера, "C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксифенил" может включать один или больше одинаковых или различных алкоксигрупп, содержащих один, два или три атома.

В настоящем тексте аббревиатуры, обозначающие какие-либо защитные группы, аминокислоты и другие соединения, если не указано иное, соответствуют их обычному применению, принятому аббревиатурами или указанием комиссии по биохимической номенклатуре IUPAC-IUB (см., Biochem. 11:942-944 (1972)).

В настоящем тексте термин "аминокислота" относится к любой аминокислоте (как к стандартным, так и к нестандартным аминокислотам), включая следующие, но не ограничиваясь ими: α-аминокислоты, β-аминокислоты, γ-аминокислоты и δ-аминокислоты. Примеры подходящих аминокислот включают следующие, но не ограничиваются ими: аланин, аспарагин, аспарагиновая кислота, цистеин, глутаминовая кислота, глутамин, глицин, пролин, серин, тирозин, аргинин, гистидин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, фенилаланин, треонин, триптофан и валин. Дополнительные примеры подходящих аминокислот включают следующие, но не ограничиваются ими: орнитин, гипузин, 2-аминоизомасляную кислоту, дегидроаланин, гамма-аминомасляную кислоту, цитруллин, бета-аланин, альфа-этил-глицин, алифа-пропилглицин и норлейцин. В настоящем тексте "аминокислота" также включает аминокислоты, в которых группа карбоновой кислоты основной цели превращена в сложноэфирную группу.

Термины "защитная группа" и "защитные группы" в настоящем документе относятся к любому атому или группе атомов, которые присоединяют к молекуле для предотвращения нежелательных химических реакций с участием присутствующих групп. Примеры защитных групп описаны в источниках T.W. Greene и P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3. Ed. John Wiley & Sons, 1999, и in J.F.W. McOmie, *Protective Groups in Organic Chemistry* Plenum Press, 1973, оба из которых включены в настоящий документ путем ссылки с ограниченной целью раскрытия подходящих защитных групп. Защитная группа может быть выбрана таким образом, чтобы она была стабильна к определенным условиям реакции и могла быть легко удалена на удобной стадии с использованием известных в данной области методов. Неограничивающий перечень защитных групп включает бензил, замещенный бензил, алкилкарбонилы и алкоксикарбонилы (например, т-бутоксикарбонил (BOC), ацетил или изобутирил), арилалкилкарбонилы и арилалкоксикарбонилы (например, бензилоксикарбонил); замещенный метиловый эфир (например, метоксиметиловый эфир), замещенный этиловый эфир; замещенный бензиловый эфир; тетрагидропираниловый эфир; силилы (например, триметилсилил, триэтилсилил, триизопропилсилил, т-бутилдиметилсилил, три-изопропилсилилоксиметил, [2-(триметилсилил) этокси]метил или т-бутилдифенилсилил); сложные эфиры (например, сложные бензоатные эфиры), карбонаты (например, метоксиметилкарбонат), сульфонаты (например, тозилат или мезилат), ациклические кетали (например, диметилацеталь), циклические кетали (например, 1,3-диоксан, 1,3-диоксоланы и описанные в настоящем документе), ациклический ацеталь, циклический ацеталь, (например, описанные в настоящем документе), ациклический гемиацеталь; циклический гемиацеталь; циклические дитиокетали (например, 1,3-дитиан или 1,3-дитиолан) или сложные эфиры (например, описанные в настоящем документе) и триарилметильные группы (например, тритил, монометокситритил (MMTr), 4,4'-диметокситритил (DMTr), 4,4',4"-триметокситритил (TMTr) и описанные в настоящем документе).

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к соли соединения, которая не вызывает значительного раздражения в организме, куда ее вводят, и не ухудшает биологическую активность и свойства соединения. В некоторых вариантах реализации соль представляет собой соль присоединения кислоты данного соединения. Фармацевтические соли могут быть получены путем осуществления реакции соединения с неорганическими кислотами, такими как галогенводородная кислота (например, хлороводородная кислота или бромоводородная кислота), серная кислота, азотная кислота и фосфорная кислоты. Фармацевтические соли также могут быть получены путем осуществления реакции соединения с органической кислотой, такой как алифатическая или ароматическая карбоновая или сульфоновая кислота, например муравьиная, уксусная, янтарная, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, никотиновая, метансульфоновая, этансульфоновая, п-толуолсульфоновая, салициловая или нафталинсульфоновая кислоты.

Фармацевтические соли также могут быть получены путем осуществления реакции соединения с основанием с получением соли, такой как аммонийная соль, соль щелочного металла, такая как натриевая или калиевая соль, соль щелочно-земельного металла, такая как кальциевая или магниевая соль, соль органических оснований, таких как дициклогексиламин, N-метил-D-глюкамин, трис-(гидроксиметил)-метиламин, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкиламин, циклогексиламин, триэтаноламин, этилендиамин, и соли с аминокислотами, такие как аргинин и лизин.

Термины и фразы, используемые в данном документе, и их варианты, особенно в предлагающейся формуле изобретения, если явно не указано иное, следует понимать как открытые, в отличие от ограничивающих. В качестве примеров указанного выше термин "включая" следует понимать как "включая, без ограничения" и т.п.; термин "содержащий" в настоящем документе является синонимом терминов



"включающий", "имеющий в составе" или "характеризующийся" и является инклюзивным или открытым и не исключает дополнительных не указанных элементов или этапов способов; термин "имеющий" следует понимать как "имеющий по меньшей мере", термин "включает" следует понимать как "включает, но не ограничивается", термин "пример" применяется для демонстрации конкретных примеров обсуждаемого предмета, их неисчерпывающего и неограничивающего списка; и применение таких терминов, как "предпочтительно", "предпочтительный", "желательный" или "желательно", и слов, имеющих аналогичное значение не следует понимать как подразумевающее, что какие-либо признаки имеют критическое значение, существенны или хотя бы нужны для структуры или функции, но, напротив, предназначены просто для обозначения альтернативных или дополнительных признаков, которые могут применяться или не применяться в конкретном варианте реализации. Дополнительно, согласно настоящему изобретению термин "содержащий" следует понимать как синоним фраз "имеющий по меньшей мере" или "включающий по меньшей мере". При употреблении применительно к способу "включающий" обозначает, что способ включает по меньшей мере указанные этапы, но может включать и дополнительные этапы. При применении применительно к соединению, композиции или устройству термин "включающий" (содержащий) обозначает, что эти соединения, композиции или устройство включают по меньшей мере указанные признаки или компоненты, но могут также включать дополнительные признаки или компоненты. Аналогично, группу объектов, связанных союзом "и" не следует понимать в том смысле, что необходимо присутствие всех и каждого из этих объектов в группе, а следует понимать как "и/или", если иное не указано в явном виде. Аналогичным образом, группу объектов, связанных союзом "или" не следует понимать как обязательное взаимное исключение элементов группы, но следует понимать как "и/или", если иное не указано в явном виде.

В отношении употребления по существу любых терминов во множественном и/или единственном числе в настоящем документе специалисты в данной области могут преобразовывать множественное в единственное и/или единственное в множественное в соответствии с контекстом и/или применением. Для целей ясности различные преобразования единственное/множественное могут быть приведены в настоящем тексте в явном виде. Неопределенная форма единственного числа не исключает множественного. Единственный процессор или другой блок могут выполнять функции нескольких объектов, указанных в формуле изобретения. Сам по себе тот факт, что некоторые значения упоминаются во взаимно отличающихся зависимых пунктах, не указывает на то, что комбинация этих значений не может применяться для обеспечения преимущества. Никакие ссылки в формуле изобретения не должны рассматриваться как ограничивающие объем.

Подразумевается, что в любом описанном в настоящем документе соединении, имеющем один или больше хиральных центров, если в явном виде не показана абсолютная стехиометрия, каждый центр может независимо находиться в R-конфигурации или S-конфигурации или в их смеси. Соответственно, описанные в настоящем документе соединения могут быть энантиомерно чистыми, энантиомерно обогащенными, рацемическими смесями, диастереомерно чистыми, диастереомерно обогащенными или стереоизомерными смесями. Кроме того, подразумевается, что в любом описанном в настоящем документе соединении, имеющем одну или больше двойных связей, порождающих геометрические изомеры, которые могут быть определены как E или Z, каждая двойная связь может независимо представлять собой E или Z или их смесь.

Аналогично, подразумевается, что описание любого соединения предполагает включение всех таутомерных форм.

Подразумевается, что в тех случаях, когда раскрытые в настоящем документе соединения имеют незаполненные валентности, эти валентности заполняются атомами водорода или его изотопов, например водорода-1 (протий) и водорода-2 (дейтерий).

Подразумевается, что соединения, описанные в настоящем документе, могут быть помечены изотопом. Замещение изотопами, такими как дейтерий, может давать некоторые терапевтические преимущества, обуславливаемые более высокой метаболической стабильностью, такой как, например, более длительное время полужизни *in vivo* или более низкая необходимая дозировка. Каждый химический элемент, представленный в структуре соединения, может включать любой изотоп указанного элемента. Например, в структуре соединения может быть явно показан водород или его присутствие может подразумеваться. В любом положении, в котором может присутствовать атом водорода, этот атом водорода может представлять собой изотоп водорода, включая водород-1 (протий) и водород-2 (дейтерий). Соответственно, указание соединения в настоящем документе включает все возможные изотопные формы, если контекст не указывает явно на иное.

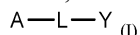
Подразумевается, что способы и комбинации, описанные в настоящем документе, включают кристаллические формы (также известные как полиморфы, которые включают различные устройства кристаллической упаковки одного и того же состава элементов соединения), аморфные фазы, соли, сольваты и гидраты. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, существуют в сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол или подобные. В других вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, существуют в несольватированной форме. Сольваты содержат либо стехиометрические, либо нестехио-

метрические количества растворителя, и могут образовываться в ходе процесса кристаллизации с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол, или подобные. Гидраты образуются в случае, когда растворителем является вода, а алкоголяты образуются в случаях, когда растворителем является спирт. Дополнительно, согласно настоящему изобретению соединения, описанные в настоящем документе, могут существовать как в несольватированной, так и в сольватированной формах. В целом, сольватированные формы считаются эквивалентными несольватированным формам для целей соединений и способов, описанных в настоящем документе.

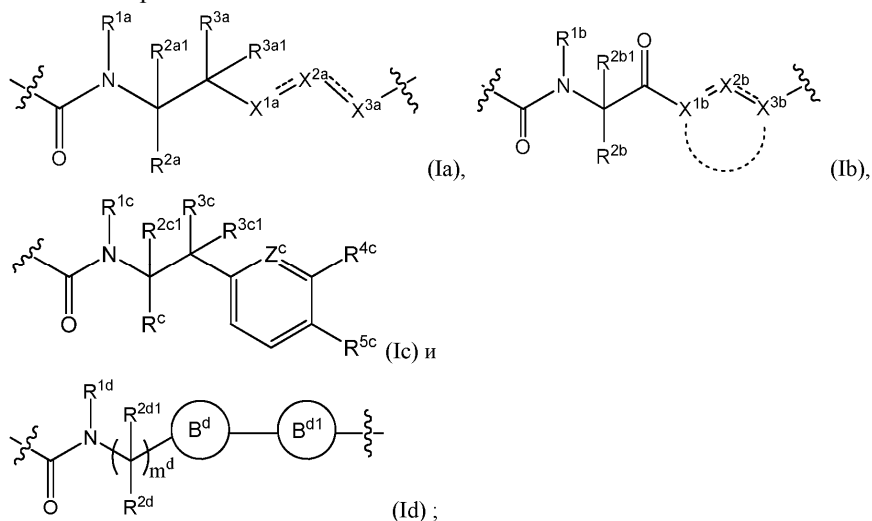
В тех случаях, когда приведен диапазон значений, подразумевается, что варианты реализации включают верхний предел, нижний предел, а также каждое промежуточное значение между верхним и нижним значением.

Соединения формулы (I).

Некоторые раскрытые в настоящем документе варианты реализации относятся к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру:



где L может быть выбран из:



A может быть выбран из необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкенила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного арил(C<sub>1-2</sub>алкила), необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного гетероцикла;

Y может быть выбран из необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкенила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного гетероцикла;

R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup> и R<sup>1d</sup> могут, каждый независимо, представлять собой водород или незамещенный C<sub>1-4</sub>алкил;

R<sup>2a</sup>, R<sup>2a1</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>2b1</sup>, R<sup>2c</sup>, R<sup>2c1</sup>, R<sup>2d</sup> и R<sup>2d1</sup> могут, каждый независимо, быть выбраны из водорода, необязательно замещенного C<sub>1-4</sub>алкила, необязательно замещенного арил(C<sub>1-6</sub>алкила), необязательно замещенного гетероцикла(C<sub>1-6</sub>алкила), алкоксиалкила, аминоалкила, гидроксиалкила и гидрокси; или R<sup>2a1</sup> может представлять собой водород и R<sup>1a</sup> и R<sup>2a</sup> могут быть соединены вместе с атомами, с которыми они связаны, с образованием необязательно замещенного 5-членного гетероцикла или необязательно замещенного 6-членного гетероцикла, R<sup>2b1</sup> может представлять собой водород и R<sup>1b</sup> и R<sup>2b</sup> могут быть соединены вместе с атомами, с которыми они связаны, с образованием необязательно замещенного 5-членного гетероцикла или необязательно замещенного 6-членного гетероцикла;

----- между X<sup>1a</sup> и X<sup>2a</sup> представляет одинарную или двойную связь между X<sup>1a</sup> и X<sup>2a</sup>;

----- между X<sup>2a</sup> и X<sup>3a</sup> представляет одинарную или двойную связь между X<sup>2a</sup> и X<sup>3a</sup>;

при условии, что ----- между X<sup>1a</sup> и X<sup>2a</sup> и ----- между X<sup>2a</sup> и X<sup>3a</sup> не могут, обе, быть двойными связями и по меньшей мере одна из ----- представляет собой двойную связь;

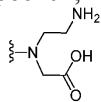
если ----- между X<sup>1a</sup> и X<sup>2a</sup> представляет двойную связь и ----- между X<sup>2a</sup> и X<sup>3a</sup> представляет собой одинарную связь, то X<sup>1a</sup> может представлять собой N (азот) или CR<sup>4a1</sup>, X<sup>2a</sup> может представлять собой N (азот) или CR<sup>5a</sup> и X<sup>3a</sup> может представлять собой NR<sup>6a1</sup>, C(=O) или CR<sup>6a2</sup>R<sup>6a3</sup>; и

если ----- между X<sup>1a</sup> и X<sup>2a</sup> представляет одинарную связь и ----- между X<sup>2a</sup> и X<sup>3a</sup> представляет собой двойную связь, то X<sup>1a</sup> может представлять собой NR<sup>4a</sup> или CR<sup>4a2</sup>R<sup>4a3</sup>, X<sup>2a</sup> может представлять собой N (азот) или CR<sup>5a</sup> и X<sup>3a</sup> может представлять собой N (азот) или CR<sup>6a</sup>; или

X<sup>1a</sup>, X<sup>2a</sup> и X<sup>3a</sup> могут, каждый независимо, представлять собой C (углерод), N (азот), O (кислород) или C(=O) и могут образовывать кольцо или систему колец, выбранные из необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного гетероцикла путем со-

единения  $X^{1a}$  и  $X^{3a}$  друг с другом; при условии, что валентности каждого из  $X^{1a}$ ,  $X^{2a}$  и  $X^{3a}$  могут быть независимо насыщены заместителем, выбранным из водорода и необязательно замещенного  $C_{1-4}$ алкила, и  $X^{1a}$ ,  $X^{2a}$  и  $X^{3a}$  являются незаряженными;

$R^{3a}$  и  $R^{3a1}$  могут, каждый независимо, быть выбраны из водорода, гидроксигруппы, галогена, аминогруппы, необязательно замещенного  $C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного  $C_{2-4}$ алкенила, необязательно замещенного  $C_{2-4}$ алкинила, необязательно замещенного  $C_{3-6}$ циклоалкила, необязательно замещенного  $C_{1-4}$ алкокси-, -О-карбоксо-, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероцикла,  $CHF_2$ ,



$CF_3$  и  $CF_2$ , при условии, что  $R^{3a}$  и  $R^{3a1}$  не могут оба быть водородами; или  $R^{3a}$  и  $R^{3a1}$  могут вместе образовывать  $=N-OR^a$ ; или  $R^{3a}$  и  $R^{3a1}$ , вместе с атомом, к которому они присоединены, могут быть соединены с образованием необязательно замещенного 3-членного кольца, необязательно замещенного 4-членного кольца, необязательно замещенного 5-членного кольца или необязательно замещенного 6-членного кольца;

$R^{4a}$ ,  $R^{4a1}$ ,  $R^{4a2}$  и  $R^{4a3}$  могут, каждый независимо, представлять собой водород или незамещенный  $C_{1-4}$ алкил;

$R^{5a}$  и  $R^{5a1}$  могут, каждый независимо, представлять собой водород или незамещенный  $C_{1-4}$ алкил;

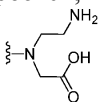
$R^{6a}$  и  $R^{6a1}$  могут, каждый независимо, представлять собой водород, необязательно замещенный

$C_{1-4}$ алкил или необязательно замещенный алкоксиалкил;

$R^{6a2}$  и  $R^{6a3}$  могут, каждый независимо, представлять собой водород или незамещенный  $C_{1-4}$ алкил;

$X^{1b}$ ,  $X^{2b}$  и  $X^{3b}$  могут, каждый независимо, представлять собой C (углерод), N (азот), O (кислород) или C(=O) и образовывать бициклическое кольцо, выбранное из необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного гетероцикла, путем соединения  $X^{1b}$  и  $X^{3b}$  друг с другом; при условии, что по меньшей мере один из  $X^{1b}$ ,  $X^{2b}$  и  $X^{3b}$  содержит атом азота; при условии, что валентности  $X^{1b}$ ,  $X^{2b}$  и  $X^{3b}$  могут быть в каждом случае независимо насыщены заместителем, выбранным из водорода и необязательно замещенного  $C_{1-4}$ алкила, и  $X^{1b}$ ,  $X^{2b}$  и  $X^{3b}$  являются незаряженными;

$R^{3c}$  и  $R^{3c1}$  могут, каждый независимо, быть выбраны из водорода, гидроксигруппы, галогена, аминогруппы, необязательно замещенного  $C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного  $C_{2-4}$ алкенила, необязательно замещенного  $C_{2-4}$ алкинила, необязательно замещенного  $C_{3-6}$ циклоалкила, необязательно замещенного  $C_{1-4}$ алкокси-, -О-карбоксо-, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероцикла,  $CHF_2$ ,



$CF_3$  и  $CF_2$ , при условии, что  $R^{3c}$  и  $R^{3c1}$  не могут оба быть водородами; или  $R^{3c}$  и  $R^{3c1}$  могут вместе образовывать  $=N-OR^c$ ; или  $R^{3c}$  и  $R^{3c1}$  вместе с атомом, к которому они присоединены, могут быть соединены с образованием необязательно замещенного 3-членного кольца, необязательно замещенного 4-членного кольца, необязательно замещенного 5-членного кольца или необязательно замещенного 6-членного кольца;

$R^a$  и  $R^c$  могут, каждый независимо, представлять собой водород или незамещенный  $C_{1-4}$ алкил;

$R^{4c}$  и  $R^{5c}$  могут быть соединены вместе с образованием незамещенного арила, незамещенного гетероарила или необязательно замещенного гетероцикла;

$Z^c$  может представлять собой N или CH;

$m^d$  может представлять собой 0 или 1;

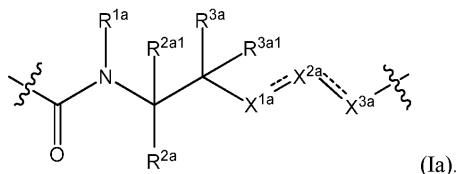
кольцо  $B^d$  может представлять собой необязательно замещенный  $C_5$ -циклоалкил;

кольцо  $B^{d1}$  может представлять собой необязательно замещенный пиридинил;

при условии, что если L представляет собой формулу (Ic), то Y отсутствует.

Формула (Ia).

В некоторых вариантах реализации L может представлять собой формулу (Ia)



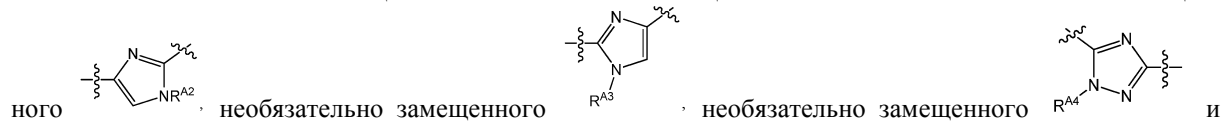
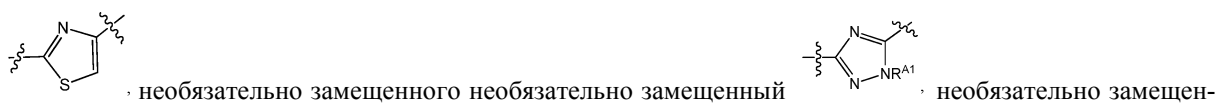
(Ia).

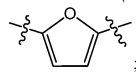
В некоторых вариантах реализации формулы (Ia)  $X^{1a}$  может представлять собой  $CR^{4a1}$  или  $CR^{4a2}R^{4a3}$ ,  $X^{2a}$  может представлять собой N (азот) и  $X^{3a}$  может представлять собой  $CR^{6a}$  или  $CR^{6a2}R^{6a3}$ .

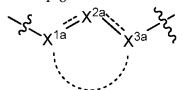
В некоторых вариантах реализации формулы (Ia) ----- между  $X^{1a}$  и  $X^{2a}$  может представлять собой одинарную связь, ----- между  $X^{2a}$  и  $X^{3a}$  может представлять собой двойную связь,  $X^{1a}$  может представлять собой  $CR^{4a2}R^{4a3}$ ,  $X^{2b}$  может представлять собой N (азот) и  $X^{3b}$  может представлять собой  $CR^{6a}$ .

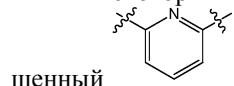
В других вариантах реализации формулы (Ia) ----- между  $X^{1a}$  и  $X^{2b}$  может представлять собой

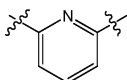





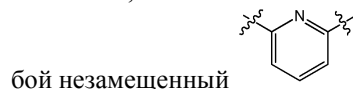
необязательно замещенного
 
 ; причем R<sup>A1</sup>, R<sup>A2</sup>, R<sup>A3</sup> и R<sup>A4</sup> могут, каждый независимо, представлять собой водород или незамещенный C<sub>1-6</sub>алкил.

В некоторых вариантах реализации
 
 может представлять собой необязательно заме-

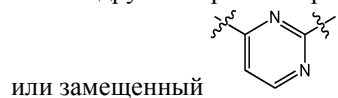


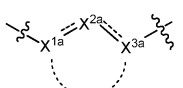
В некоторых вариантах реализации
 
 может содержать один или больше заместителей, выбранных из amino, содержащего один заместитель amino, содержащего два заместителя amino, гидро-

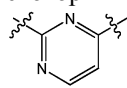
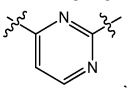
ксиалкила, алкила и алкокси. В некоторых вариантах реализации
 
 может представлять со-

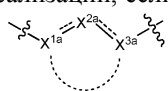
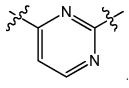


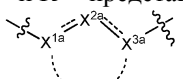
В других вариантах реализации
 
 может представлять собой замещенный
 



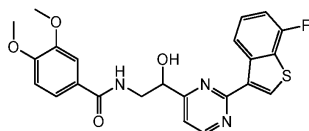
В некоторых вариантах реализации
 
 может представлять собой необязательно заме-

щенный
 
 или необязательно замещенный
 
 , R<sup>3a</sup> может представлять собой гидрокси, и R<sup>3a1</sup> может быть выбран из amino, незамещенного C<sub>1-4</sub>алкила, незамещенного C<sub>2-4</sub>алкенила, незамещенного C<sub>2-4</sub>алкинила, незамещенного C<sub>3-6</sub>циклоалкила (например, циклопропила), незамещенного C<sub>1-4</sub>алкокси (такого как ОСН<sub>3</sub>), гидрокси, галогена и незамещенного гетероарила (например, тиазола).

В некоторых вариантах реализации, если один из R<sup>3a</sup> и R<sup>3a1</sup> представляет собой H, а другой из R<sup>3a</sup> и R<sup>3a1</sup> представляет собой OH, то
 
 не является незамещенным
 
 .

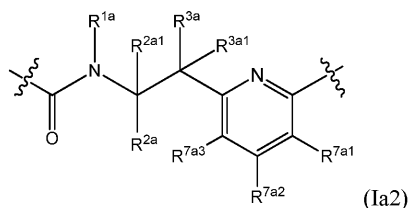
В других вариантах реализации если один из R<sup>3a</sup> и R<sup>3a1</sup> представляет собой H, то другой из R<sup>3a</sup> и R<sup>3a1</sup>

 не является OH. В некоторых вариантах реализации

не является необязательно замещенным пиримидином. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) не может представлять собой



Формула (Ia2).

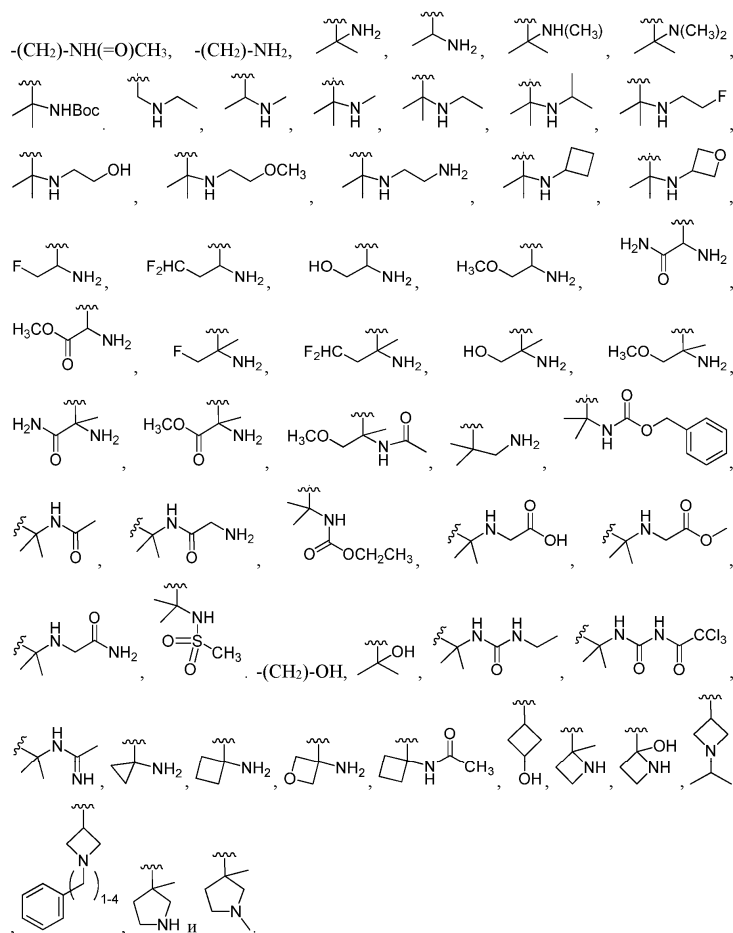
В некоторых вариантах реализации L формулы (Ia) может представлять собой формулу (Ia2)



где  $R^{7a1}$ ,  $R^{7a2}$  и  $R^{7a3}$  могут, каждый независимо, быть выбраны из водорода, галогена, гидрокси, обязательно замещенного  $C_{1-8}$ алкила, обязательно замещенного  $C_{2-8}$ алкенила, обязательно замещенного  $C_{2-8}$ алкинила, обязательно замещенного  $C_{3-6}$ циклоалкила, обязательно замещенного арила, обязательно замещенного гетероарила, обязательно замещенного замещенного гетероцикла, обязательно замещенного гидроксиалкила, обязательно замещенного  $C_{1-8}$ алкокси, обязательно замещенного алкоксиалкила, amino, содержащего один заместитель amino, содержащего два заместителя amino, гало( $C_{1-8}$ алкила), галоалкила, обязательно замещенного O-амидо и обязательно замещенного C-карбоксии.

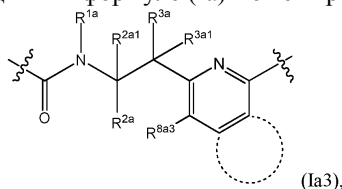
В некоторых вариантах реализации  $R^{7a1}$  может представлять собой незамещенный  $C_{1-4}$ алкокси и  $R^{7a2}$  и  $R^{7a3}$  могут оба быть водородом. В других вариантах реализации  $R^{7a1}$  может представлять собой замещенный  $C_{1-4}$ алкокси и  $R^{7a2}$  и  $R^{7a3}$  могут оба быть водородом. Например,  $R^{7a1}$  может представлять собой замещенный  $C_{1-4}$ алкокси, содержащий в качестве заместителя amino, содержащий один заместитель amino или содержащий два заместителя amino. В некоторых вариантах реализации  $R^{7a1}$  может представлять собой водород,  $R^{7a2}$  может представлять собой обязательно замещенный  $C_{1-4}$ алкил и  $R^{7a3}$  может представлять собой водород. В других вариантах реализации  $R^{7a1}$  может представлять собой водород,  $R^{7a2}$  может представлять собой замещенный  $C_{3-6}$ циклоалкил и  $R^{7a3}$  может представлять собой водород. В дальнейших вариантах реализации  $R^{7a1}$  может представлять собой водород,  $R^{7a2}$  может представлять собой содержащий один заместитель amino и  $R^{7a3}$  может представлять собой водород. В других вариантах реализации  $R^{7a1}$  может представлять собой содержащий один заместитель amino или обязательно замещенный O-амидо (такой как  $-C(=O)NH_2$ ) и  $R^{7a2}$  и  $R^{7a3}$  могут оба быть водородом. Например, содержащий один заместитель amino в  $R^{7a1}$  или  $R^{7a2}$  может представлять собой  $-N(C_{1-4}алкил)$ , такой как  $-NCH_3$ . В некоторых вариантах реализации  $R^{7a1}$  может представлять собой замещенный  $C_{1-8}$ алкил (такой как замещенный amino  $C_{1-8}$ алкил) и  $R^{7a2}$  и  $R^{7a3}$  могут оба быть водородом. В других вариантах реализации  $R^{7a1}$  и  $R^{7a2}$  могут оба быть водородом и  $R^{7a3}$  может представлять собой галоген. В других вариантах реализации  $R^{7a1}$  и  $R^{7a3}$  могут оба быть водородом и  $R^{7a2}$  может представлять собой обязательно замещенный гетероцикл, такой как обязательно замещенный моноциклический гетероцикл. Примеры обязательно замещенного моноциклического гетероцикла для  $R^{7a2}$  включают следующие, но не ограничиваются ими: обязательно замещенный азетидин, обязательно замещенный пирролидин, обязательно замещенный пирролидинон, обязательно замещенный пиперидин и обязательно замещенный оксетан.

Если  $R^{7a1}$ ,  $R^{7a2}$  и/или  $R^{7a3}$  являются замещенными, возможный заместитель или заместители включают приведенные в списке для "замещенных" вместе с мочевиной, амидином и ацетилмочевиной. Например,  $C_{1-4}$ алкил,  $C_{3-6}$ циклоалкил и моноциклический гетероцикл или  $R^{7a2}$  могут содержать различные заместители (или заместитель), такие как галоген, гидрокси,  $C_{1-4}$ алкокси, обязательно замещенный арил( $C_{1-4}$ алкил), обязательно замещенный C-карбоксии, amino, обязательно замещенный содержащий один заместитель amino, обязательно замещенный содержащий два заместителя amino, обязательно замещенный C-амидо, обязательно замещенный N-амидо, обязательно замещенный N-карбамил, обязательно замещенный N-сульфонамидо, обязательно замещенная мочевиная, обязательно замещенный амидин и обязательно замещенная ацетилмочевина (например, галогенированная ацетилмочевина). Неограничивающими примерами замещенных  $C_{1-4}$ алкилов и замещенных  $C_{3-6}$ циклоалкилов в  $R^{7a2}$  являются следующие:



Формула (Ia3).

В некоторых вариантах реализации L в формуле (Ia) может представлять собой формулу (Ia3)



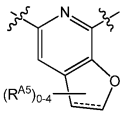
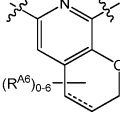
где пунктирный полукруг вместе с двумя атомами углерода, с которыми он связан, может образовывать необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероцикл; и

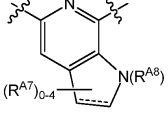
$R^{8a3}$  может быть выбран из водорода, галогена, гидрокси, необязательно замещенного  $C_{1-8}$ алкила, необязательно замещенного  $C_{2-8}$ алкенила, необязательно замещенного  $C_{2-8}$ алкинила, необязательно замещенного  $C_{3-6}$ циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гидроксиалкила, необязательно замещенного  $C_{1-8}$ алкокси, необязательно замещенного алкоксиалкила, амина, содержащего один заместитель амина, содержащего два заместителя амина, гало( $C_{1-8}$ алкила), галоалкила и необязательно замещенного C-карбокси.

В некоторых вариантах реализации формулы (Ia3) пунктирный полукруг вместе с двумя атомами углерода, с которыми он связан, может образовывать необязательно замещенный 5-членный циклоалкил. В других вариантах реализации формулы (Ia3) пунктирный полукруг вместе с двумя атомами углерода, с которыми он связан, может образовывать необязательно замещенный 6-членный циклоалкил. В других вариантах реализации формулы (Ia3) пунктирный полукруг вместе с двумя атомами углерода, с которыми он связан, может образовывать необязательно замещенный арил (например, фенил). В некоторых вариантах реализации формулы (Ia3) пунктирный полукруг вместе с двумя атомами углерода, с которыми он связан, может образовывать необязательно замещенный 5-членный гетероарил. В других вариантах реализации формулы (Ia3) пунктирный полукруг вместе с двумя атомами углерода, с которыми он связан, может образовывать необязательно замещенный 6-членный гетероарил. В других вариантах реализации формулы (Ia3) пунктирный полукруг вместе с двумя атомами углерода, с которыми он связан, может образовывать необязательно замещенный 5-членный гетероциклил. В дальнейших вариантах реализации формулы (Ia3) пунктирный полукруг вместе с двумя атомами углерода, с которыми он связан, мо-

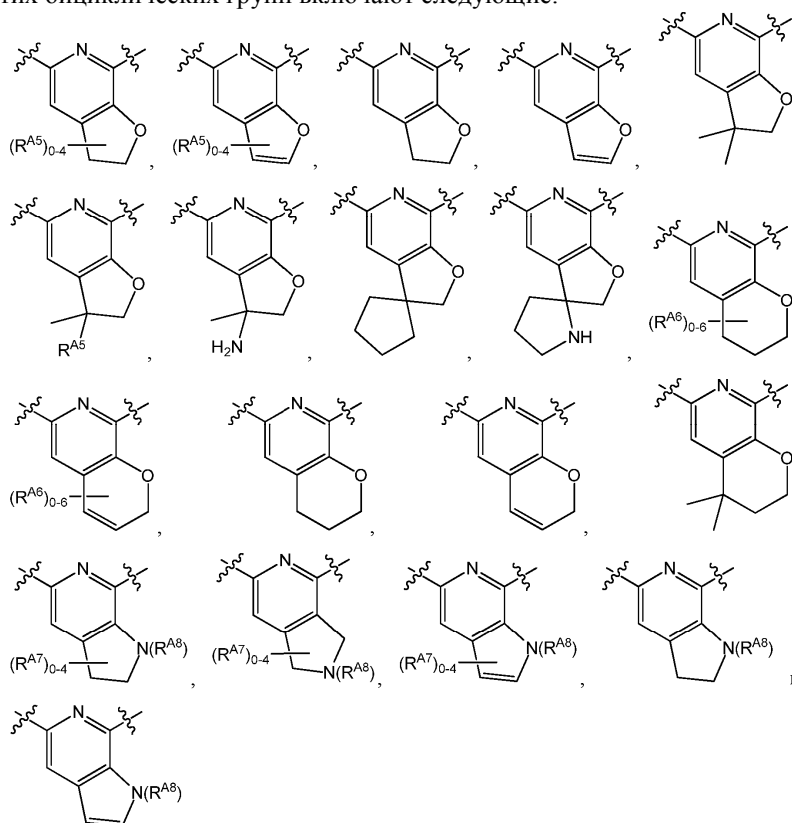
жет образовывать необязательно замещенный 6-членный гетероцикл.

В некоторых вариантах реализации бициклическая система колец может быть выбрана из необяза-

тельно замещенного , необязательно замещенного  и необязательно замещенного

; причем каждая ----- может независимо отсутствовать или представлять собой связь; каждый  $R^{A5}$ , каждый  $R^{A6}$ , каждый  $R^{A7}$  может представлять собой галоген, незамещенный  $C_{1-6}$ -алкил, гидроксигруппа, аминогруппа, необязательно замещенный содержащий один заместитель амино, необязательно замещенный содержащий два заместителя амино,  $-(CH_2)_{1-4}OH$ ,  $-(CH_2)_{1-4}NH_2$  или N-сульфинамидо (например,  $-NH-S(=O)C_{1-4}$ -алкил) или два  $R^{A5}$ , два  $R^{A6}$  или два  $R^{A7}$  соединены с образованием от необязательно замещенного 5-членного кольца до необязательно замещенного 6-членного кольца (такого как необязательно замещенный циклоалкил или необязательно замещенный гетероцикл); и  $R^{A8}$  может представлять собой водород или незамещенный  $C_{1-6}$ -алкил.

В некоторых вариантах реализации этого абзаца ----- может отсутствовать. В некоторых вариантах реализации этого абзаца ----- может представлять собой связь, такую как двойная связь, присутствующая между двумя атомами углерода. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере две группы  $R^{A5}$  могут представлять собой незамещенный  $C_{1-6}$ -алкил (например,  $CH_3$ ). В некоторых вариантах реализации по меньшей мере две группы  $R^{A6}$  могут представлять собой незамещенный  $C_{1-6}$ -алкил (например,  $CH_3$ ). Примеры этих бициклических групп включают следующие:



В некоторых вариантах реализации формул (Ia), (Ia1), (Ia2) и/или (Ia3)  $R^{1a}$  может представлять собой водород. В других вариантах реализации формул (Ia), (Ia1), (Ia2) и/или (Ia3)  $R^{1a}$  может представлять собой незамещенный  $C_{1-4}$ -алкил.

В некоторых вариантах реализации формул (Ia), (Ia1), (Ia2) и/или (Ia3) оба  $R^{2a}$  и  $R^{2a1}$  могут представлять собой водород. В других вариантах реализации формул (Ia), (Ia1), (Ia2) и/или (Ia3)  $R^{2a}$  может представлять собой водород и  $R^{2a1}$  может представлять собой незамещенный  $C_{1-4}$ -алкил. В других вариантах реализации формул (Ia), (Ia1), (Ia2) и/или (Ia3)  $R^{2a}$  может представлять собой водород и  $R^{2a1}$  может представлять собой замещенный  $C_{1-4}$ -алкил. В дальнейших вариантах реализации формул (Ia), (Ia1), (Ia2) и/или (Ia3)  $R^{2a}$  может представлять собой водород и  $R^{2a1}$  может представлять собой необязательно замещенный арил( $C_{1-6}$ -алкил) или необязательно замещенный гетероцикл( $C_{1-6}$ -алкил). В некоторых вариантах реализации формул (Ia), (Ia1), (Ia2) и/или (Ia3)  $R^{2a}$  может представлять собой водород и  $R^{2a1}$  может



представлять собой алкоксиалкил, аминоалкил или гидроксильный алкил. В других вариантах реализации формул (Ia), (Ia1), (Ia2) и/или (Ia3)  $R^{2a}$  может представлять собой водород и  $R^{2a1}$  может представлять собой гидроксильный алкил. В других вариантах реализации формул (Ia), (Ia1), (Ia2) и/или (Ia3)  $R^{2a1}$  может представлять собой водород и  $R^{1a}$  и  $R^{2a}$  могут быть соединены вместе с атомами, с которыми они связаны, с образованием необязательно замещенного 5-членного гетероцикла (например, пирролидина) или необязательно замещенного 6-членного гетероцикла (например, пиперидина). В дальнейших вариантах реализации формул (Ia), (Ia1), (Ia2) и/или (Ia3) оба  $R^{2a}$  и  $R^{2a1}$  могут представлять собой необязательно замещенный  $C_{1-4}$ алкил.

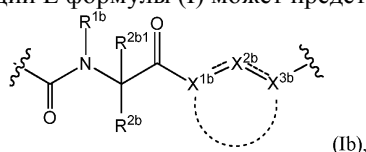
В некоторых вариантах реализации формул (Ia), (Ia1), (Ia2) и/или (Ia3)  $R^{3a}$  может представлять собой водород и  $R^{3a1}$  может быть выбран из амино, незамещенного  $C_{1-4}$ алкила, незамещенного  $C_{2-4}$ алкенила, незамещенного  $C_{2-4}$ алкинила, незамещенного  $C_{3-6}$ циклоалкила (например, циклопропила), незамещенного  $C_{1-4}$ алкокси (такого как  $OCH_3$ ), незамещенного -О-карбоксии (такого как  $-OC(=O)C_{1-4}$ алкил), гидрокси, галогена, незамещенного гетероарила (например, тиазола) и необязательно замещенного гетероцикла (например, азетидина). В некоторых вариантах реализации формул (Ia), (Ia1), (Ia2) и/или (Ia3)  $R^{3a}$  может представлять собой водород и  $R^{3a1}$  может представлять собой гидроксильный алкил. В других вариантах реализации формул (Ia), (Ia1), (Ia2) и/или (Ia3)  $R^{3a}$  и  $R^{3a1}$  могут оба представлять собой галоген. В других вариантах реализации формул (Ia), (Ia1), (Ia2) и/или (Ia3)  $R^{3a}$  может представлять собой водород и  $R^{3a1}$  может представлять собой незамещенный  $C_{1-4}$ алкил. В дальнейших вариантах реализации формул (Ia), (Ia1), (Ia2) и/или (Ia3)  $R^{3a}$  может представлять собой гидроксильный алкил и  $R^{3a1}$  может быть выбран из амино, незамещенного  $C_{1-4}$ алкила, незамещенного  $C_{2-4}$ алкенила, незамещенного  $C_{2-4}$ алкинила, незамещенного  $C_{3-6}$ циклоалкила (например, циклопропила), незамещенного  $C_{1-4}$ алкокси (такого как  $OCH_3$ ), гидрокси, галогена, незамещенного гетероарила (например, тиазола) и необязательно замещенного гетероцикла (например, азетидина). В некоторых вариантах реализации формул (Ia), (Ia1), (Ia2) и/или (Ia3)  $R^{3a}$  может представлять собой гидроксильный алкил и  $R^{3a1}$  может представлять собой незамещенный  $C_{1-4}$ алкил. В других вариантах реализации формул (Ia), (Ia1), (Ia2) и/или (Ia3)  $R^{3a}$  может представлять собой гидроксильный алкил и  $R^{3a1}$  может представлять собой незамещенный  $C_{2-4}$ алкенил (такой как этенил или пропенил) или незамещенного  $C_{2-4}$ алкинил (такой как этинил или пропирил). В других вариантах реализации формул (Ia), (Ia1), (Ia2) и/или (Ia3)  $R^{3a}$  может представлять собой гидроксильный алкил и  $R^{3a1}$  может представлять собой  $CF_3$ . В дальнейших вариантах реализации формул (Ia), (Ia1), (Ia2) и/или (Ia3)  $R^{3a}$  может представлять собой гидроксильный алкил и  $R^{3a1}$  может представлять собой  $CHF_2$ . В некоторых вариантах реализации формул (Ia), (Ia1), (Ia2) и/или (Ia3)  $R^{3a}$  может представлять собой галоген, и  $R^{3a1}$  может представлять собой  $CF_3$  или  $CHF_2$ . В других вариантах реализации формул (Ia), (Ia1), (Ia2) и/или (Ia3)  $R^{3a}$  может представлять собой галоген и  $R^{3a1}$  может представлять собой  $CHF_2$ . В некоторых вариантах реализации формул (Ia), (Ia1), (Ia2) и/или (Ia3)  $R^{3a}$  может представлять собой гидроксильный алкил и  $R^{3a1}$  может представлять собой незамещенный  $C_{3-6}$ циклоалкил, например незамещенный циклопропил. В некоторых вариантах реализации формул (Ia), (Ia1), (Ia2) и/или (Ia3)  $R^{3a}$  может представлять собой галоген и  $R^{3a1}$  может представлять собой незамещенный  $C_{3-6}$ циклоалкил, например незамещенный циклопропил. В других вариантах реализации формул (Ia), (Ia1), (Ia2) и/или (Ia3)  $R^{3a}$  может представлять собой незамещенный  $C_{1-4}$ алкокси (такой как метокси), и  $R^{3a1}$  может представлять собой незамещенный  $C_{1-4}$ алкил (такой как метил). В других вариантах реализации формул (Ia), (Ia1), (Ia2) и/или (Ia3)  $R^{3a}$  и  $R^{3a1}$  могут оба представлять собой незамещенный  $C_{1-4}$ алкил, например  $R^{3a}$  и  $R^{3a1}$  могут оба представлять собой метил. В дальнейших вариантах реализации формул (Ia), (Ia1), (Ia2) и/или (Ia3) один из  $R^{3a}$  и  $R^{3a1}$  может представлять собой необязательно замещенный моноциклический гетероарил; а другой из  $R^{3a}$  и  $R^{3a1}$  может представлять собой гидроксильный алкил. В некоторых вариантах реализации формул (Ia), (Ia1), (Ia2) и/или (Ia3) один из  $R^{3a}$  и  $R^{3a1}$  может представлять собой незамещенный  $C_{1-4}$ алкил (такой как метил), а другой из  $R^{3a}$  и  $R^{3a1}$  может представлять собой незамещенный -О-карбоксии (такой как  $-OC(=O)C_{1-4}$ алкил).

Если один из  $R^{3a}$  и  $R^{3a1}$  представляет собой замещенный  $C_{1-4}$ алкил,  $C_{1-4}$ алкил может содержать различные заместители. Например, в некоторых вариантах реализации один из  $R^{3a}$  и  $R^{3a1}$  представляет собой замещенный  $C_{1-4}$ алкил, содержащий в качестве заместителя или заместителей галоген, гидроксильный алкил, амино, содержащий один заместитель амино (например,  $-NH(C_{1-4}$ алкил)), содержащий два заместителя амино, -N-амидо, моноциклический гетероарил и моноциклический гетероцикл. В некоторых вариантах реализации один из  $R^{3a}$  и  $R^{3a1}$  может представлять собой необязательно замещенный моноциклический гетероарил или необязательно замещенный моноциклический гетероцикл, а другой из  $R^{3a}$  и  $R^{3a1}$  может представлять собой гидроксильный алкил. Указанный моноциклический гетероарил, присутствующий в качестве заместителя на  $C_{1-4}$ алкиле в одном из  $R^{3a}$  и  $R^{3a1}$ , может представлять собой 5-членный или 6-членный гетероарил. Указанный моноциклический гетероцикл, присутствующий в качестве заместителя на  $C_{1-4}$ алкиле в одном из  $R^{3a}$  и  $R^{3a1}$ , может представлять собой 4-членный, 5-членный или 6-членный гетероцикл. Например, один из  $R^{3a}$  и  $R^{3a1}$  может представлять собой замещенный  $C_{1-4}$ алкил, содержащий заместитель, выбранный из необязательно замещенного имидазола, необязательно замещенного пиразола, необязательно замещенного пирролидина, необязательно замещенного пиперидина, необязательно замещенного пиперазина, необязательно замещенного морфолина, необязательно замещенного триазола, необязательно замещенного пиперазинона и необязательно замещенного азетидина.

В некоторых вариантах реализации формул (Ia), (Ia1), (Ia2) и/или (Ia3)  $R^{3a}$  и  $R^{3a1}$  могут вместе образовывать  $N=OR^a$ . В некоторых вариантах реализации формул (Ia), (Ia1), (Ia2) и/или (Ia3)  $R^{3a}$  и  $R^{3a1}$  вместе образуют  $N=OH$ . В других вариантах реализации формул (Ia), (Ia1), (Ia2) и/или (Ia3)  $R^{3a}$  и  $R^{3a1}$  могут вместе образовывать  $N=OCH_3$ . В некоторых вариантах реализации формул (Ia), (Ia1), (Ia2) и/или (Ia3)  $R^{3a}$  и  $R^{3a1}$  могут быть соединены вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием необязательно замещенного 3-6-членного кольца. В некоторых вариантах реализации формул (Ia), (Ia1), (Ia2) и/или (Ia3) 3-6-членное кольцо может представлять собой  $C_{3-6}$ циклоалкил. В других вариантах реализации формул (Ia), (Ia1), (Ia2) и/или (Ia3) кольцо может представлять собой 3-6-членный гетероцикл, например, необязательно замещенный оксетан или необязательно замещенный оксазолидин. В некоторых вариантах реализации формул (Ia), (Ia1), (Ia2) и/или (Ia3) углерод, к которому присоединены  $R^{3a}$  и  $R^{3a1}$ , может представлять собой хиральный центр. Если углерод, к которому присоединены  $R^{3a}$  и  $R^{3a1}$ , представляет собой хиральный центр, в некоторых вариантах реализации формул (Ia), (Ia1), (Ia2) и/или (Ia3) этот атом углерода может иметь (R)-конфигурацию. В других вариантах реализации формул (Ia), (Ia1), (Ia2) и/или (Ia3) атом углерода, к которому присоединены  $R^{3a}$  и  $R^{3a1}$ , может иметь (S)-конфигурацию.

Формула (Ib).

В некоторых вариантах реализации L формулы (I) может представлять собой формулу (Ib)



где пунктирная изогнутая линия между  $X^{1b}$  и  $X^{3b}$  обозначает бициклическое кольцо, выбранное из необязательно замещенного бициклического гетероарила и необязательно замещенного бициклического гетероцикла, образованного путем соединения  $X^{1b}$  и  $X^{3b}$  друг с другом,

причем  $\text{-----}$  между  $X^{1b}$  и  $X^{2b}$  представляет одинарную или двойную связь между  $X^{1b}$  и  $X^{2b}$ ;

$\text{-----}$  между  $X^{2b}$  и  $X^{3b}$  представляет одинарную или двойную связь между  $X^{2b}$  и  $X^{3b}$ ;

при этом  $X^{1b}$ ,  $X^{2b}$  и  $X^{3b}$  могут, каждый независимо, представлять собой C (углерод), N (азот), O (кислород) или C(=O), и

при условии, что по меньшей мере один из  $X^{1b}$ ,  $X^{2b}$  и  $X^{3b}$  содержит атом азота и обе  $\text{-----}$  не могут быть двойными связями;

при условии, что валентности  $X^{1b}$ ,  $X^{2b}$  и  $X^{3b}$  могут быть в каждом случае независимо насыщены заместителем, выбранным из водорода и необязательно замещенного  $C_{1-4}$ алкила; и  $X^{1b}$ ,  $X^{2b}$  и  $X^{3b}$  являются незаряженными.

В некоторых вариантах реализации валентности  $X^{1b}$ ,  $X^{2b}$  и  $X^{3b}$  могут быть в каждом случае независимо насыщены заместителем, выбранным из водорода и незамещенного  $C_{1-4}$ алкил. В некоторых вариантах реализации валентности каждого из  $X^{1b}$ ,  $X^{2b}$  и  $X^{3b}$  могут быть независимо насыщены водородом или метилом.

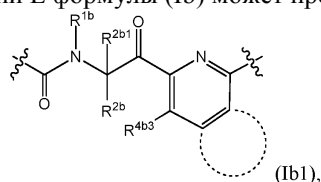
В некоторых вариантах реализации формулы (Ib) бициклическое кольцо может представлять собой необязательно замещенный 9-членный бициклический гетероарил. В других вариантах реализации формулы (Ib) бициклическое кольцо может представлять собой необязательно замещенный 9-членный бициклический гетероцикл. В других вариантах реализации формулы (Ib) бициклическое кольцо может представлять собой необязательно замещенный 10-членный бициклический гетероарил. В дальнейших вариантах реализации формулы (Ib) бициклическое кольцо может представлять собой необязательно замещенный 10-членный бициклический гетероцикл.

В некоторых вариантах реализации формулы (Ib)  $X^{1b}$  может представлять собой C,  $X^{2b}$  может представлять собой N и  $X^{3b}$  может представлять собой C. В других вариантах реализации формулы (Ib)  $X^{1b}$  может представлять собой N,  $X^{2b}$  может представлять собой N и  $X^{3b}$  может представлять собой C. В других вариантах реализации формулы (Ib)  $X^{1b}$  может представлять собой N,  $X^{2b}$  может представлять собой C(=O) и  $X^{3b}$  может представлять собой N. В дальнейших вариантах реализации формулы (Ib)  $X^{1b}$  может представлять собой C,  $X^{2b}$  может представлять собой O и  $X^{3b}$  может представлять собой C.

В некоторых вариантах реализации формулы (Ib), если  $X^{1b}$  может представлять собой C,  $X^{2b}$  может представлять собой N и  $X^{3b}$  может представлять собой C, бициклическое кольцо может представлять собой необязательно замещенный бициклического гетероарильное кольцо. В других вариантах реализации формулы (Ib), если  $X^{1b}$  может представлять собой C,  $X^{2b}$  может представлять собой N и  $X^{3b}$  может представлять собой C, то бициклическое кольцо может представлять собой необязательно замещенное бициклическое гетероциклическое кольцо.

Формула (Ib1).

В некоторых вариантах реализации L формулы (Ib) может представлять собой формулу (Ib1)

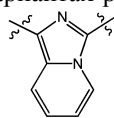


где пунктирный полукруг вместе с двумя атомами углерода, с которыми он связан, может образовывать необязательно замещенный циклоалкенил, необязательно замещенного арил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероцикл; и

$R^{4b3}$  может быть выбран из водорода, галогена, гидрокси, необязательно замещенного  $C_{1-8}$ алкила, необязательно замещенного  $C_{2-8}$ алкенила, необязательно замещенного  $C_{2-8}$ алкинила, необязательно замещенного  $C_{3-6}$ циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гидроксиалкила, необязательно замещенного  $C_{1-8}$ алкокси, необязательно замещенного алкоксиалкила, amino, содержащего один заместитель amino, содержащего два заместителя amino, гало( $C_{1-8}$  алкила), галоалкила и необязательно замещенного C-карбоксии.

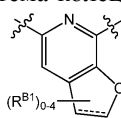
В некоторых вариантах реализации формулы (Ib1) пунктирный полукруг вместе с двумя атомами углерода, с которыми он связан, может образовывать необязательно замещенный 5-членный циклоалкенил. В других вариантах реализации формулы (Ib1) пунктирный полукруг вместе с двумя атомами углерода, с которыми он связан, может образовывать необязательно замещенный 6-членный циклоалкенил. В других вариантах реализации формулы (Ib1) пунктирный полукруг вместе с двумя атомами углерода, с которыми он связан, может образовывать необязательно замещенный арил (например, фенил). В некоторых вариантах реализации формулы (Ib1) пунктирный полукруг вместе с двумя атомами углерода, с которыми он связан, может образовывать необязательно замещенный 5-членный гетероарил. В других вариантах реализации формулы (Ib1) пунктирный полукруг вместе с двумя атомами углерода, с которыми он связан, может образовывать необязательно замещенный 6-членный гетероарил. В других вариантах реализации формулы (Ib1) пунктирный полукруг вместе с двумя атомами углерода, с которыми он связан, может образовывать необязательно замещенный 5-членный гетероциклил. В дальнейших вариантах реализации формулы (Ib1) пунктирный полукруг вместе с двумя атомами углерода, с которыми он связан, может образовывать необязательно замещенный 6-членный гетероциклил.

В некоторых вариантах реализации бициклическая система колец может быть выбрана из необязательно замещенного



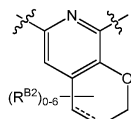
необязательно замещенного

и необязательно замещенного



$(R^{B1})_{0-4}$

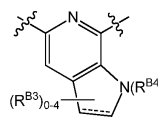
и необязательно замещенного не-



$(R^{B2})_{0-6}$

обязательно замещенного

и необязательно замещенного



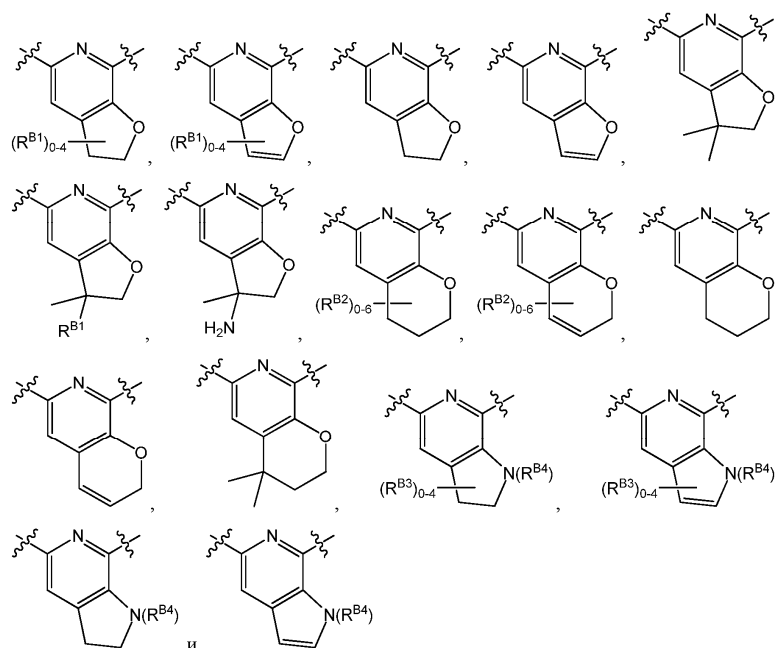
$(R^{B3})_{0-4}$  и  $(R^{B4})$

где каждый ----- может независимо отсутствовать или представлять собой связь; каждый  $R^{B1}$ , каждый  $R^{B2}$  и каждый  $R^{B3}$  может представлять собой незамещенный  $C_{1-6}$ алкил, галоген, гидрокси, amino, содержащий один заместитель amino, содержащий два заместителя amino или  $-NH-S(=O)C_{1-4}$ алкил; и  $R^{B4}$  может представлять собой водород или незамещенный  $C_{1-6}$ алкил.

В некоторых вариантах реализации этого абзаца ----- может отсутствовать.

В некоторых вариантах реализации этого абзаца ----- может представлять собой связь, такую как двойная связь, присутствующая между двумя атомами углерода.

В некоторых вариантах реализации по меньшей мере две группы  $R^{B2}$  могут представлять собой незамещенный  $C_{1-6}$ алкил (например,  $CH_3$ ). В некоторых вариантах реализации по меньшей мере две группы  $R^{B3}$  могут представлять собой незамещенный  $C_{1-6}$ алкил (например,  $CH_3$ ). Примеры этих бициклических групп включают следующие:

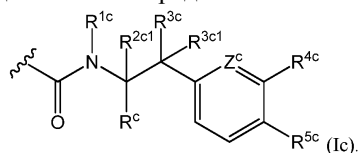


В некоторых вариантах реализации формул (Ib) и (Ib1)  $R^{1b}$  может представлять собой водород.

В некоторых вариантах реализации формул (Ib) и (Ib1)  $R^{2b}$  и  $R^{2b1}$  могут оба представлять собой водород. В других вариантах реализации формул (Ib) и (Ib1)  $R^{2b}$  может представлять собой водород и  $R^{2b1}$  может представлять собой незамещенный  $C_{1-4}$ алкил. В других вариантах реализации формул (Ib) и (Ib1)  $R^{2b}$  может представлять собой водород и  $R^{2b1}$  может представлять собой замещенный  $C_{1-4}$ алкил. В дальнейших вариантах реализации формул (Ib) и (Ib1)  $R^{2b}$  может представлять собой водород и  $R^{2b1}$  может представлять собой необязательно замещенный арил( $C_{1-6}$ алкил) или необязательно замещенный гетероцикл( $C_{1-6}$ алкил). В некоторых вариантах реализации формул (Ib) и (Ib1)  $R^{2b}$  может представлять собой водород и  $R^{2b1}$  может представлять собой алкоксиалкил, аминоалкил или гидроксиалкил. В других вариантах реализации формул (Ib) и (Ib1)  $R^{2b}$  может представлять собой водород и  $R^{2b1}$  может представлять собой гидрокси. В других вариантах реализации формул (Ib) и (Ib1)  $R^{2b1}$  может представлять собой водород и  $R^{1b}$  и  $R^{2b}$  могут быть соединены вместе с атомами, с которыми они связаны, с образованием необязательно замещенного 5-членного гетероцикла или необязательно замещенного 6-членного гетероцикла.

Формула (Ic).

В некоторых вариантах реализации L может представлять собой формулу (Ic)



В некоторых вариантах реализации формулы (Ic)  $R^{1c}$  может представлять собой водород. В других вариантах реализации формулы (Ic)  $R^{1c}$  может представлять собой незамещенный  $C_{1-4}$ алкил.

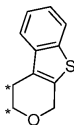
В некоторых вариантах реализации формулы (Ic)  $R^{2c}$  и  $R^{2c1}$  могут оба представлять собой водород. В других вариантах реализации формулы (Ic)  $R^{2c}$  может представлять собой водород и  $R^{2c1}$  может представлять собой незамещенный  $C_{1-4}$ алкил. В других вариантах реализации формулы (Ic)  $R^{2c}$  может представлять собой водород и  $R^{2c1}$  может представлять собой замещенный  $C_{1-4}$ алкил. В дальнейших вариантах реализации формулы (Ic)  $R^{2c}$  может представлять собой водород и  $R^{2c1}$  может представлять собой необязательно замещенный арил( $C_{1-6}$ алкил) или необязательно замещенный гетероцикл( $C_{1-6}$ алкил). В некоторых вариантах реализации формулы (Ic)  $R^{2c}$  может представлять собой водород и  $R^{2c1}$  может представлять собой алкоксиалкил, аминоалкил или гидроксиалкил. В других вариантах реализации формулы (Ic)  $R^{2c}$  может представлять собой водород и  $R^{2c1}$  может представлять собой гидрокси. В других вариантах реализации формулы (Ic)  $R^{2c}$  и  $R^{2c1}$  могут оба представлять собой необязательно замещенный  $C_{1-4}$ алкил.

В некоторых вариантах реализации формулы (Ic)  $R^{3c}$  может представлять собой водород и  $R^{3c1}$  может быть выбран из amino, незамещенного  $C_{1-4}$ алкила, незамещенного  $C_{2-4}$ алкенила, незамещенного  $C_{2-4}$ алкинила, незамещенного  $C_{3-6}$ циклоалкила (например, циклопропила), незамещенного  $C_{1-4}$ алкокси (такого как  $OSiR_3$ ), гидрокси, галогена и незамещенного гетероарил (например, тиазола). В некоторых вариантах реализации  $R^{3c}$  может представлять собой водород и  $R^{3c1}$  может представлять собой гидрокси. В других вариантах реализации  $R^{3c}$  и  $R^{3c1}$  могут оба представлять собой галоген. В дальнейших вариантах реализации  $R^{3c}$  может представлять собой водород и  $R^{3c1}$  может представлять собой незамещенный

$C_{1-4}$ алкил. В дальнейших вариантах реализации формулы (Ic)  $R^{3c}$  может представлять собой гидроксии  $R^{3c1}$  может быть выбран из amino, незамещенного  $C_{1-4}$ алкила, незамещенного  $C_{2-4}$ алкенила, незамещенного  $C_{2-4}$ алкинила, незамещенного  $C_{3-6}$ циклоалкила (например, циклопропила), незамещенного  $C_{1-4}$ алкокси (такого как  $OCH_3$ ), гидрокси, галогена и незамещенного гетероарила (например, тиазола). В некоторых вариантах реализации формулы (Ic)  $R^{3c}$  может представлять собой гидрокси и  $R^{3c1}$  может представлять собой незамещенный  $C_{1-4}$ алкил. В некоторых вариантах реализации формулы (Ic)  $R^{3c}$  и  $R^{3c1}$  могут вместе образовывать  $N=OR^c$ , например  $N=OH$  или  $N=OCH_3$ . В некоторых вариантах реализации формулы (Ic)  $R^{3c}$  и  $R^{3c1}$  могут быть соединены вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием необязательно замещенного 3-6-членного кольца. В некоторых вариантах реализации 3-6-членное кольцо может представлять собой  $C_{3-6}$ циклоалкил. В других вариантах реализации кольцо может представлять собой 3-6-членный гетероцикл, например, необязательно замещенный оксетан. В некоторых вариантах реализации углерод, к которому присоединены  $R^{3c}$  и  $R^{3c1}$ , может представлять собой хиральный центр. Если углерод, к которому присоединены  $R^{3c}$  и  $R^{3c1}$ , представляет собой хиральный центр, в некоторых вариантах реализации этот атом углерода может иметь (R)-конфигурацию. В других вариантах реализации атом углерода, к которому присоединены  $R^{3c}$  и  $R^{3c1}$ , может иметь (S)-конфигурацию.

В некоторых вариантах реализации формулы (Ic)  $Z^c$  может представлять собой N. В некоторых вариантах реализации формулы (Ic)  $Z^c$  может представлять собой CH.

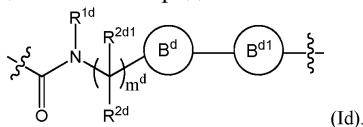
В некоторых вариантах реализации формулы (Ic)  $R^{4c}$  и  $R^{5c}$  могут быть соединены вместе с образованием незамещенного арила (например, фенила). В других вариантах реализации формулы (Ic)  $R^{4c}$  и  $R^{5c}$  могут быть соединены вместе с образованием незамещенного гетероарила, такого как пиперидинил. В других вариантах реализации формулы (Ic)  $R^{4c}$  и  $R^{5c}$  могут быть соединены вместе с образованием необязательно замещенного гетероцикла. В некоторых вариантах реализации необязательно замещенный гетероцикл может представлять собой необязательно замещенный трициклический гетероцикл, та-



кой как необязательно замещенный , где каждый символ \* указывает точку присоединения к 6-членному кольцу.

Формула (Id).

В некоторых вариантах реализации L может представлять собой формулу (Id)

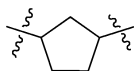


В некоторых вариантах реализации формулы (Id)  $R^{1d}$  может представлять собой водород. В других вариантах реализации формулы (Id)  $R^{1d}$  может представлять собой незамещенный  $C_{1-4}$ алкил.

В некоторых вариантах реализации формулы (Id)  $R^{2d}$  и  $R^{2d1}$  оба могут представлять собой водород. В других вариантах реализации формулы (Id)  $R^{2d}$  может представлять собой водород и  $R^{2d1}$  может представлять собой незамещенный  $C_{1-4}$ алкил. В других вариантах реализации формулы (Id)  $R^{2d}$  может представлять собой водород и  $R^{2d1}$  может представлять собой замещенный  $C_{1-4}$ алкил. В дальнейших вариантах реализации формулы (Id)  $R^{2d}$  может представлять собой водород и  $R^{2d1}$  может представлять собой необязательно замещенный арил( $C_{1-6}$ алкил) или необязательно замещенный гетероцикл( $C_{1-6}$ алкил). В некоторых вариантах реализации формулы (Id)  $R^{2d}$  может представлять собой водород и  $R^{2d1}$  может представлять собой алкоксиалкил, аминоалкил или гидроксиалкил. В других вариантах реализации формулы (Id)  $R^{2d}$  может представлять собой водород и  $R^{2d1}$  может представлять собой гидроксид. В других вариантах реализации формулы (Id)  $R^{2d}$  и  $R^{2d1}$  оба могут представлять собой необязательно замещенный  $C_{1-4}$ алкил.

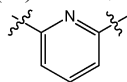
В некоторых вариантах реализации формулы (Id)  $m^d$  может представлять собой 0. В других вариантах реализации формулы (Id)  $m^d$  может представлять собой 1.

В некоторых вариантах реализации формулы (Id) кольцо  $B^d$  может представлять собой необязательно замещенный  $C_5$  циклоалкил. В некоторых вариантах реализации кольцо  $B^d$  может представлять собой



необязательно замещенный

В некоторых вариантах реализации формулы (Id) кольцо  $B^{d1}$  может представлять собой обяза-



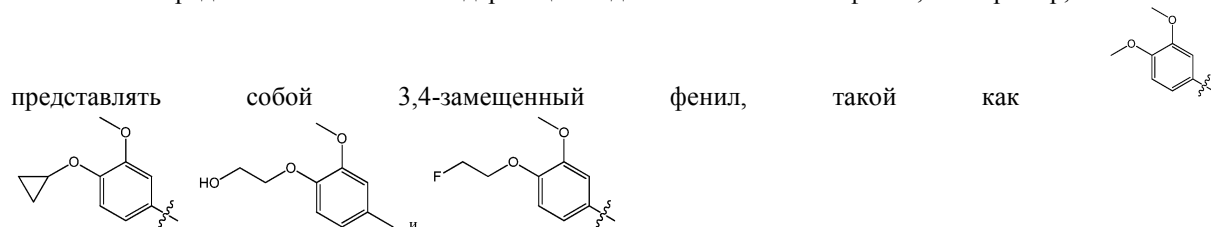
тельно замещенный пиридинил, имеющий структуру

$C_5$ -кольцо циклоалкила и/или пиридинила может быть незамещенным или может содержать один или больше заместителей. Подходящие заместители включают следующие, но не ограничиваются ими:

амино, содержащий один заместитель амино, содержащий два заместителя амино, гидроксиалкил, алкил и алкокси.

В некоторых вариантах реализации А может быть замещенным. В других вариантах реализации А может быть незамещенным. Если А замещен, возможный заместитель или заместители включают приведенные в списке "замещенных" вместе с описанными здесь.

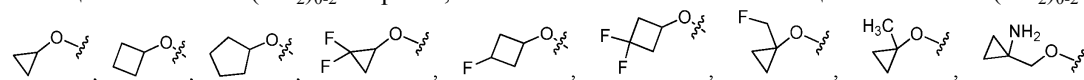
В некоторых вариантах реализации А может представлять собой необязательно замещенный арил, например, А может представлять собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах реализации А может представлять собой пара-замещенный фенил. В некоторых вариантах реализации А может представлять собой содержащий два заместителя фенил, например, А может

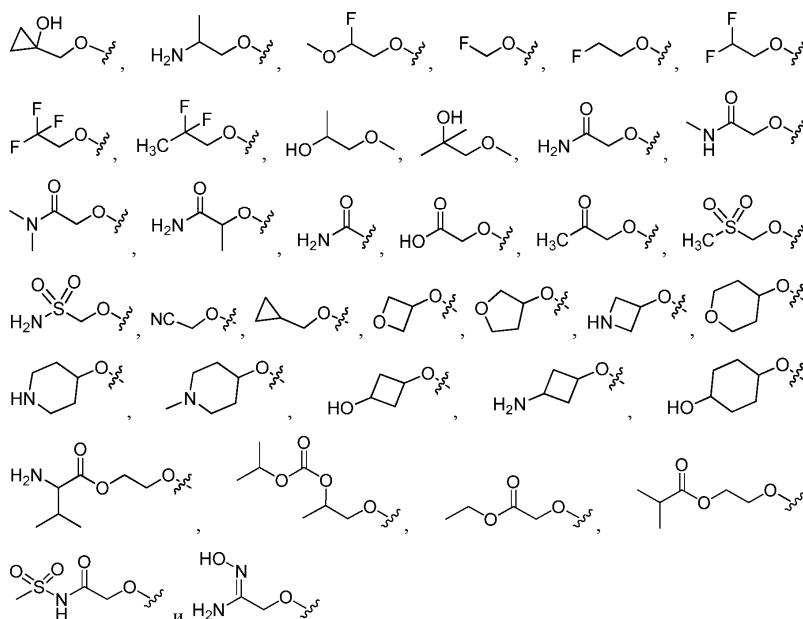


В некоторых вариантах реализации А может представлять собой замещенный фенил, который содержит 3 или больше заместителей. В других вариантах реализации А может представлять собой незамещенный фенил. В некоторых вариантах реализации А может представлять собой необязательно замещенный нафтил.


В некоторых вариантах реализации, и без ограничения, А может представлять собой фенил, содержащий один или больше заместителей, выбранных из незамещенного  $C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного  $C_{1-4}$ алкила, циклоалкила, гидрокси, необязательно замещенного  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{1-4}$ алкокси, галогена, галоалкила, необязательно замещенного галоалкокси, нитро, амино, содержащего один заместитель амино, содержащий два заместителя амино, -О-амидо, сульфенила, алкилоксиалкила, необязательно замещенного арила (например, необязательно замещенный фенила), необязательно замещенного моноциклического гетероарила, необязательно замещенного моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного арила ( $C_{1-4}$ алкила), необязательно замещенного моноциклического гетероарила ( $C_{1-4}$ алкила), необязательно замещенного моноциклического гетероциклила ( $C_{1-4}$ алкила), гидроксиалкила и аминоалкила. В некоторых вариантах реализации необязательно замещенный  $C_{1-4}$ алкокси может содержать дополнительные заместители, например может содержать дополнительный заместитель, выбранный из  $C_{1-4}$ алкила, гало, гидрокси, С-карбокси, С-амидо, амино, моно-алкиламина, ди-алкиламина и аминокислоты. В некоторых вариантах реализации необязательно замещенный галоалкокси может содержать дополнительный заместитель, например может дополнительно содержать в качестве заместителя  $C_{1-4}$ алкокси. В некоторых вариантах реализации необязательно замещенный гетероарил может содержать дополнительный заместитель, например может дополнительно содержать в качестве заместителя  $C_{1-4}$ алкил.

Примеры подходящих заместителей включают следующие, но не ограничиваются ими: метил, этил, пропил (н-пропил и изопропил), бутил (н-бутил, изобутил и т-бутил), гидрокси, метокси, этокси, пропоксиды (н-пропоксиды и изопропоксиды), бутокси (н-бутокси, изобутокси и т-бутокси), фенокси, бром, хлор, фтор, трифторметил, дифторметокси, трифторметокси, циано, N,N-диметиламин, N,N-диэтиламин, N-метил-N-этиламин, N-метиламино, N-этиламино, амино, N-амидо (например, -NH-C(=O) $C_{1-4}$ алкил), алкилтио (такой как  $CH_3CH_2S-$ ), N-сульфонамидо (например, -NH-S(O) $_2C_{1-4}$ алкил), необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный имидазол, необязательно замещенный морфолинил, необязательно замещенный пиразол, необязательно замещенный пирролидинил, необязательно замещенный пиридирил, необязательно замещенный пиперидинил, необязательно замещенный пиперидинон, необязательно замещенный пирролидинон, необязательно замещенный пиридин, необязательно замещенный пиразин, необязательно замещенный 1,2,4-оксадиазол, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-ОН, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1,2</sub>-NH(CH<sub>3</sub>), необязательно замещенный -(CH<sub>2</sub>)<sub>1,2</sub>-имидазол, необязательно замещенный -(CH<sub>2</sub>)<sub>1,2</sub>-пирролидинон, необязательно замещенный -(CH<sub>2</sub>)<sub>1,2</sub>-имидазолидинон, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH(CH<sub>3</sub>), -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2,4</sub>ОН, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>ОСН<sub>3</sub>, необязательно замещенный O(CH<sub>2</sub>)<sub>0,2</sub>-циклопентанон, необязательно замещенный -O(CH<sub>2</sub>)<sub>0,2</sub>-пирролидинон, необязательно замещенный -O(CH<sub>2</sub>)<sub>0,2</sub>-морфолинил, необязательно замещенный -O(CH<sub>2</sub>)<sub>0,2</sub>-триазол, необязательно замещенный -O(CH<sub>2</sub>)<sub>0,2</sub>-имидазол, необязательно замещенный -O(CH<sub>2</sub>)<sub>0,2</sub>-пиразол, необязательно замещенный -O(CH<sub>2</sub>)<sub>0,2</sub>-тетрагидрофуран, необязательно замещенный -O(CH<sub>2</sub>)<sub>0,2</sub>-пирролидинон, необязательно замещенный -O(CH<sub>2</sub>)<sub>0,2</sub>-тетразол, необязательно замещенный -O(CH<sub>2</sub>)<sub>0,2</sub>-тетразолон,





В некоторых вариантах реализации А может представлять собой необязательно замещенный циклоалкил. Подходящие примеры необязательно замещенных циклоалкилов включают следующие, но не ограничиваются ими: необязательно замещенный циклогексил и необязательно замещенный циклопентил. В других вариантах реализации А может представлять собой необязательно замещенный циклоалкенил, например, необязательно замещенный циклогексенил. В некоторых вариантах реализации А может пред-

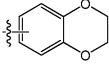
ставлять собой необязательно замещенный бициклический циклоалкенил, такой как 

В некоторых вариантах реализации А может представлять собой необязательно замещенный арил( $C_{1-2}$ алкил). В некоторых вариантах реализации А может представлять собой необязательно замещенный бензил.

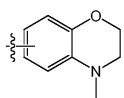
В некоторых вариантах реализации А может представлять собой необязательно замещенный моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах реализации А может представлять собой необязательно замещенный моноциклический 5-членный гетероарил. В других вариантах реализации А может представлять собой необязательно замещенный моноциклический 6-членный гетероарил. В некоторых вариантах реализации А может представлять собой необязательно замещенный бициклический гетероарил.

В некоторых вариантах реализации необязательно замещенный гетероарил может быть выбран из необязательно замещенного имидазола, необязательно замещенного тиазола, необязательно замещенного фурана, необязательно замещенного тиофена, необязательно замещенного пиррола, необязательно замещенного пиридина, необязательно замещенного пиримидина, необязательно замещенного пиразина, необязательно замещенного хинолинила, необязательно замещенного имидазола, необязательно замещенного оксазола, необязательно замещенного изоксазола, необязательно замещенного бензоимидазола, необязательно замещенного бензоксазола, необязательно замещенного бензотиазола и необязательно замещенного имидазо[1,2-а]пиримидина. В некоторых вариантах реализации А может представлять собой необязательно замещенный тиофен. В других вариантах реализации А может представлять собой необязательно замещенный тиазол. В дальнейших вариантах реализации А может представлять собой необязательно замещенный пиридин. В других вариантах реализации А может представлять собой необязательно замещенный пиримидин. В некоторых вариантах реализации А может представлять собой необязательно замещенный пиразин. В других вариантах реализации А может представлять собой необязательно замещенный имидазол. В дальнейших вариантах реализации А может представлять собой необязательно замещенный бензоимидазол, необязательно замещенный бензоксазол или необязательно замещенный бензотиазол.

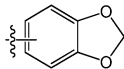
В некоторых вариантах реализации А может представлять собой необязательно замещенный гетероцикл, например необязательно замещенный моноциклический гетероцикл или необязательно замещенный бициклический гетероцикл. В некоторых вариантах реализации А может представлять со-

бой необязательно замещенный 

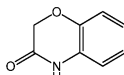
В других вариантах реализации А может представлять собой необязательно замещенный



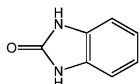
В дальнейших вариантах реализации А может представлять собой необязательно замещенный



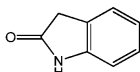
В других вариантах реализации А может представлять собой необязательно замещенный



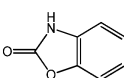
В некоторых вариантах реализации А может представлять собой необязательно замещенный



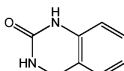
В других вариантах реализации А может представлять собой необязательно замещенный



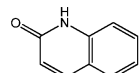
В дальнейших вариантах реализации А может представлять собой необязательно замещенный



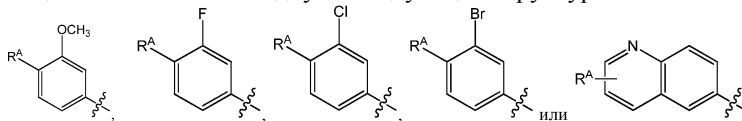
В других вариантах реализации А может представлять собой необязательно замещенный



В некоторых вариантах реализации А может представлять собой необязательно замещенный



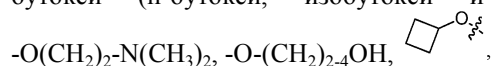
В некоторых вариантах реализации А может содержать в качестве заместителей один или больше  $R^A$ . В некоторых вариантах реализации может присутствовать один  $R^A$ . В некоторых вариантах реализации могут присутствовать два  $R^A$ . В некоторых вариантах реализации могут присутствовать три  $R^A$ . В некоторых вариантах реализации могут присутствовать четыре или больше  $R^A$ . Если присутствуют два или больше  $R^A$ , два или больше  $R^A$  могут быть одинаковыми или два или больше  $R^A$  могут быть разными. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере два  $R^A$  могут быть одинаковыми. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере два  $R^A$  могут быть разными. В некоторых вариантах реализации все  $R^A$  могут быть одинаковыми. В других вариантах реализации все  $R^A$  могут быть разными. В некоторых вариантах реализации А может иметь одну из следующих структур:



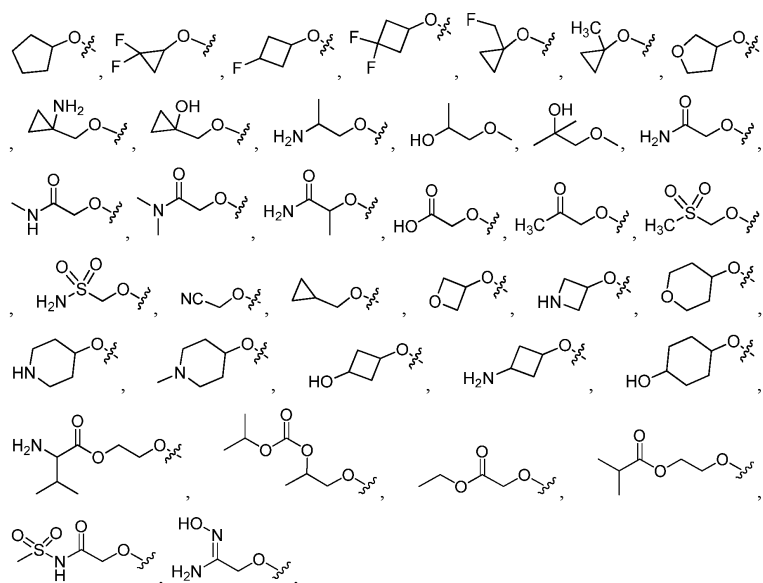
В некоторых вариантах реализации каждый  $R^A$  может быть независимо выбран из незамещенного  $C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного  $C_{1-4}$ алкила, циклоалкила, гидроксильной группы, необязательно замещенного  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{1-4}$ алкокси, галогена, галоалкила, необязательно замещенного галоалкокси, нитро, амина, содержащего один заместитель амина, содержащего два заместителя амина, сульфенила, алкилоксиалкила, арила, моноциклического гетероарила, моноциклического гетероцикла и аминокислоты. В некоторых вариантах реализации необязательно замещенный  $C_{1-4}$ алкокси может содержать дополнительный заместитель, например содержать дополнительный заместитель, выбранный из  $C_{1-4}$ алкила, галогена, гидроксильной группы,  $C$ -карбоксо,  $C$ -амидо,  $N$ -амидо, амина, моноалкиламина, ди-алкиламина и аминокислоты. В некоторых вариантах реализации необязательно замещенный галоалкокси может содержать дополнительный заместитель, например дополнительно содержать в качестве заместителя  $C_{1-4}$ алкокси. В некоторых вариантах реализации необязательно замещенный гетероарил может содержать дополнительный заместитель, например может дополнительно содержать в качестве заместителя  $C_{1-4}$ алкил.

В некоторых вариантах реализации каждый  $R^A$  может представлять собой алкил, такой как метил, этил, пропил ( $n$ -пропил и изопропил) и/или бутил ( $n$ -бутил, изобутил и  $t$ -бутил).

В некоторых вариантах реализации каждый  $R^A$  может представлять собой необязательно замещенный алкокси, например метокси, этокси, пропокси ( $n$ -пропокси и изопропокси), бутокси ( $n$ -бутокси, изобутоксильная группа и  $t$ -бутоксильная группа), фенокси,  $-O(CH_2)_2-NH_2$ ,  $-(CH_2)_2-NH(CH_3)$ ,







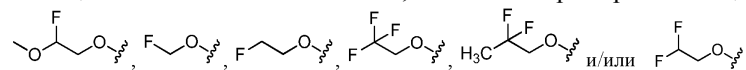
$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ , необязательно замещенный  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-2}$ -морфолинил, необязательно замещенный  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-2}$ -триазол, необязательно замещенный  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-2}$ -имидазол, необязательно замещенный  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-2}$ -циклопентанон, необязательно замещенный  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-2}$ -пирролидинон, необязательно замещенный  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-2}$ -пиразол, необязательно замещенный  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-2}$ -тетрагидрофуран, необязательно замещенный  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-2}$ -пирролидинон, необязательно замещенный  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-2}$ -тетразол, необязательно замещенный  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-2}$ -тетразолон и/или



В некоторых вариантах реализации  $R^A$  может представлять собой  $C_{1-6}$ галкокси, содержащий один или больше следующих заместителей: галоген, гидроксид,  $C_{1-4}$ алкил, циано, amino, содержащий один заместитель amino, содержащий два заместителя amino, сульфонилакарбонил, гидроксамидин,  $S$ -амидо, ацил,  $S$ -карбоксил,  $O$ -карбоксил, сульфонил,  $S$ -сульфонамидо,  $O$ -связанную аминокислоту и сложный эфир карбоната.

В некоторых вариантах реализации каждый  $R^A$  может представлять собой галоалкил, например трифторметил.

В некоторых вариантах реализации каждый  $R^A$  может представлять собой необязательно замещенный галоалкокси, например дифторметокси, трифторметокси,



В некоторых вариантах реализации каждый  $R^A$  может представлять собой галоген, например хлор, бром и/или фтор.

В некоторых вариантах реализации каждый  $R^A$  может представлять собой amino, содержащий один заместитель амин или содержащий два заместителя амин. В качестве примеров  $R^A$  может представлять собой  $N,N$ -диметиламин,  $N,N$ -диэтиламин,  $N$ -метил- $N$ -этиламин,  $N$ -метиламино,  $N$ -этиламино и/или amino.

В некоторых вариантах реализации каждый  $R^A$  может представлять собой гидроксид.

В некоторых вариантах реализации каждый  $R^A$  может представлять собой алкилтио, например этилтио.

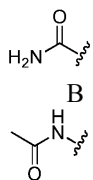
В некоторых вариантах реализации каждый  $R^A$  может представлять собой аминоалкил, такой как  $-(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{NH}(\text{CH}_3)$ .

В некоторых вариантах реализации каждый  $R^A$  может представлять собой алкоксиалкил, например  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ .

В некоторых вариантах реализации каждый  $R^A$  может представлять собой необязательно замещенный арил( $C_{1-4}$ алкил). В некоторых вариантах реализации каждый  $R^A$  может представлять собой необязательно замещенный моноциклический гетероарил( $C_{1-4}$ алкил). В некоторых вариантах реализации каждый  $R^A$  может представлять собой необязательно замещенный моноциклический гетероцикл( $C_{1-4}$ алкил). Неограничивающие примеры включают необязательно замещенный  $-(\text{CH}_2)_{1-2}$ -имидазол, необязательно замещенный  $-(\text{CH}_2)_{1-2}$ -пирролидинон, необязательно замещенный  $-(\text{CH}_2)_{1-2}$ -имидазолидинон.

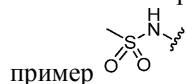
В некоторых вариантах реализации каждый  $R^A$  может представлять собой гидроксилалкил, например  $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{OH}$ .

В некоторых вариантах реализации каждый  $R^A$  может представлять собой  $-\text{O}$ -амидо, например



В некоторых вариантах реализации каждый  $R^A$  может представлять собой -N-амидо, например

В некоторых вариантах реализации каждый  $R^A$  может представлять собой -N-сульфонамидо, на-



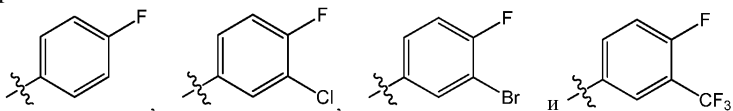
В некоторых вариантах реализации каждый  $R^A$  может представлять собой аминоалкил, например  $-CH_2-NH_2$  и/или  $-CH_2-N(CH_3)H$ .

В некоторых вариантах реализации каждый  $R^A$  может представлять собой необязательно замещенный арил, например, необязательно замещенный фенил.

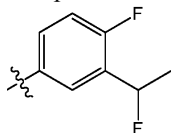
В некоторых вариантах реализации каждый  $R^A$  может представлять собой необязательно замещенный моноциклический гетероарил, такой как необязательно замещенный имидазол, необязательно замещенный пиразол, необязательно замещенный пиридинил, необязательно замещенный пиримидин, необязательно замещенный пиазин и/или необязательно замещенный 1,2,4-оксадиазол.

В некоторых вариантах реализации каждый  $R^A$  может представлять собой необязательно замещенный моноциклический гетероцикл, например, необязательно замещенный пирролидинил, необязательно замещенный пиперидинил, необязательно замещенный морфолинил и/или необязательно замещенный пирролидинон.

В некоторых вариантах реализации  $Y$  может представлять собой необязательно замещенный арил. В некоторых вариантах реализации  $Y$  может представлять собой пара-замещенный фенил, мета-замещенный фенил или орто-замещенный фенил. В некоторых вариантах реализации  $Y$  может представлять собой содержащий один заместитель фенил, такой как моногалозамещенный фенил. В некоторых вариантах реализации  $Y$  может представлять собой содержащий два заместителя фенил, например дигалозамещенный фенил. Например, моногалозамещенные фенилы и дигалозамещенные фенилы включают следующие, но не ограничиваются ими:



В некоторых вариантах реализации  $Y$  может представлять собой содержащий два заместителя фе-



нил, имеющий структуру

В некоторых вариантах реализации  $Y$  может представлять собой замещенный фенил, содержащий 3 или больше заместителей. В других вариантах реализации  $Y$  может представлять собой незамещенный фенил. В некоторых вариантах реализации  $Y$  может представлять собой замещенный нафтил. В других вариантах реализации  $Y$  может представлять собой незамещенный нафтил.

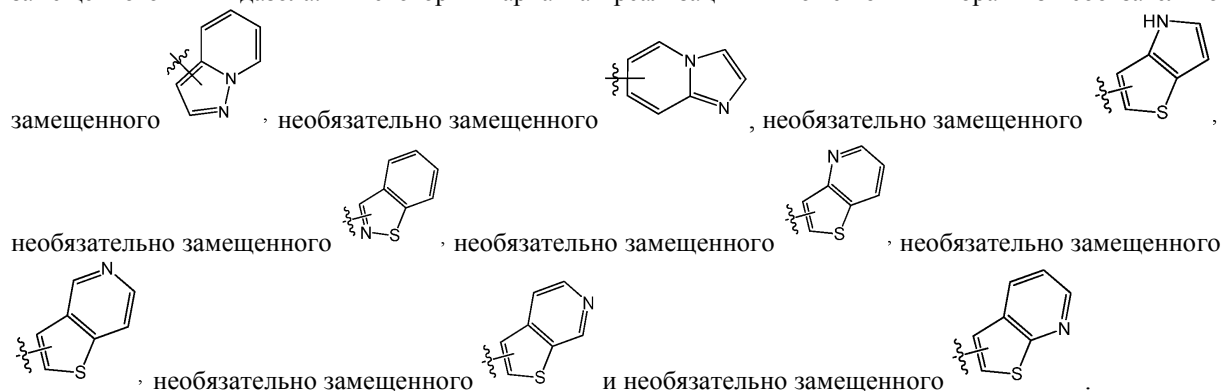
В некоторых вариантах реализации  $Y$  может представлять собой необязательно замещенный циклоалкил (например, необязательно замещенный циклогексил и необязательно замещенный циклогептил). В других вариантах реализации  $Y$  может представлять собой необязательно замещенный циклоалкенил, например, необязательно замещенный циклогексенил. В некоторых вариантах реализации  $Y$  может пред-

ставлять собой необязательно замещенный бициклический циклоалкенил, такой как

В некоторых вариантах реализации  $Y$  может представлять собой необязательно замещенный моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах реализации  $Y$  может быть выбран из необязательно замещенного имидазола, необязательно замещенного фурана, необязательно замещенного тиафена, необязательно замещенного пиррола, необязательно замещенного пиридина, необязательно замещенного пиазина, необязательно замещенного пиридина, необязательно замещенного пиазола, необязательно замещенного оксазола и необязательно замещенный изоксазола. В некоторых вариантах реализации  $Y$  может представлять собой замещенный моноциклический гетероарил, включая те, которые описаны в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации  $Y$  может представлять собой незамещенный моноциклический гетероарил, включая те, которые описаны в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации  $Y$  может представлять собой необязательно замещенный бициклический гетероарил. В некоторых вариантах реализации  $Y$  может быть выбран из необязательно замещенного бензотиафена, необязательно замещенного бензофурана, необязательно замещенного ин-

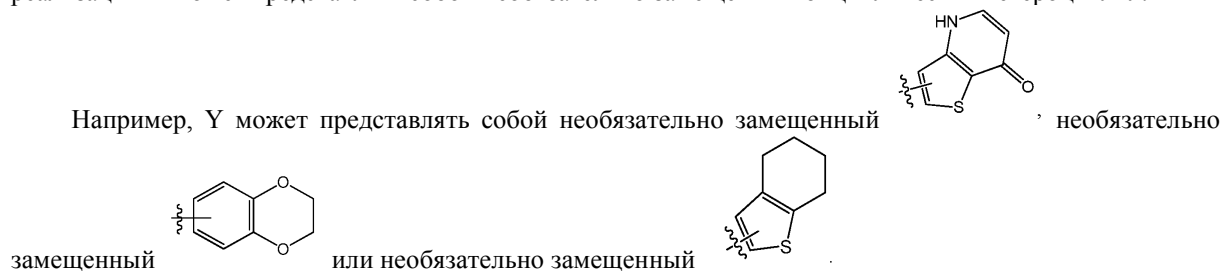
дол, необязательно замещенного хинолинила, необязательно замещенного изохинолинила, необязательно замещенного бензоксазола, необязательно замещенного бензоизоксазола, необязательно замещенного бензоизотиазола, необязательно замещенного бензотиазола, необязательно замещенного бензоимидазола, необязательно замещенного бензотриазола, необязательно замещенного 1Н-индазола и необязательно замещенного 2Н-индазола. В некоторых вариантах реализации Y может быть выбран из необязательно



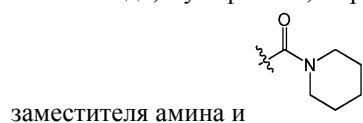
В некоторых вариантах реализации Y может представлять собой замещенный бициклический гетероарил, включая те, которые описаны в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации Y может представлять собой незамещенный бициклический гетероарил, включая те, которые описаны в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации Y может представлять собой необязательно замещенный гетероцикл. В некоторых вариантах реализации Y может представлять собой необязательно замещенный моноциклический гетероцикл, такой как необязательно замещенный пиридион. В другом варианте реализации Y может представлять собой необязательно замещенный бициклический гетероцикл.

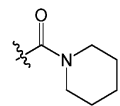
Например, Y может представлять собой необязательно замещенный



Если Y является замещенным, Y может содержать в качестве заместителей один или больше R<sup>B</sup>. В некоторых вариантах реализации каждый R<sup>B</sup> может быть независимо выбран из циано, галогена, необязательно замещенного C<sub>1-4</sub>алкила, незамещенного C<sub>2-4</sub>алкенила, незамещенного C<sub>2-4</sub>алкинила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного 5- или 6-членного гетероарила, необязательно замещенного 5- или 6-членного гетероцикла, гидроксид, C<sub>1-4</sub>алкокси, алкоксиалкила, C<sub>1-4</sub>галоалкила, галоалкокси, незамещенного ацила, необязательно замещенного -С-карбоксии, необязательно замещенного -С-амидо, сульфонил, карбонил, амин, содержащего один заместитель амина, содержащего два



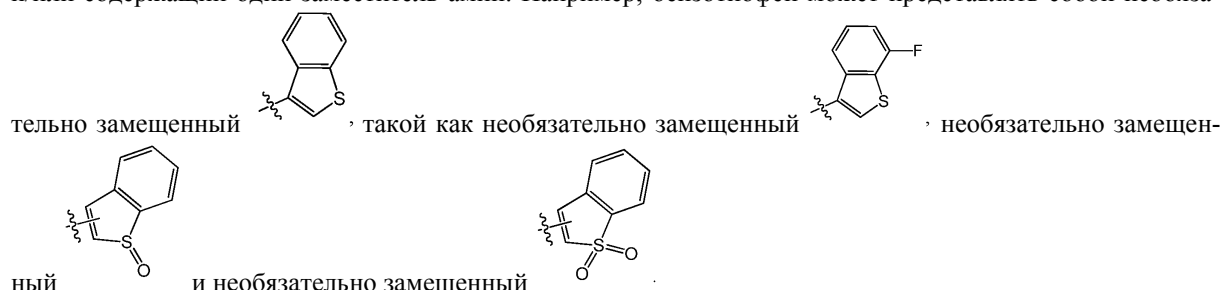
В некоторых вариантах реализации, если Y представляет собой необязательно замещенный фенил, этот фенил может содержать в качестве заместителей 1, 2, 3 или больше циано, галогенов, необязательно замещенных C<sub>1-4</sub>алкилов, незамещенных C<sub>2-4</sub>алкенилов, незамещенных C<sub>2-4</sub>алкинилов, необязательно замещенных арилов, необязательно замещенных 5- или 6-членных гетероарилов, необязательно замещенных 5- или 6-членных гетероциклов, гидроксид, C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-4</sub>галоалкилов (таких как CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>), галоалкокси (таких как OCF<sub>3</sub>), незамещенных ацилов, необязательно замещенных -С-карбоксии, необязательно замещенных -С-амидо, сульфонил, амин, моно-C<sub>1-4</sub>алкилов аминов, ди-C<sub>1-4</sub>алкиламинов и/или



В других вариантах реализации, если Y представляет собой необязательно замещенный моноциклический гетероарил, этот моноциклический гетероарил может содержать в качестве заместителей 1, 2, 3 или больше галогенов, необязательно замещенных C<sub>1-4</sub>алкилов, необязательно замещенных фенилов и/или незамещенного ацила. В дальнейших вариантах реализации, если Y представляет собой необязательно замещенный бициклический гетероарил, этот бициклический гетероарил может содержать в каче-

стве заместителей 1, 2, 3 или больше галогенов, необязательно замещенных  $C_{1-4}$ алкилов, необязательно замещенных фенилов, гидрокси,  $C_{1-4}$ алкокси, незамещенных ацилов, карбонил, циано, amino, моно- $C_{1-4}$ алкиламинов и/или ди- $C_{1-4}$ алкиламинов.

В некоторых вариантах реализации Y может представлять собой необязательно замещенный бензотиофен. В некоторых вариантах реализации Y может представлять собой замещенный бензотиофен. В других вариантах реализации Y может представлять собой незамещенный бензотиофен. В некоторых вариантах реализации бензотиофен может содержать в качестве заместителей один или больше из следующих: галоген (такой как фтор, хлор и/или бром), карбонил,  $C_{1-4}$ алкил, гидрокси,  $C_{1-4}$ алкокси,  $NH_2$  и/или содержащий один заместитель амин. Например, бензотиофен может представлять собой обяза-



В некоторых вариантах реализации Y может представлять собой необязательно замещенный бензофуран.

В некоторых вариантах реализации Y может представлять собой необязательно замещенный индол. В некоторых вариантах реализации Y может представлять собой замещенный индол. В некоторых вариантах реализации индол может содержать в качестве заместителей 1, 2, 3 или больше фенилов (замещенных или незамещенных),  $C_{1-4}$ алкилов и/или гало. В других вариантах реализации Y может представлять собой незамещенный индол.

В некоторых вариантах реализации Y может содержать в качестве заместителей один или больше галогенов. В некоторых вариантах реализации Y может содержать в качестве заместителей один или больше незамещенных  $C_{1-4}$ алкилов. В некоторых вариантах реализации Y может содержать в качестве заместителей один или больше гидрокси. В некоторых вариантах реализации Y может содержать в качестве заместителей один или больше необязательно замещенных фенилов. В некоторых вариантах реализации Y может содержать в качестве заместителей один или больше алкокси. В некоторых вариантах реализации Y может содержать в качестве заместителей один или больше ацилов. В некоторых вариантах реализации Y может содержать в качестве заместителей один или больше amino, содержащих один заместитель amino или содержащих два заместителя amino. В некоторых вариантах реализации Y может содержать в качестве заместителей один или больше галоалкилов. В некоторых вариантах реализации Y может содержать в качестве заместителей один или больше галоалкокси. В некоторых вариантах реализации Y может содержать в качестве заместителей один или больше C-карбокси. В некоторых вариантах реализации Y может содержать в качестве заместителей один или больше C-амидо. В некоторых вариантах реализации Y может содержать в качестве заместителей один или больше гидроксиалкилов.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) может быть выбран из следующих соединений:

1, 13-1, 100, 101, 102, 103, 105, 106, 107, 108,  
109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 116a, 116b, 117, 117a, 117b, 118, 118a, 118b, 119,  
120, 120a, 120b, 121, 122, 122a, 122b, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 131, 132, 133, 134,  
138, 139, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 151, 152, 153, 154, 155, 158, 159, 162, 163, 164,  
165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183,  
184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202,  
203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 218, 219, 221, 223, 224,  
225, 226, 227, 228, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244,  
245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263,  
264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282,  
283, 284, 285, 286, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 306,  
307, 308, 309, 310, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326,  
327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 342, 343, 344, 345, 346,  
347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365,

366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498a, 498b, 498c, 498d, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604a, 604b, 604c, 604d, 605a, 605b, 605c, 605d, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623a, 623b, 624a, 624b, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633a, 633b, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 680, 681 и 682

или фармацевтически приемлемых солей перечисленных выше соединений.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) может быть выбрано из 149, 150, 156, 157, 160, 217, 220, 222, 229, 287, 302, 303, 304, 305, 311, 401, 473 и 474 или фармацевтически приемлемых солей перечисленных выше соединений. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) может быть выбрано из 130, 135, 140 и 141 или фармацевтически приемлемых солей перечисленных выше соединений. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) может представлять собой 104 или 161 или фармацевтически приемлемые соли перечисленных выше соединений. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) может представлять собой 136 или 137 или фармацевтически приемлемые соли перечисленных выше соединений. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, не может представлять собой соединение, раскрытое в публикации PCT WO 2014/031784, опубликованной 27 февраля 2014 г.

Фармацевтические композиции.

Некоторые описанные в настоящем документе варианты реализации относятся к фармацевтической композиции, которая может включать эффективное количество одного или более соединений, описанных в настоящем документе (например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль) и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, вспомогательное вещество или их комбинации.

Термин "фармацевтическая композиция" относится к смеси одного или большего числа соединений, описанных в настоящем документе, с другими химическими компонентами, такими как разбавители или носители. Фармацевтическая композиция облегчает введение соединения в организм. Фармацевтические соединения могут также быть получены в результате реакции соединений с неорганическими кислотами или органическими кислотами, такими как хлороводородная кислота, бромоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислоты и салициловая кислота. Фармацевтические композиции обычно адаптируют для конкретного предполагаемого пути введения.

Термин "физиологически приемлемый" определяет носитель, разбавитель или вспомогательное вещество, которое не ухудшает биологическую активность и свойства соединения и не вызывает значительные нарушения или повреждения у животного, для которого предназначается доставка композиции.

В настоящем тексте "носитель" относится к соединению, которое облегчает проникновение соединения в клетки или ткани. В качестве примера, но не ограничения, диметилсульфоксид (ДМСО) представляет собой часто применяемый носитель, который облегчает проникновение органических соединений в клетки или ткани субъекта.

В настоящем тексте "разбавитель" относится к ингредиенту в фармацевтической композиции, не обладающему значительной фармакологической активностью, но присутствие которого может быть необходимым или желательным с точки зрения фармацевтики. Например, разбавитель может также применяться для увеличения объема эффективного лекарственного средства, масса которого слишком мала для изготовления и/или введения. Он также может представлять собой жидкость для разбавления лекарственного средства, вводимого путем инъекции, проглатывания или ингаляции. Обычной формой разбавителя в данной области является буферный водный раствор, такой как фосфатный буферный раствор, который имитирует pH и изотоничность человеческой крови.

В настоящем тексте "вспомогательное вещество" относится по существу к инертному веществу, ко-

торое добавляют в фармацевтическую композицию для придания композиции, без ограничения, объема, консистенции, стабильности, связывающей способности, смазки, способности к дезинтеграции и т.д. "Разбавитель" является одним из типов вспомогательного вещества.

Фармацевтические композиции, описанные в настоящем тексте, могут вводиться пациенту-человеку per se или в фармацевтических композициях, в которых они смешаны с другими активными ингредиентами, как в случае комбинированной терапии, или с носителями, разбавителями, вспомогательными веществами или их комбинациями. Подходящий состав зависит от выбранного пути введения. Методики изготовления составов соединений, описанных в настоящем документе, и их введения хорошо известны специалистам в данной области.

Фармацевтические композиции, раскрытые в настоящем документе, могут быть изготовлены способом, который сам по себе известен, например путем обычных процессов смешивания, растворения, гранулирования, изготовления драже, растирания в порошок, заключения в капсулу, включения или таблетирования. Дополнительно, активные ингредиенты содержатся в количестве, эффективном для реализации их предполагаемого назначения. Многие из соединений, применяемых в фармацевтических комбинациях, раскрытых в настоящем документе, могут быть представлены в форме солей с фармацевтически приемлемыми противоионами.

В данной области существует много методик введения соединения, включая следующие, но не ограничиваясь ими: оральное, ректальное, через легкие, топическое, в форме аэрозоля, инъекционное введение и парентеральная доставка, включая внутримышечную, внутривенную, интрамедуллярную инъекции, прямую интравентрикулярную, интраперитонеальную, интраназальную и интраокулярную инъекции.

Соединение также можно вводить топическим, а не системным путем, например посредством инъектирования или имплантации соединения без дополнительной обработки в пораженную область, зачастую в форме депо или состава с замедленным высвобождением. Кроме того, можно вводить соединение в системе для нацеленной доставки, например в липосоме, покрытой тканеспецифичным антителом. Липосомы будут нацелены на определенный орган и селективно поглощены им. Например, в случае респираторной инъекции может быть желателен интраназальный ввод или ввод через легкие.

Композиции могут, при желании, быть представлены в упаковке или диспенсере, которые могут содержать одну или больше дозированных единиц лекарственной формы, содержащих активный ингредиент. Упаковка может, например, содержать металлическую или пластиковую фольгу, как в случае блистерной упаковки. К упаковке или диспенсеру могут прилагаться инструкции по применению. К упаковке или диспенсеру может также прилагаться прикрепленное к контейнеру уведомление в форме, предписанной государственным органом, регулирующим изготовление, применение или продажу фармацевтических средств, в котором указано, что соответствующая форма лекарственного средства одобрена данным органом для применения у человека или в ветеринарии. Такое уведомление, например, может представлять собой метку, утвержденную Управлением США по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA), или вкладыш для одобренных продуктов. Композиции, которые могут включать соединение, описанное в настоящем документе, изготовленные в совместимом фармацевтическом носителе, могут также быть подготовлены, помещены в подходящий контейнер и снабжены этикеткой для лечения соответствующего заболевания.

Способы применения.

Некоторые описанные в настоящем документе варианты реализации относятся к способам облегчения, лечения и/или предотвращения парамиксовирусной инфекции, которые могут включать введение эффективного количества одного или большего числа описанных в настоящем документе соединений или фармацевтической композиции, которая содержит одно или больше соединений, описанных в настоящем документе (например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли).

Некоторые описанные в настоящем документе варианты реализации относятся к способу ингибирования репликации парамиксовируса, которые могут включать осуществление контакта клетки, инфицированной вирусом, с эффективным количеством одного или большего числа соединений формулы (I), или их фармацевтически приемлемых солей, и/или фармацевтической композиции, которая содержит одно или больше соединений, описанных в настоящем документе (например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли).

Некоторые описанные в настоящем документе варианты реализации относятся к способу осуществления контакта с клеткой, инфицированной парамиксовирусом, которые могут включать осуществление контакта клетки, инфицированной вирусом, с эффективным количеством одного или большего числа соединений формулы (I), или их фармацевтически приемлемых солей, и/или фармацевтической композиции, которая содержит одно или больше соединений, описанных в настоящем документе (например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль).

В некоторых вариантах реализации парамиксовирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную респираторно-синцитиальным вирусом человека.

В некоторых вариантах реализации эффективное количество одного или большего числа соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей, одно или большее число соединений фор-









торая содержит одно или больше соединений, описанных в настоящем документе (например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль), можно применять для лечения и/или облегчения бронхолита и/или трахеобронхита, вызванных инфекцией респираторно-синцитиальным вирусом и/или инфекцией вирусом парагриппа человека 3 (ВПГЧ-3). В некоторых вариантах реализации эффективное количество одного или большего числа соединений формулы (I), или их фармацевтически приемлемых солей, и/или фармацевтической композиции, которая содержит одно или больше соединений, описанных в настоящем документе (например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль), можно применять для лечения и/или облегчения пневмонии, вызванной инфекцией респираторно-синцитиальным вирусом и/или инфекцией вирусом парагриппа человека 3 (ВПГЧ-3). В некоторых вариантах реализации эффективное количество одного или большего числа соединений формулы (I), или их фармацевтически приемлемых солей, и/или фармацевтической композиции, которая содержит одно или больше соединений, описанных в настоящем документе (например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль), можно применять для лечения и/или облегчения крупа, вызванного инфекцией респираторно-синцитиальным вирусом и/или инфекцией вирусом парагриппа человека (ВПГЧ-1).

В некоторых вариантах реализации эффективное количество одного или большего числа соединений формулы (I), или их фармацевтически приемлемых солей, и/или фармацевтической композиции, которая содержит одно или больше соединений, описанных в настоящем документе (например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль), можно применять для лечения и/или облегчения лихорадки, кашля, насморка, покраснения глаз, множественных кожных высыпаний, пневмонии, инфекции уха и/или бронхита, являющихся следствиями кори.

В некоторых вариантах реализации эффективное количество одного или большего числа соединений формулы (I), или их фармацевтически приемлемых солей, и/или фармацевтической композиции, которая содержит одно или больше соединений, описанных в настоящем документе (например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль), можно применять для лечения и/или облегчения опухания слюнных желез, лихорадки, потери аппетита и/или усталости, являющихся следствиями паротита.

В некоторых вариантах реализации эффективное количество одного или большего числа соединений формулы (I), или их фармацевтически приемлемых солей, и/или фармацевтической композиции, которая содержит одно или больше соединений, описанных в настоящем документе (например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль), можно применять для предотвращения инфекции вирусом парагриппа человека. В некоторых вариантах реализации инфекция вирусом парагриппа человека может представлять собой вирус парагриппа человека 1 (ВПГЧ-1). В других вариантах реализации инфекция вирусом парагриппа человека может представлять собой вирус парагриппа человека 2 (ВПГЧ-2). В других вариантах реализации инфекция вирусом парагриппа человека может представлять собой вирус парагриппа человека 3 (ВПГЧ-3). В других вариантах реализации инфекция вирусом парагриппа человека может представлять собой вирус парагриппа человека 4 (ВПГЧ-4). В некоторых вариантах реализации одно или больше соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей можно применять для лечения и/или облегчения одного или более подтипов вируса парагриппа человека. Например, одно или больше соединений формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль можно применять для лечения ВПГЧ-1 и/или ВПГЧ-3.

Одно или больше соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей, которые можно применять для лечения, облегчения и/или предотвращения парамиксовирусной инфекции, могут представлять собой соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемую соль, представленную в любом из вариантов реализации, описанных выше.

В настоящем тексте "субъект" относится к животному, которое является объектом лечения, наблюдения или эксперимента. "Животное" включает холоднокровных и теплокровных позвоночных и беспозвоночных, таких как рыбы, моллюски, рептилии и, в частности, млекопитающие. "Млекопитающее" включает следующих животных, но не ограничивается ими: мыши, крысы, кролики, морские паротиты, собаки, кошки, овцы, козы, коровы, лошади, приматы, такие как мартышки, шимпанзе и высшие обезьяны, в частности люди. В некоторых вариантах реализации субъект представляет собой человека.

В настоящем тексте термины "предотвращать" и "предотвращение" обозначают снижение эффективности репликации вируса и/или ингибирование репликации вируса в большей степени у субъекта, которые получает соединение, по сравнению с субъектом, который не получает соединение. Примеры форм предотвращения включают профилактическое введение субъекту, который подвергся воздействию или может быть под воздействием инфекционного агента, такого как парамиксовирус (например, РСВ).

В настоящем тексте термины "лечить", "лечение", "средство лечения", "терапевтический" и "терапия" необязательно означают полное излечение или устранение заболевания или состояния. Любое облегчение нежелательных признаков или симптомов заболевания или состояния, в любой степени, может рассматриваться как лечение и/или терапия. Кроме того, лечение может включать действия, которые могут ухудшать общее самочувствие и вид пациента и могут положительно воздействовать на один или большее число симптомов или аспектов заболевания и в то же время оказывать влияние на другие аспек-

ты заболевания или не связанные с заболеванием системы, которое может считаться нежелательным.

Термины "терапевтически эффективное количество" и "эффективное количество" применяются для обозначения количества активного соединения, или фармацевтического агента, которое вызывает указанный биологический или медицинский ответ. Например, терапевтически эффективное количество соединения может представлять собой количество, необходимое для предотвращения, лечения, снижения выраженности или облегчения одного или более симптомов или состояний заболевания или продления выживания субъекта, которого лечат. Этот ответ может возникать в ткани, системе, организме животного или человека и включает снижение выраженности признаков или симптомов заболевания, которое лечат. Определение эффективного количества полностью лежит в пределах компетенции специалиста в данной области, с учетом приведенного в настоящем документе описания. Терапевтически эффективное количество соединений, раскрытых в настоящем документе, необходимое для получения дозы, будет зависеть от пути введения, типа животного, включая человека, которое лечат, и физических характеристик конкретного рассматриваемого животного. Доза может корректироваться для достижения желаемого эффекта, но будет зависеть от таких факторов как масса, рацион, принимаемые лекарственные средства, и другие факторы, известные специалистам в области медицины.

Различные показатели для определения эффективности способа лечения вирусной инфекции, такой как инфекция, вызванная парамиксовирусом, известны специалистам в данной области. Примеры подходящих показателей включают следующие, но не ограничиваются ими: снижение вирусной нагрузки, снижение репликации вируса, снижение РНК вируса, снижение времени сероконверсии (вирус не определяется в сыворотке пациента), снижение тяжести клинических последствий или смертности, и/или другие показатели влияния на заболевание.

В некоторых вариантах реализации эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой количество, эффективное для снижения титров вируса до практически неопределяемых или очень низких уровней, например до менее  $1,7 \log_{10}$  эквивалентных бляшкообразующих единиц (БОЕэ)/мл или менее  $0,3 \log_{10}$  эквивалентных бляшкообразующих единиц (БОЕэ)/мл. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль может снижать вирусную нагрузку по сравнению с вирусной нагрузкой до введения комбинации (например, через 60 после получения первой дозы комбинации). В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, описанные в настоящем документе, могут снижать вирусную нагрузку до значений ниже  $1,7 \log_{10}$  (БОЕэ)/мл или ниже  $0,3 \log_{10}$  (БОЕэ)/мл. В некоторых вариантах реализации комбинация соединений согласно настоящему изобретению, описанных в настоящем документе, может обеспечивать снижение титра вируса в сыворотке пациента в диапазоне от приблизительно 1,5-log до приблизительно 2,5-log снижения, от приблизительно 3-log до приблизительно 4-log снижения или более чем приблизительно 5-log снижения по сравнению с вирусной нагрузкой до введения комбинации. Например, вирусную нагрузку измеряют перед введением комбинации и через несколько часов после получения первой дозы комбинации (например, через 60 ч после получения первой дозы комбинации).

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут обеспечить по меньшей мере 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 10-, 15-, 20-, 25-, 50-, 75-, 100-кратное или большее снижение репликации парамиксовируса относительно уровней до лечения у субъекта, согласно измерению через несколько часов после получения первой дозы комбинации (например, через 60 ч после получения первой дозы комбинации). В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, описанные в настоящем документе, могут обеспечивать снижение репликации парамиксовируса по сравнению с уровнями до лечения в диапазоне от приблизительно 2-кратного до приблизительно 5-кратного, от приблизительно 10-кратного до приблизительно 20-кратного, от приблизительно 15-кратного до приблизительно 40-кратного или от приблизительно 50-кратного до приблизительно 100-кратного. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут обеспечивать снижение репликации парамиксовируса в диапазоне от 1 до  $1,5 \log$ , от  $1,5$  до  $2 \log$ , от  $2$  до  $2,5 \log$ , от  $2,5$  до  $3 \log$ , от  $3$  до  $3,5 \log$  или от  $3,5$  до  $4 \log$  и большее снижение репликации парамиксовируса по сравнению со снижением репликации парамиксовируса, обеспечиваемого рибавирином (Virazole®) или могут обеспечивать такое же снижение, как и терапия рибавирином (Virazole®) за более короткий промежуток времени, например за один день, два дня, три дня, четыре дня или пять дней, по сравнению со снижением, достигаемым после терапии рибавирином (Virazole®) в течение 5 дней.

Через некоторое время у инфекционных агентов может развиться резистентность (устойчивость) к одному или большему числу терапевтических агентов. Термин "резистентность" в настоящем документе относится к проявлению вирусным штаммом замедленного, сниженного и/или нулевого ответа на терапевтический агент (агенты). Например, после лечения противовирусным агентом вирусная нагрузка у субъекта, инфицированного резистентным вирусом, может снижаться в меньшей степени, чем снижение вирусной нагрузки, наблюдаемое у субъекта, инфицированного нерезистентным штаммом. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль могут вво-

доть субъекту, инфицированному РСВ, резистентным к одному или большему числу различных анти-РСВ агентов (например, рибавирину). В некоторых вариантах реализации развитие резистентных штаммов РСВ замедляется, если субъекта лечат соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью по сравнению с развитием штаммов РСВ, резистентных к другим лекарственным средствам против РСВ.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут снижать процентную долю субъектов, которые испытывают осложнения вирусной инфекции, вызванной РСВ, по сравнению с процентной долей получающих рибавирин субъектов, которые испытывают осложнения. Например, процентная доля субъектов, получающих лечение соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, которые испытывают осложнения, может быть на 10, 25, 40, 50, 60, 70, 80 и 90% меньше процентной доли среди субъектов, получающих лечение рибавирином.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтическую композицию, которая включает соединение, описанное в настоящем документе, могут применять в комбинации с одним или большим числом дополнительных агентов. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль могут применять в комбинации с одним или большим числом агентов, которые в настоящее время используются в качестве принятого стандарта лечения против РСВ. Например, дополнительный агент может представлять собой рибавирин, паливизумаб и иммуноглобулин против РСВ для внутривенного введения - RSV-IGIV. Для лечения РСВ дополнительные анти-РСВ агенты включают следующие, но не ограничиваются ими: антитела к РСВ, ингибитор белка слияния, ингибитор N-белка, ингибитор полимеразы РСВ, ингибитор инозин-5'-монофосфатдегидрогеназы (IMPDH), интерферона и другого соединения, которое ингибирует вирус РСВ, или фармацевтически приемлемые соли любого из указанных выше. В настоящем документе приведен неограничивающий перечень примеров дополнительных агентов.

анти-РСВ антитела	иммуноглобулина против РСВ для внутривенного введения - RSV-IGIV (RespiGam®), паливизумаб (Synagis®, химерное гуманизированной моноклональное тело класса IgG) мотавизумаб (MEDI-524, гуманизированное моноклональное антитело)
Ингибиторы белка слияния	1-циклопропил-3-[[1-(4-гидроксибутил)бензимидазол-2-ил]метил]имидазо[4,5-с]пиридин-2-он (BMS-433771) 4,4''-бис- {4,6-бис-[3-(бис-карбамоилметилсульфамойл)-фениламино]-(1,3,5) триазин-2-иламино}-бифенил-2,2''-дисульфоновая кислота (RFI-641) 4,4'-бис[4,6-ди[3-аминофенил-N,N-бис(2-карбамоилэтил)-сульфонилимино]-1,3,5-триазин-2-иламино]-бифенил-2,2''-дисульфоновая кислота, динатриевая соль (CL387626) 2-[[2-[[1-(2-аминоэтил)-4-пиперидинил]амино]-4-метил-1H-бензимидазол-1-ил]-6-метил-3-пиридинол (JNJ-2408068) 2-[[6-[[[2-(3-гидроксипропил)-5-метилфенил]амино]метил]-2-[[3-(морфолин-4-ил)пропил]амино]бензимидазол-1-ил]метил]-6-метилпиридин-3-ол (TMC-353121) 5,5'-бис[1-(((5-амино-1H-тетразолил)имино)метил)]2,2'',4''-метилидинтрисфенол (VP-14637, MDT-637) N-(2-гидроксиэтил)-4-метокси-N-метил-3-(6-метил-[1,2,4]триазоло[3,4-a]фталазин-3-ил)бензолсульфонамид (P13) 2-((2-((1-(2-аминоэтил)пиперидин-4-ил)амино)-4-метил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ол (R170591) 1,4-бис(3-метилпиридин-4-ил)-1,4-дiazепан (C15) (R)-9b-(4-хлорфенил)-1-(4-фторбензоил)-2,3-дигидро-1H-имидазо[1',2': 1,2]пирроло[3,4-с]пиридин-5(9bH)-он (BTA9981) [2,2-бис(докосилокси-оксиметил)пропил-5-ацетиамидо-3,5-дидезокси-4,7,8,9-тетра-О-(натрий-оксисульфони)-D-глицеро-D-галакто-

	<p>2-нонулопиранозид]онат (MBX-300)          BTA-C286          N-(2-((S)-2-(5-((S)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-хлорфенил)метансульфонамид (GS-5806)          анти-PCB нанотела (например, ALX-0171 (трехвалентное нанотело, Ablynx)          ингибитора белка слияния (такой как пептид, имеющий последовательность DEFDAISQVNEKINQSLAFIRKSDELL (T-67)          пептид, имеющий последовательность FDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLHNVNAG KST (T-118)</p>
Ингибиторы N-белка	<p>(S)-1-(2-фторфенил)-3-(2-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-1H-бензо[e][1,4]дiazепин-3-ил)мочевина (PCB-604)          STP-92 (миРГК, доставляемая с использованием системы доставки на основе наночастиц, Signaomics)          iKT-041 (Inhibikase, ингибиказа)</p>
Ингибиторы полимеразы РСВ	<p>6-{4-[(бифенил-2-илкарбонил)амино]бензоил}-N-циклопропил-5,6-дигидро-4H-тиено[3,2-d][1]бензазепин-2-карбоксамид (YM-53403)          N-циклопропил-5-(4-(2-(пирролидин-1-ил)бензамидо)бензоил)-5,6,7,10-тетрагидробензо[b]циклопента[d]азепин-9-карбоксамид          6-(4-(2-(2-окса-7-азаспиро[3,5]нонан-7-ил)никотинамидо)бензоил)-N-циклопропил-5,6-дигидро-4H-бензо[b]тиено[2,3-d]азепин-2-карбоксамид, 4-амино-8-(3-{[2-(3,4-диметоксифенил)этил]амино}пропил)-6,6-диметил-2-(4-метил-3-нитрофенил)-1H-имидазо[4,5-h]-изохинолинил-7,9(6H,8H)-дион (CAS Reg. No. 851658-10-1)          AZ27</p>
Ингибиторы инозинмонофосфатдегидрогеназы (IMPDH)	<p>рибавирин          5-этинил-1-бета-D-рибофуранозилимидазол-4-карбоксамид (EICAR)          4-гидрокси-3-бета-D-рибофуранозилпиразол-5-карбоксамид (пиразофурин)          1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксимидамид (Тарибавирин, вирамидин)</p>

	1,3,4-тиадиазол-2-илцианамид (LY253963) тетрагидрофуран-3-ил-3-(3-(3-метокси-4-(оксазол-5-ил) фенил) уреидо) бензилкарбамат (VX-497) (4E)-6-(4-гидрокси-6-метокси-7-метил-3-оксо-1,3-дигидро-2-бензофуран-5-ил)-4-метилгекс-4-еновая кислота (микофеноловой кислоты) 2-морфолин-4-илэтил-(E)-6-(4-гидрокси-6-метокси-7-метил-3-оксо-1H-2-бензофуран-5-ил)-4-метилгекс-4-еноат (Микофенолат мофетил)
интерфероны	Интерферон 1 типа Интерферон 2 типа Интерферон 3 типа Альфа-интерферон (IFN- $\alpha$ ) Пегилированный интерферон-альфа-2a (PEGASYS®) Пегилированный интерферон-альфа-2b (PEG-INTRON®) Интерферон альфокон-1 (INFERGEN®) бета-интерферон (IFN- $\beta$ ) лямбда-интерферон (IFN- $\lambda$ )
Другие соединения	двухцепочечного РНК-олигонуклеотида 5-метил-N-[4-(трифторметил) фенил]-изоксазол-4-карбоксамид (лефлумомид), N-(2-хлор-4-метилфенил)-2-((1-(4-метоксифенил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил) тию) пропанамид (JMN3-003) препарат рекомбинантного СС10 человека для интратрахеального введения (CG-100) высокотитровый иммуноглобулин человека (RI-001, AN,N-диметилацетамид (DMA) Biologics Inc.) не-нейтрализующее МАТ против G-белка (mAb 131-2G) ALN-PCB01 (миРГК-агент с последовательностью смысловой нити (от 5' к 3') GGCUCUUAGCAAAGUCAAGdTdT (SEQ ID NO. 3) и последовательностью антисмысловой нити (от 5' к 3') CUUGACUUUGCUAAGAGCCdTdT (SEQ ID NO. 4) ALN-PCB02
	Medi-559 Medi-534 Medi-557

ALN-PCB01 и/или ALN-PCB02 могут быть найдены в публикации США № 2009/0238772, дата подачи 15 декабря 2008 г (Alnylam Pharmaceuticals). ALX-0171 описан в публикации США № 2012/0128669, дата подачи 7 июня 2010 г. T-67, SEQ ID NO:1, патент США № 6623741, дата подачи 29 февраля 2000 г. T-118, SEQ ID NO:2, патент США № 6623741, дата подачи 29 февраля, 2000 г.

Другие примеры соединений согласно настоящему изобретению, которые можно применять в комбинации с соединением формулы (I) или фармацевтически приемлемой солью включают соединения, описанные в WO 2013/186333, опубликованной 19 декабря 2013 г.; WO 2013/186332, опубликованной 19 декабря 2013 г.; WO 2013/186335, опубликованной 19 декабря 2013 г.; WO 2013/186334, опубликованной 19 декабря 2013 г.; WO 2012/080447, опубликованной 21 июня 2012 г.; WO 2012/080449, опубликованной 21 июня 2012 г.; WO 2012/080450, опубликованной 21 июня 2012 г.; WO 2012/080451, опубликованной 21 июня 2012 г.; WO 2012/080446, опубликованной 21 июня 2012 г., WO 2010/103306, опубликованной 16 сентября 2010 г.; WO 2012/068622, опубликованной 31 мая 2012 г.; WO 2005/042530, опубликованной 12 мая 2005 г.; WO 2006/136561, опубликованной 28 декабря 2006 г.; WO 2005/058869, опубликованной 30 июня 2005 г.; заявке США 2013/0090328, опубликованной 11 апреля 2013 г.; WO 2014/009302, опубликованной 16 января 2014 г.; WO 2011/005842, опубликованной 13 января 2011 г.; заявке США 2013/0273037, опубликованной 17 октября 2013 г.; заявке США 2013/0164280, опубликованной 27 июня 2013 г.; заявке США 2014/0072554, опубликованной 13 марта 2014 г.; WO 2014/031784, опубликованной 27 февраля 2014 г., и WO 2014/031784, опубликованной 27 февраля 2014 г.; все перечисленные источники включены в настоящий документ посредством ссылки.

В комбинированной терапии дополнительные агенты можно вводить в количествах, которые, как показано, являются эффективными для этих дополнительных агентов. Такие количества известны в соответствующей области; в альтернативном варианте они могут быть получены в исследованиях вирусной нагрузки или репликации с использованием параметров для "эффективного количества", приведенных выше. В альтернативном варианте применяемое количество может быть меньше эффективного количе-

ства таких дополнительных агентов в монотерапии. Например, применяемое количество может лежать в диапазоне между 90 и 5% такого количества, например составлять 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10 или 5%, или иметь значение, лежащее между указанными точками.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль могут вводить с одним или большим числом дополнительных агентов совместно в одной фармацевтической композиции. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль могут вводить с одним или большим числом дополнительных агентов в виде двух или более отдельных фармацевтических композиций. Например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль могут вводить в одной фармацевтической композиции, и по меньшей мере один из дополнительных агентов могут вводить во второй фармацевтической композиции. Если присутствуют по меньшей мере два дополнительных агента, один или больше дополнительных агентов могут находиться в первой фармацевтической композиции, которая содержит соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере один из других дополнительных агентов может находиться во второй фармацевтической композиции.

Порядок введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли с одним или большим числом вспомогательных агентов может быть различным. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль могут вводить раньше, чем все дополнительные агенты. В других вариантах реализации соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль могут вводить раньше, чем по меньшей мере один дополнительный агент. В дальнейших вариантах реализации соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль могут вводить одновременно с одним или большим числом дополнительных агентов. В других вариантах реализации соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут вводить после введения по меньшей мере одного дополнительного агента. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль могут вводить после введения всех дополнительных агентов.

Потенциальное преимущество от применения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с одним или большим числом дополнительных агентов, описанных выше (включая таблицу), включая их фармацевтически приемлемые соли и пролекарства, может представлять собой снижение необходимого количества (количеств) одного или большего числа соединений, описанных выше (включая таблицу), включая их фармацевтически приемлемые соли и пролекарства, которое эффективно в лечении болезненного состояния, описанного в настоящем тексте (например, респираторно-синцитиального вируса), по сравнению с количеством, необходимым для достижения того же терапевтического результата при введении одного или большего числа соединений, описанных выше (включая таблицу), включая их фармацевтически приемлемые соли, без соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Например, количество соединения, описанного выше (включая таблицу), включая его фармацевтически приемлемую соль и пролекарство, может быть меньше, чем количество соединения, описанного выше (включая таблицу), включая его фармацевтически приемлемую соль и пролекарство, необходимое для достижения такого же снижения вирусной нагрузки при применении в форме монотерапии. Другим потенциальным преимуществом применения соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, в комбинации с одним или большим числом дополнительных агентов, описанных выше (включая таблицу), включая их фармацевтически приемлемые соли и пролекарства, является то, что применение двух или более соединений с различными механизмами действия может обеспечить более высокий барьер для развития устойчивых штаммов вирусов по сравнению с барьером при введении соединения в форме монотерапии.

Дополнительные преимущества применения соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, в комбинации с одним или большим числом дополнительных агентов, описанных выше (включая таблицу), включая их фармацевтически приемлемые соли и пролекарства, могут включать низкую перекрестную резистентность или отсутствие перекрестной резистентности между соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью и одним или большим числом дополнительных агентов, описанных выше (включая таблицу) (включая их фармацевтически приемлемые соли и пролекарства); различные пути выведения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и одного или большего числа дополнительных агентов, описанных выше (включая таблицу) (включая их фармацевтически приемлемые соли и пролекарства); низкое перекрытие профилей токсичности или отсутствие перекрытия профилей токсичности между соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью и одним или большим числом дополнительных агентов, описанных выше (включая таблицу) (включая их фармацевтически приемлемые соли и пролекарства); низкое влияние на цитохром P450 вплоть до отсутствия такого влияния и/или низкие фармакокинетические взаимодействия вплоть до отсутствия фармакокинетических взаимодействий между соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью и одним или большим числом дополнительных агентов, описанных выше (включая таблицу), включая их фармацевтически приемлемые соли и пролекарства.

Для специалиста в данной области очевидно, что пригодная *in vivo* дозировка для введения и конкретный способ введения будут варьировать в зависимости от возраста, веса, тяжести поражения и вида

млекопитающего, которое лечат, конкретных применяемых соединений и конкретного назначения, по которому применяют эти соединения. Определение эффективных уровней дозировки, которые представляют собой уровни дозировки, необходимые для достижения желаемого результата, может быть выполнено специалистом в данной области с использованием рутинных методов, например, клинических испытаний на людях и исследований *in vitro*.

Дозировка может варьировать в широких пределах, в зависимости от желаемых эффектов и показаний к терапевтическому применению. В альтернативном варианте, как понятно для специалиста в данной области, дозировки могут быть основаны на и рассчитаны по площади поверхности пациента. Хотя точная дозировка будет определяться отдельно для каждого лекарственного средства, в большинстве случаев могут быть сделаны некоторые обобщения в отношении дозировки. Ежедневный режим дозирования для взрослого человека-пациента может представлять собой, например, вводимую перорально дозу от 0,01 и 3000 мг каждого активного ингредиента, предпочтительно от 1 до 700 мг, например от 5 до 200 мг. Дозировка может представлять собой одну единственную или ряд из двух или более, вводимых в течение одного или более дней, по мере необходимости для данного субъекта. В некоторых вариантах реализации соединения будут вводить в течение непрерывного курса терапии, например в течение недели или дольше или в течение месяцев или лет.

В тех случаях, когда дозировки для применения у человека установлены по меньшей мере для некоторых состояний, могут применяться те же дозировки или дозировки, которые составляют приблизительно от 0,1 до 500%, более предпочтительно приблизительно от 25 до 250% дозировки, установленной для человека. В случае, когда отсутствуют установленные для человека дозировки, как в случае недавно созданных фармацевтических композиций, подходящая дозировка для человека может быть рассчитана на основании значений ED<sub>50</sub> или ID<sub>50</sub>, или других подходящих значений, определенных в *in vitro* или *in vivo* исследованиях, как надлежащие исследования токсичности и эффективности на животных.

В случаях введения фармацевтически приемлемой соли, дозировка может быть рассчитана по свободному основанию. Для специалиста в данной области очевидно, что в некоторых ситуациях может быть необходимо вводить описанные в настоящем документе соединения в количествах, которые превосходят или даже сильно превосходят указанный выше диапазон предпочтительных дозировок, для эффективного и агрессивного лечения особенно агрессивных заболеваний и инфекций.

Величина дозировки и интервалы между введениями могут корректироваться индивидуально для достижения уровней активного компонента в плазме, достаточных для поддержания модулирующих эффектов или минимальной эффективной концентрации МЭК. МЭК будет различной для разных соединений, но ее можно оценить по данным, полученным *in vitro*. Дозировки, необходимые для достижения МЭК, будут зависеть от индивидуальных характеристик и пути введения. Однако для определения концентраций в плазме могут применяться исследования методом ВЭЖХ и биоанализы. Интервалы между введениями также могут быть определены с использованием значения МЭК. Композиции следует вводить с использованием режима, который поддерживает уровень в плазме выше МЭК 10-90% времени, предпочтительно 30-90% и наиболее предпочтительно 50-90% времени. В случаях местного введения или селективного поглощения эффективная местная концентрация лекарственного средства может быть связана с концентрацией в плазме.

Следует отметить, что лечащий врач будет знать, как и когда прекратить, прервать или изменить введение ввиду токсичности или дисфункции органов. Также лечащий врач также сможет скорректировать введение в направлении более высоких уровней, в случае неадекватного клинического ответа (избегаемая токсичности). Величина вводимой дозы при ведении представляющего интерес нарушения будет варьировать в зависимости от тяжести состояния, которое лечат, и пути введения. Тяжесть состояния можно, например, частично оценить при помощи стандартных прогностических методов оценки. Кроме того, доза и, возможно, частота введения, также будут варьировать в зависимости от возраста, массы тела и ответа конкретного пациента. Схему, сравнимую с обсуждаемой выше, можно использовать в ветеринарной медицине.

Эффективность и токсичность соединений, раскрытых в настоящем документе, могут быть исследованы с использованием известных способов. Например, токсикологические свойства конкретного соединения или группы соединений, имеющих некоторые общие химические фрагменты, можно установить путем определения *in vitro* токсичности по отношению к какой-либо клеточной линии, такой как линия клеток млекопитающего, предпочтительно человека. Результаты таких исследований часто являются прогностическими для токсичности у животных, таких как млекопитающие, в частности люди. В альтернативном варианте, с использованием известных методов может быть определена токсичность конкретных соединений в моделях на животных, таких как мыши, крысы, кролики или обезьяны. Эффективность конкретного соединения может быть установлена с использованием нескольких признанных методов, таких как *in vitro* методы, животные модели или клинические испытания с участием людей. При выборе модели для определения эффективности, опытный специалист может руководствоваться современным уровнем техники для выбора подходящей модели, дозы, пути введения и/или режима.

Синтез.

Соединения формулы (I) и соединения, описанные в настоящем тексте, могут быть получены раз-

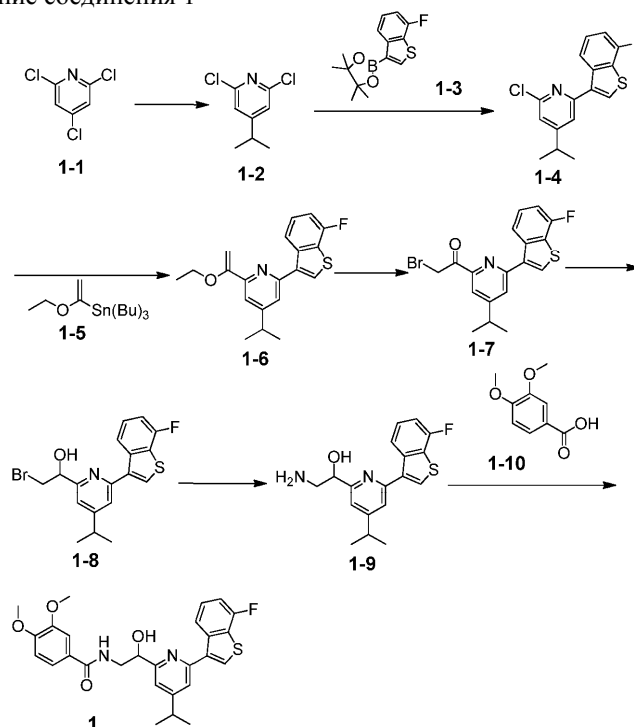


личными путями. Некоторые соединения формулы (I) могут быть приобретены в коммерческих источниках и/или получены с использованием известных процедур синтеза. Общие пути синтеза соединений формулы (I) и некоторые примеры исходных материалов, применяемых для синтеза соединений формулы (I), показаны и описаны в настоящем документе. Пути, показанные и описанные в настоящем документе, являются только иллюстрацией, и не предполагают никакого ограничения объема формулы изобретения. Специалисты в данной области смогут определить модификации раскрытых путей синтеза и разработать альтернативные пути на основе приведенных описаний; все такие модификации и альтернативные пути входят в объем формулы изобретения.

### Примеры

Дополнительные варианты реализации раскрыты более подробно в приведенных ниже примерах, которые ни в коем случае не предназначены для ограничения объема изобретения.

Пример 1. Получение соединения 1



К смеси 1-1 (3,65 г, 20 ммоль) в смеси N-метилпирролидон: ТГФ (2 мл/20 мл) добавляли  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  (622 мг, 2 ммоль). Раствор охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  и медленно добавляли  $i\text{-PrMgCl}$  (20 мл, 2н.) при  $0^\circ\text{C}$ . Раствор перемешивали в течение 2 ч при  $0^\circ\text{C}$ . Раствор экстрагировали этилацетатом и промывали солевым раствором. Органическую фазу концентрировали, в результате чего получали неочищенное соединение 1-2 в форме бесцветного твердого вещества (2,4 г, 63,5%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  190,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

К смеси соединений 1-2 (1 г, 5,29 ммоль) и 1-3 (1,03 г, 5,29 ммоль) в ДМФ (30 мл) добавляли  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (420 мг, 0,529 ммоль) и свежеприготовленный раствор KF (2,57 г в 10 мл воды). Систему дегазировали, а затем насыщали азотом 3 раза. Смесь перемешивали в атмосфере азота при  $70^\circ\text{C}$  с использованием масляной бани в течение 8 ч. Реакционный раствор охлаждали до к.т., разбавляли этилацетатом и отделяли от водяного слоя. Раствор в этилацетате промывали солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем, в результате чего получали соединение 1-4 в форме бесцветного твердого вещества (0,5 г, 31%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  306,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

К смеси соединений 1-4 (900 мг, 2,95 ммоль), 1-5 (1,07 г, 2,95 ммоль) и KF (0,684 г, 11,8 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (228 мг, 0,295 ммоль). Систему дегазировали, а затем насыщали азотом 3 раза. Смесь перемешивали в атмосфере азота при  $70^\circ\text{C}$  с использованием масляной ванны в течение 8 ч. Реакционный раствор охлаждали до к.т., разбавляли этилацетатом и  $\text{H}_2\text{O}$ . Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали, в результате чего получали неочищенное соединение 1-6 (1 г).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  342,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Смесь 1-6 (1 г, 2,9 ммоль) и NBS (516 мг, 2,9 ммоль) в смеси ТГФ (10 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (1 мл) перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Раствор разбавляли водой и экстрагировали водный слой этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщ. раствором  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , а затем солевым раствором. Раствор сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали, в результате чего получали неочищенное соединение 1-7 (1 г).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  392,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

К раствору соединения 1-7 (1 г, 2,55 ммоль) в смеси ТГФ (5 мл) и MeOH (0,5 мл) добавляли  $\text{NaBH}_4$  (193 мг, 5,1 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин под контролем ТСХ. Реакционную смесь нейтрализовали путем добавления  $\text{H}_2\text{O}$  и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем, в результате чего получали соединение 1-8 (200 мг, 20%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  394,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

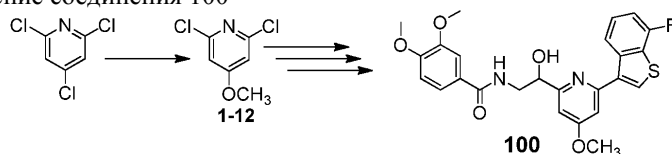
Смесь 1-8 (200 мг, 0,50 ммоль) и насыщ.  $\text{NH}_4\text{OH}/\text{EtOH}$  (1 мл/5 мл) в закрытой пробирке нагревали до 70°C в течение 6 ч. Раствор удаляли при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенное соединение 1-9 (160 мг, 90,0%), которое использовали на следующем этапе прямо без очистки.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  331,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

К раствору соединения 1-9 (65 мг, 0,363 ммоль), НАТО (172 мг, 0,45 ммоль) и DIPEA (117 мг, 0,909 ммоль) в безводном ДМФ (1 мл) добавляли соединение 1-10 (100 мг, 0,303 ммоль) при 25°C. Раствор перемешивали в течение 10 ч при к.т. Раствор разбавляли 1,0н. водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (2×40 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем, в результате чего получали 1 (100 мг, 67,1%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  495,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

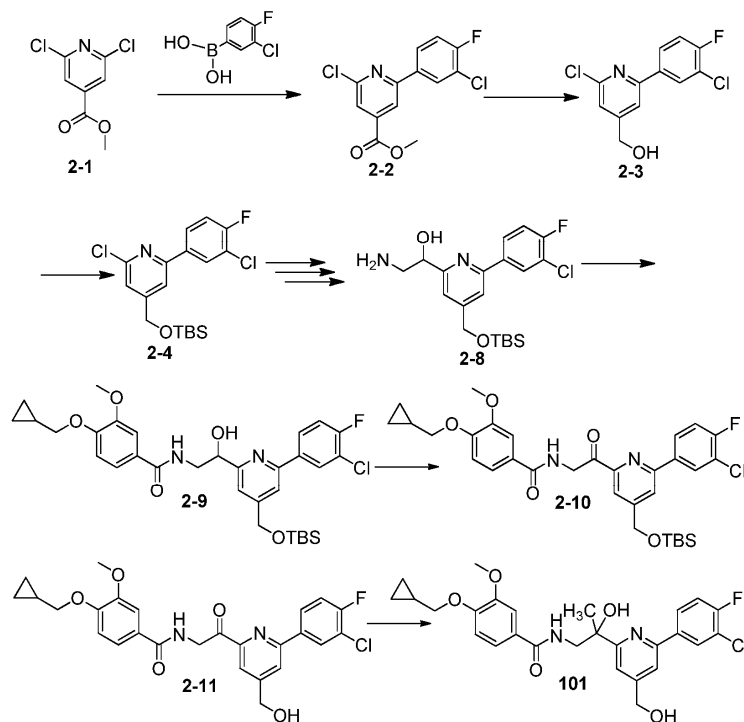
Пример 2. Получение соединения 100



К раствору 2,4,6-трихлорпиридина (6,5 г, 36 ммоль) в безводном метаноле (20 мл) добавляли  $\text{MeONa}$  (2,9 г, 54 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 12 ч. Реакционную смесь нейтрализовали сухим льдом и фильтровали смесь. Раствор концентрировали при пониженном давлении и растворяли остаток в этилацетате. Смесь промывали водой, органические слои сушили над  $\text{NaSO}_4$ . Растворитель концентрировали, в результате чего получали соединение 1-12 (4,2 г, 67%). Соединение 100 получали с использованием соединений 1-12 и 4-(циклопропилметокси)-3-метоксибензойной кислоты, придерживаясь пути синтеза, близким к описанному для получения соединения 1.

100: Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  483. 1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 3. Получение соединения 101



К раствору соединения 2-1 (3 г, 14 ммоль) и бороновой кислоты (2,5 г, 14 ммоль) в смеси диоксан/ $\text{H}_2\text{O}$  (30 мл/5 мл) добавляли  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (1,02 г, 1,4 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (6,8 г, 21 ммоль). Систему дегазировали, а затем насыщали азотом 3 раза. Смесь перемешивали в атмосфере азота при 80°C на масляной бане в течение 2 ч. Раствор охлаждали до к.т., разбавляли этилацетатом и отделяли от водяного слоя. Раствор в ЭА промывали соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем, в результате чего получали соединение 2-2 (2 г, 47,9%).

К раствору соединения 2-2 (2 г, 6,7 ммоль) в MeOH/ДХМ (20 мл/20 мл) медленно добавляли  $\text{NaBH}_4$  (510 мг, 13,4 ммоль) при 0°C. Раствор перемешивали в течение 10 мин, нагревали до 50°C и перемешивали в течение 2 ч. Раствор нейтрализовали водой и экстрагировали этилацетатом. Раствор концентрировали, в результате чего получали неочищенное соединение 2-3 (1,81 г, 100%).

К раствору соединения 2-3 (1,81 г, 6,7 ммоль) в ДМФ добавляли имидазол (1,36 г, 1,34 ммоль) при к.т. Добавляли TBSCl (201 мг, 1,34 ммоль). Раствор перемешивали в течение 18 ч. Раствор промывали водой и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу концентрировали, в результате чего получали соединение 2-4 (1,8 г, 70,0%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением ЖХ/МС:  $m/z$  385,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Соединение 2-10 получали с использованием соединения 2-4 и 4-(циклопропилметокси)-3-метоксибензойной кислоты, придерживаясь пути синтеза, близким к описанному для получения соединения 1.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  = 8,00 (d,  $J=5,51$  Гц, 1H), 7,87 (br. s., 1H), 7,78 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,26 (d,  $J=8,38$  Гц, 1H), 7,14 (t,  $J=8,71$  Гц, 1H), 6,92 (br, 1H), 6,74 (d,  $J=8,38$  Гц, 1H), 5,13 (d,  $J=4,41$  Гц, 2H), 4,72 (s, 2H), 3,71-3,85 (m, 5H) 1,09 (br, 1H), 0,83 (s, 10H) 0,46-0,56 (m, 2H), 0,19-0,30 (m, 2H), 0,00 (s, 7H).

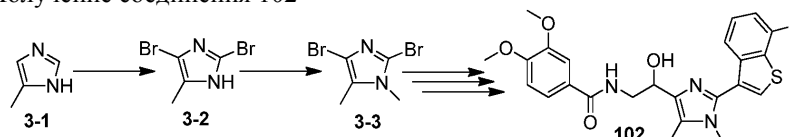
К раствору соединения 2-10 (100 мг, 0,163 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли концентрированную HCl (2 мл) при к.т. и перемешивали смесь в течение 30 мин. Раствор нейтрализовали водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ(FA), в результате чего получали соединение 2-11 (30 мг, 37,0%) в форме белого твердого вещества.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  498,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

К раствору соединения 2-11 (100 мг, 0,20 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли  $\text{MeMgBr}$  (1 мл, 3 ммоль) при к.т. и перемешивали смесь в течение 2 ч. Раствор нейтрализовали водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 1:1), в результате чего получали соединение 101 (20 мг, 19,4%) в форме белого твердого вещества.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  514,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 4. Получение соединения 102



К раствору соединения 3-1 (3,4 г, 40 ммоль) в ТГФ (50 мл) при к.т. Добавляли NBS (14 г, 80 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Очистка колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 2:1) давала соединение 3-2 в виде белого твердого вещества (9,6 г, 99%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  239,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

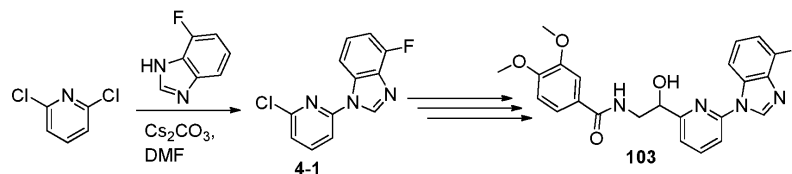
К раствору соединения 3-2 (9,6 г, 40 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (5,4 г, 40 ммоль) в ДМФ (50 мл) при 40°C добавляли  $\text{CH}_3\text{I}$  (6 г, 40 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч при к.т. Раствор вливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 20:1) с получением соединения 3-3 (3 г, 30%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  253,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Соединение 102 получали по существу в соответствии с процедурой для получения соединения 1 с использованием соединения 3-3 и 3,4-диметоксибензойной кислоты. Соединение 102 получали в форме белого твердого вещества.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  470,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 5. Получение соединения 103



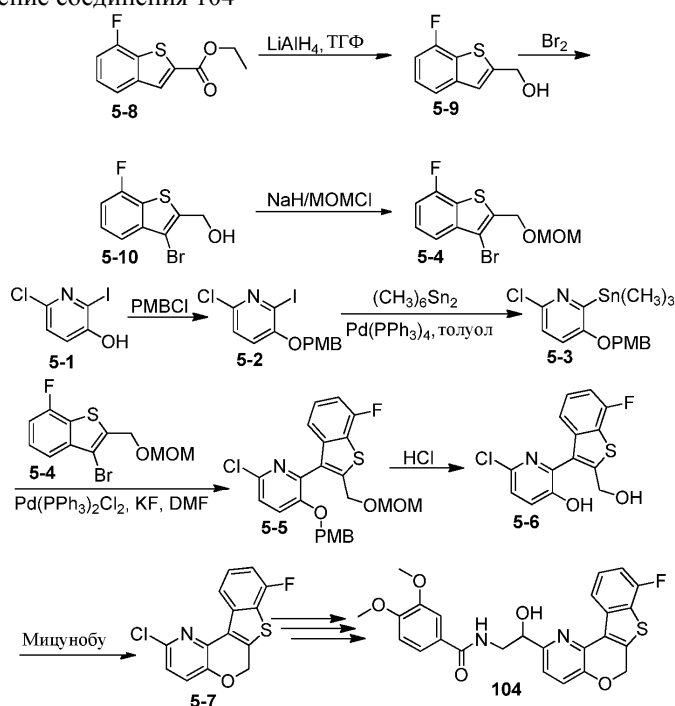
К перемешиваемой смеси 2,6-дихлорпиридина (270 мг, 1,82 ммоль) и 7-фтор-1H-бензо[d]имидазола (248 мг, 1,82 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (709 мг, 2,2 ммоль). Реакцию смеси осуществляли при 120°C в течение 2 ч, а затем охлаждали ее до к.т. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным раствором NaCl. Разделяли слои. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2x25 мл). Объединенные органические слои сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка давала соединение 4-1 (300 мг) в форме белого твердого вещества.

ЖХ/МС:  $m/z$  248,1  $[M+H]^+$ .

Соединение 103 получали в виде желтого масла (100 мг) по существу в соответствии с процедурой для получения 1 с использованием 4-1 и 3,4-диметоксибензойной кислоты.

ЖХ/МС:  $m/z$  437,25  $[M+H]^+$ .

Пример 6. Получение соединения 104



К раствору соединения 5-1 (10 г, 44,0 ммоль) в ДМФ (150 мл) добавляли NaH (7,0 г, 0,177 моль) и перемешивали смесь при 0°C в течение 30 мин. Раствор обрабатывали PMBCl (11,67 г, 0,0748 моль) и перемешивали при к.т. в течение ночи. После завершения превращения реакцию смесь нейтрализовали метанолом (MeOH) и H<sub>2</sub>O и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу концентрировали, в результате чего получали соединение 5-2 (11 г, 87,2%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  375,9  $[M+H]^+$ .

К раствору соединения 5-2 (36 г, 96 ммоль) в толуоле (400 мл) добавляли (CH<sub>3</sub>)<sub>6</sub>Sn<sub>2</sub> (47,0 г, 144,0 ммоль). Смесь барботировали газообразным азотом и перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали в вакууме, в результате чего получали неочищенный продукт, который очищали колоночной хроматографией, в результате чего получали соединение 5-3 (22 г).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  414,0  $[M+H]^+$ .

К раствору соединения 5-8 (30 г, 134 ммоль) в безводном ТГФ (500 мл) порциями добавляли LiAlH<sub>4</sub> (7,6 г, 200 ммоль) при 0°C и перемешивали смесь при к.т. в течение 2 ч (под контролем ТСХ). Реакционную смесь нейтрализовали насыщ. раствором NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали этилацетатом, в результате чего получали неочищенный продукт, который очищали колоночной хроматографией, в результате чего получали соединение 5-9 (22 г).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  183,0  $[M+H]^+$ .

К раствору соединения 5-9 (22 г, 121 ммоль) в ТГФ (400 мл) добавляли NBS (25,7 г, 145 ммоль) и перемешивали смесь при к.т. в течение ночи (под контролем ТСХ). Реакционную смесь нейтрализовали насыщ. раствором Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> и экстрагировали этилацетатом, в результате чего получали неочищенный продукт, который очищали колоночной хроматографией, в результате чего получали соединение 5-10 (23 г).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  460,9  $[M+H]^+$ .

К раствору соединения 5-10 (22 г, 84,6 ммоль) в безводном ТГФ (200 мл) порциями добавляли NaH (8,12 г, 33,85 ммоль) при 0°C и перемешивали смесь при 0°C в течение 30 мин. Добавляли MOMCl (27,08 г, 338,5 ммоль) и перемешивали смесь при к.т. в течение 4 ч. Реакционную смесь нейтрализовали водой и экстрагировали этилацетатом. Органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, в результате чего получали неочищенный продукт, который очищали колоночной хроматографией, в результате чего получали соединение 5-4 (21 г).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  304,9  $[M+H]^+$ .

К раствору соединения 5-3 (6,36 г, 15,4 ммоль) в ДМФ (50 мл) добавляли 5-4 (4,7 г, 15,4 ммоль), KF (3,7 г, 61,6 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (324 мг, 0,46 ммоль). Смесь барботировали газообразным азотом и перемешивали при 100°C в течение ночи. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органи-

ческие слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, в результате чего получали неочищенный продукт, который очищали колоночной хроматографией, в результате чего получали соединение 5-5 (3,8 г).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  474,1  $[M+H]^+$ .

К раствору соединения 5-5 (4,5 г, 9,51 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли 10% HCl (30 мл) и перемешивали при 110°C в течение ночи. Смесь охлаждали до к.т. и доводили pH до 7,0 путем добавления насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub>. Смесь экстрагировали этилацетатом. Органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, в результате чего получали соединение 5-6 (2,0 г), которое использовали на следующем этапе без очистки.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  310,0  $[M+H]^+$ .

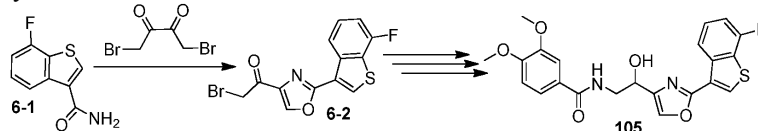
К раствору соединения 5-6 (1,3 г, 4,2 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли PPh<sub>3</sub> (1,32 г, 5,05 ммоль) и перемешивали смесь при к.т. в течение 10 мин. DIAD (1,01 г, 5,05 ммоль) добавляли порциями и перемешивали смесь при нагревании с обратным холодильником в течение 4 ч. Смесь концентрировали в вакууме, в результате чего получали неочищенный продукт, который очищали колоночной хроматографией, в результате чего получали соединение 5-7 (0,7 г).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  292,0  $[M+H]^+$ .

Соединение 104 получали в форме белого твердого вещества (50 мг) по существу в соответствии с процедурой для получения соединения 1 с использованием соединения 5-7 и 3,4-диметоксибензойной кислоты.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  481,1  $[M+H]^+$ .

Пример 7. Получение соединения 105

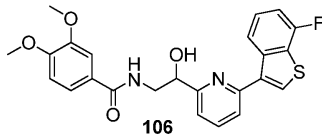


К раствору соединения 6-1 (196 мг, 1,0 ммоль), 1,4-дибромбутан-2,3-диона (241 мг, 1,0 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли AgOTf (255 мг, 1,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C под действием микроволнового излучения в течение 15 мин. Смесь концентрировали при низком давлении. Остаток очищали при помощи колонки с силикагелем (ПЭ/ЭА) с получением соединения 6-2 (270 мг, 80%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  339,9  $[M+H]^+$ .

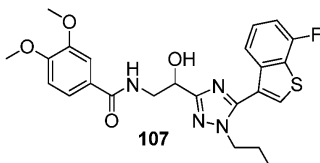
Соединение 105 получали (100 мг, 48%) по существу в соответствии с процедурой для получения 1 с использованием соединения 6-2 и 3,4-диметоксибензойной кислоты.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  442,9  $[M+H]^+$ .



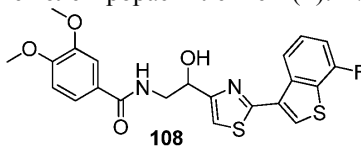
Соединение 106 получали с использованием 2,6-дибромпиридина, 2-(7-фторбензо[b]тиофен-3-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана и 3,4-диметоксибензойной кислоты в соответствии с путем синтеза, близким к описанному для получения соединения 1.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  452,9  $[M+H]^+$ .



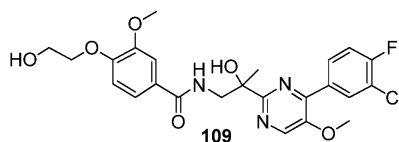
Соединение 107 получали с использованием 3,4-диметоксибензойной кислоты и 3-бром-5-(7-фторбензо[b]тиофен-3-ил)-1-пропил-1H-1,2,4-триазола в соответствии с путем синтеза, близким к описанному для получения соединения 1.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  485,0  $[M+H]^+$ .



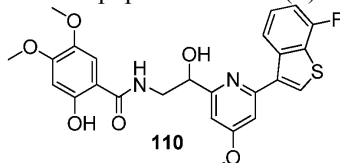
Соединение 108 получали с использованием 2,4-дибромтриазола, 2-(7-фторбензо[b]тиофен-3-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана и 3,4-диметоксибензойной кислоты в соответствии с путем синтеза, близким к описанному для получения соединения 1.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+) -ЖХ/МС:  $m/z$  459,0  $[M+H]^+$ .



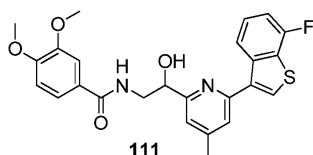
Соединение 109 получали с использованием 2,4-дихлор-5-метоксипиримидина, (3-хлор-4-фторфенил)бороновой кислоты и 4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксибензойной кислоты в соответствии с путем синтеза, близким к описанному для получения соединения 1.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  506,1  $[M+H]^+$ .



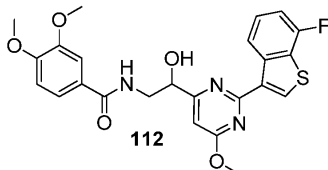
Соединение 110 получали с использованием 2-гидрокси-4,5-диметоксибензойной кислоты и 2-амино-1-(6-(7-фторбензо[b]тиофен-3-ил)-4-метоксипиримидин-2-ил)этанол в соответствии с путем синтеза, который очень близок к описанному для получения соединения 1. Соединение 110 получали в форме белого твердого вещества.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  498,9  $[M+H]^+$ .



Соединение 111 получали по существу в соответствии с процедурой для получения 1 с использованием 2,4-дибромтиазол, 2-(7-фторбензо[b]тиофен-3-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана и 3,4-диметоксибензойной кислоты. Соединение 111 получали в форме белого твердого вещества.

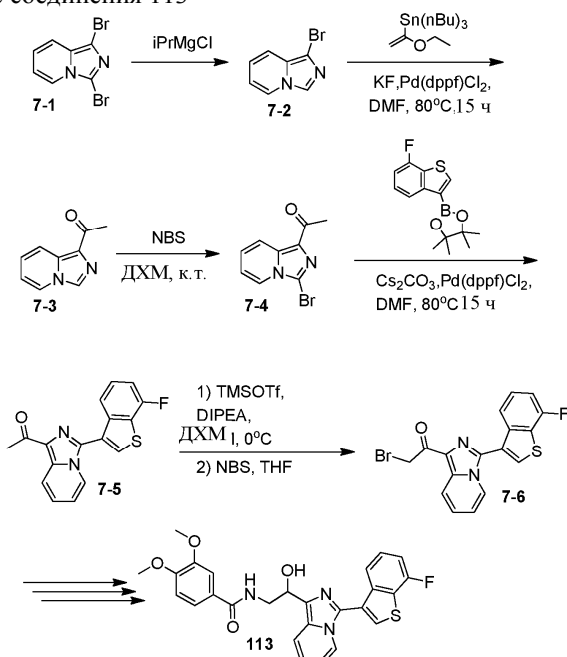
+ESI-ЖХ/МС:  $m/z$  466,9  $[M+H]^+$ .



Соединение 112 получали с использованием 4-хлор-2-йод-6-метоксипиримидина, 2-(7-фторбензо[b]тиофен-3-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана и 3,4-диметоксибензойной кислоты, придерживаясь пути синтеза, который очень близок к описанному, для получения соединения 1.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  484,1  $[M+H]^+$ .

Пример 8. Получение соединения 113



К раствору соединения 7-1 (7,5 г, 27,17 ммоль) в ТГФ (100 мл) медленно добавляли *i*-PrMgCl

(25 мл, 2 М в ТГФ) при к.т. и перемешивали смесь в течение 10 мин. Раствор нейтрализовали метанолом (MeOH) и разбавляли дихлорметаном (20 мл). Раствор промывали солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали, в результате чего получали неочищенное соединение 7-2 (5 г, 94,3%).

К раствору соединения 7-2 (1 г, 5,1 ммоль), содержащего олово реагента (3,71 г, 10,2 ммоль) и KF (1,18 г, 20,4 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (372 мг, 0,51 ммоль). Систему дегазировали, а затем насыщали азотом 3 раза. Смесь перемешивали в атмосфере азота при 80°C на масляной бане в течение 15 ч. Раствор охлаждали до к.т. Смесь разбавляли этилацетатом. Раствор в ЭА промывали солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали, в результате чего получали неочищенное соединение 7-3 (360 мг, 44,2%).

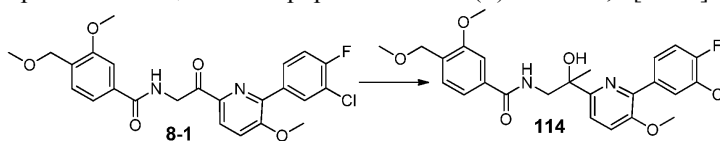
К раствору соединения 7-3 (360 мг, 2,25 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли NBS (480 мг, 2,7 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин под контролем ТСХ. Раствор нейтрализовали водным раствором  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ(FA), в результате чего получали соединение 7-4 (250 мг, 46,2%).

К раствору соединения 7-4 (480 мг, 2 ммоль) и диоксабороланового реагента (558 мг, 2 ммоль) в смеси диоксан/ $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл/2 мл) добавляли  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (146 мг, 0,2 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (975 мг, 3 ммоль). Систему дегазировали, а затем насыщали азотом 3 раза. Смесь перемешивали в атмосфере азота при 80°C на масляной бане в течение 15 ч. Раствор охлаждали до к.т., разбавляли этилацетатом и отделяли от водяного слоя. Раствор в ЭА промывали солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем, в результате чего получали соединение 7-5 (400 мг, 64,5%).

К раствору соединения 7-5 (550 мг, 1,77 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли DIPEA (685 мг, 5,31 ммоль) и TMSOTf (589 мг, 2,65 ммоль) при 0°C. Раствор перемешивали в течение 2 ч при к.т. Раствор концентрировали и растворяли остаток в ТГФ (10 мл), добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (1 мл). NBS (471 мг, 2,65 ммоль) при к.т. и перемешивали в течение 1,5 ч. Раствор упаривали при низком давлении. Остаток очищали хроматографией (петролейный эфир:этилацетат = 3:1), в результате чего получали соединение 7-6 (600 мг, 86,9%).

Соединение 113 получали из 7-6 и 3,4-диметоксибензойной кислоты в соответствии с путем синтеза, близким к описанному для получения соединения 1. Соединение 113 получали в виде белых твердых веществ.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  492,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



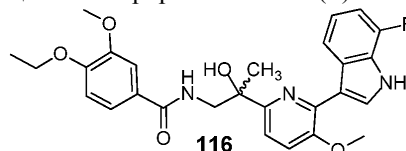
К раствору соединения 8-1 (90 мг, 0,19 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли  $\text{CH}_3\text{MgBr}$  (3 М, 0,64 М) при 0°C и перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь нейтрализовали раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и экстрагировали этилацетатом. Органические слои сушили над сульфатом натрия, затем концентрировали в вакууме, в результате чего получали неочищенный продукт, который очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 114 (18 мг) в форме белого твердого вещества.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  498,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



Соединение 115 (57 мг, 60%) получали по существу в соответствии с процедурой для получения 114 с использованием 9-1 (120 мг, 0,2 ммоль). Соединение 115 получали в форме белого твердого вещества.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  494,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

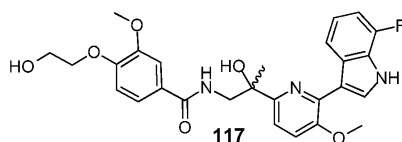


Соединение 116 получали с использованием процедур, близких к описанным для получения соединений 100 и 114 с использованием 7-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индола и 4-этокси-3-метоксибензойной кислоты. Соединение 116 получали в форме белого твердого вещества.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  494,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Отдельные энантиомеры 116 (116a и 116b) получали путем разделения смеси 116 методом SFC (сверхкритической жидкостной хроматографии).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  494,2  $[M+H]^+$ .

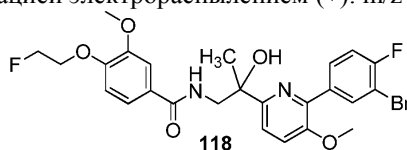


Соединение 117 получали с использованием процедур, близких к описанным для получения соединений 100 и 114, с использованием 7-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индола и 4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксибензойной кислоты. Соединение 117 получали в форме белого твердого вещества.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  510,2  $[M+H]^+$ .

Отдельные энантиомеры 117 (117a и 117b) получали путем разделения рацемической смеси 117 методом SFC (сверхкритической жидкостной хроматографии).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  510,1  $[M+H]^+$ .

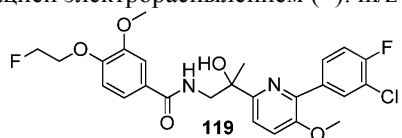


Соединение 118 получали с использованием 1-амино-2-(6-(3-бром-4-фторфенил)-5-метокси-2H-пиридин-2-ил)пропан-2-ола и 4-(2-фторэтокси)-3-метоксибензойной кислоты и 4-(2-фторэтокси)-3-метоксибензойной кислоты, в соответствии с путем синтеза, который очень близок к описанному для получения соединений 100 и 114.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  551,9  $[M+H]^+$ .

Отдельные энантиомеры 118 (118a и 118b) получали путем разделения методом SFC (сверхкритической жидкостной хроматографии) рацемической смеси 118.

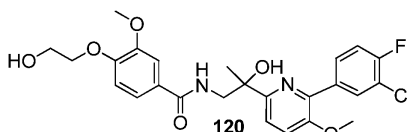
Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  551,9  $[M+H]^+$ .



К перемешиваемой смеси N-(2-(6-(3-хлор-4-фторфенил)-5-метокси-2H-пиридин-2-ил)-2-оксоэтил)-4-(2-фторэтокси)-3-метоксибензамида (50 мг, 0,1 ммоль) в ТГФ при к.т. в атмосфере аргона добавляли раствор  $MeMgCl$  в ТГФ (0,5 мл, 1,0 ммоль). Реакцию смеси проводили при к.т. в течение 2 ч. Смесь разбавляли этилацетатом и медленно гасили насыщ. раствором  $NH_4Cl$ . Смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин, а затем разделяли слои. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Органические слои сушили ( $Na_2SO_4$ ), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.

Неочищенную смесь очищали на колонке с силикагелем, а затем очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 119 в форме белого твердого вещества.

ЖХ/МС:  $m/z$  507,1  $[M+H]^+$ .

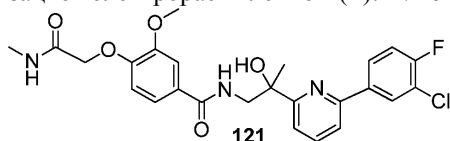


Соединение 120 получали с использованием N-(2-(6-(3-хлор-4-фторфенил)-5-метокси-2H-пиридин-2-ил)-2-оксоэтил)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксибензамида с  $MeMgBr$  в ТГФ в соответствии с путем синтеза, близким к описанному для получения соединения 119.

ЖХ/МС:  $m/z$  505,15  $[M+H]^+$ .

Отдельные энантиомеры 120 (120a и 120b) получали путем разделения рацемической смеси 120 методом SFC (сверхкритической жидкостной хроматографии).

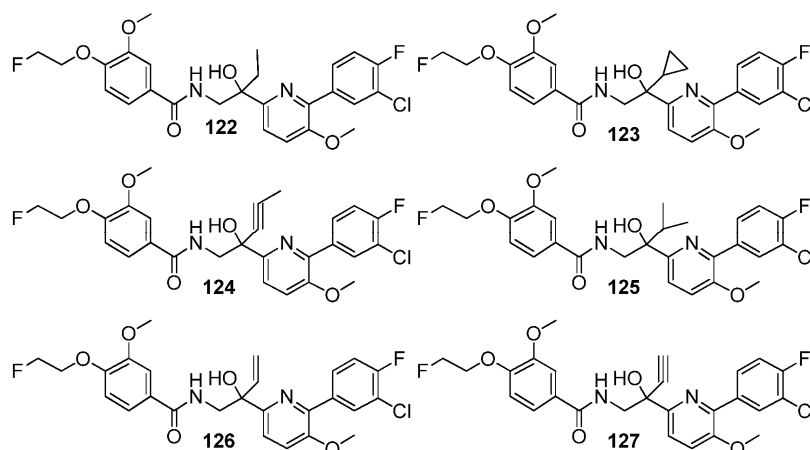
Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  505,1  $[M+H]^+$ .



Соединение 121 получали с использованием N-(2-(6-(3-хлор-4-фторфенил)-2-оксоэтил)-3-метокси-4-(2-(метиламино)-2-оксоэтокси)-бензамида с  $MeMgBr$  в ТГФ, придерживаясь пути синтеза, который очень близок к описанному для получения соединения 119.

ЖХ/МС:  $m/z$  502,05  $[M+H]^+$ .





Соединения 122, 123, 124, 125, 126 и 127 получали с использованием N-(2-(6-(3-хлор-4-фторфенил)-5-метоксипиридин-2-ил)-2-оксоэтил)-4-(2-фторэтокси)-3-метоксибензамида с различными реагентами Гриньяра в ТГФ в соответствии с путем синтеза, который очень близок к описанному для получения соединения 119.

122: ЖХ/МС:  $m/z$  521,15  $[M+H]^+$ .

123: ЖХ/МС:  $m/z$  533,15  $[M+H]^+$ .

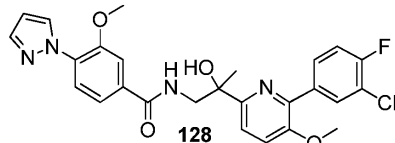
124: ЖХ/МС:  $m/z$  531,10  $[M+H]^+$ .

125: ЖХ/МС:  $m/z$  535,15  $[M+H]^+$ .

126: ЖХ/МС:  $m/z$  519,15  $[M+H]^+$ .

127: ЖХ/МС:  $m/z$  517,05  $[M+H]^+$ .

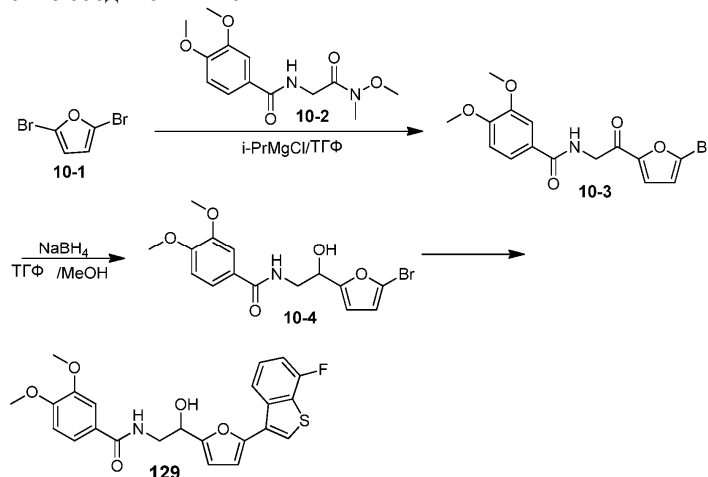
Отдельные энантиомеры 122 (122a и 122b) получали путем разделения методом SFC (сверхкритической жидкостной хроматографии) рацемической смеси 122.



Соединение 128 получали с использованием N-(2-(6-(3-хлор-4-фторфенил)-5-метоксипиридин-2-ил)-2-оксоэтил)-3-метокси-4-(1H-пиразол-1-ил) бензамида с  $MeMgBr$  в ТГФ в соответствии с путем синтеза, который очень близок к описанному для получения соединения 119.

ЖХ/МС:  $m/z$  511,10  $[M+H]^+$ .

Пример 9. Получение соединения 129



В 50 мл колбу с магнитной мешалкой помещали соединение 10-1 (223 мг, 1,0 ммоль), амид Вайнреба (10-2, 282 мг, 1,0 ммоль) и ТГФ (10 мл) в атмосфере  $N_2$ . Раствор обрабатывали путем добавления по каплям  $i-PrMgCl$  (1,3 М, 2,0 экв.) при к.т. Смесь перемешивали в течение 1 ч при к.т. Добавляли воду (50 мл) и ЭА (50 мл). Отделяли органический слой и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили с использованием  $MgSO_4$  и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ПЭ) с получением соединения 10-3 в виде твердого вещества (332 мг, 90%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  367,0, 369,0  $[M+H]^+$ .

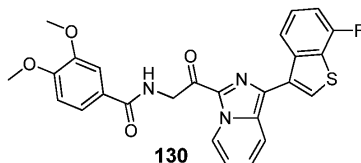
К перемешиваемому раствору соединения 10-3 (368 мг, 1,0 ммоль) в  $MeOH/THF$  (5 мл/5 мл) пор-

циями добавляли  $\text{NaBH}_4$  (380 мг, 10 ммоль) до поглощения исходных материалов. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc = 2:1), в результате чего получали соединение 10-4 в виде бесцветного масла (370 мг, 100%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  369,0, 371,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

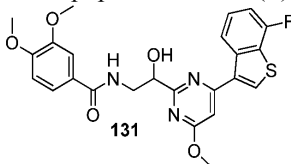
В 50 мл колбу с магнитной мешалкой помещали соединение 10-4 (165 мг, 0,5 ммоль), 2-(7-фторбензо[b]тиофен-3-ил)диоксаборолан (278 мг, 1,0 ммоль),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (8 мг, 1 моль%), KF (180 мг, 3,0 ммоль) и диоксан/ $\text{H}_2\text{O}$ (20 мл/5 мл) в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь перемешивали в течение 10 ч при  $100^\circ\text{C}$ . Добавляли воду (50 мл) и EA (50 мл). Отделяли органический слой и экстрагировали водную фазу этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили при помощи  $\text{MgSO}_4$  и удаляли летучие вещества при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением соединения 129 в форме белого твердого вещества (176 мг, 80%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  463,9  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .



Соединение 130 получали в соответствии с процедурой для получения 129 с использованием 10-2, 1,3-дибромимидазо[1,5-а]пиридина и 2-(7-фторбензо[b]тиофен-3-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана в качестве исходных материалов, а затем окисляющего реагента DMP (диметилфталата). Соединение 130 получали в форме белого твердого вещества.

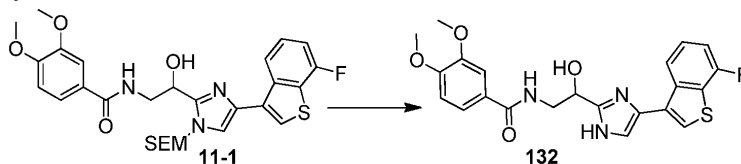
Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  489,8  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



Соединение 131 (176 мг, 80%) получали в соответствии с процедурой для получения 129 с использованием 10-2, 4-хлор-2-йод-6-метоксипиримидина и 2-(7-фторбензо[b]тиофен-3-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  483,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

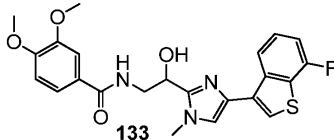
Пример 10. Получение соединения 132



Соединение 11-1 получали с использованием 10-2, 2,4,5-трибром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазола и 3,4-диметокси-N-(2-(метокси(метил)амино)-2-оксоэтил)бензамида, придерживаясь пути синтеза, который очень близок к описанному для получения соединения 129.

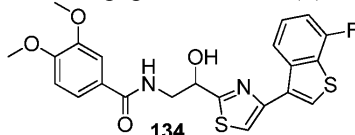
Соединение 11-1 (402 мг, 0,62 ммоль) растворяли в ТФУК/ДХМ (1/1, 6 мл) и перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Растворитель удаляли и очищали остаток с использованием колонки (ДХМ/MeOH = от 50:1 до 20:1) на силикагеле, в результате чего получали соединение 132 (149 мг, 72,4%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  442,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



Соединение 133 получали с использованием 2,4,5-трибром-1-метил-1H-имидазола и 3,4-диметокси-N-(2-(метокси(метил)амино)-2-оксоэтил)бензамида, придерживаясь пути синтеза, который очень близок к описанному для получения соединения 129.

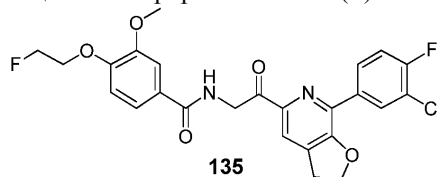
Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  455,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



Соединение 134 получали с использованием 2,4-дибромтиазола и 3,4-диметокси-N-(2-(метокси(метил)амино)-2-оксоэтил)бензамида, придерживаясь пути синтеза, который очень близок к

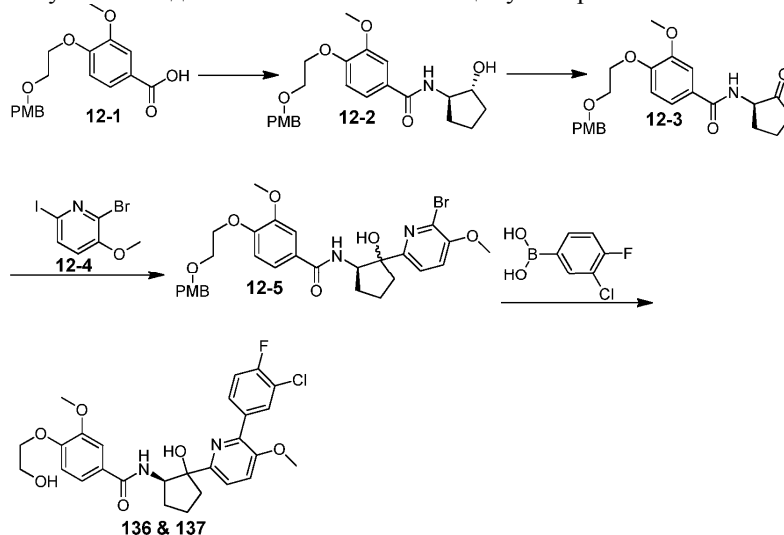
описанному для получения соединения 129.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  459,0  $[M+H]^+$ .



Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  502,9  $[M+H]^+$ .

Пример 11. Получение соединений согласно настоящему изобретению 136 и 137



Смесь 12-1 (3,26 г, 9,80 ммоль), (1R,2R)-2-аминоциклопентан-1-ол гидрохлорида (1,04 г, 7,55 ммоль), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (EDC) (2,17 г, 11,3 ммоль), гидроксibenзотриазола (HOBT) (1,53 г, 11,3 ммоль) и триэтанолamina (2,60 мл, 18,9 ммоль) в ДХМ (50 мл) перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Смесь промывали дважды 1 М водн. раствором HCl, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан- $\text{EtOAc}$ , от 100:0 до 0:100) давала соединение 12-2 в форме белого твердого вещества (2,98 г, 95%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  416,29  $[M+H]^+$ .

Периодинан Десса-Мартина (4,55 г, 10,7 ммоль) добавляли к раствору соединения 12-2 (2,98 г, 7,16 ммоль) в ДХМ (50 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1,5 ч. Добавляли смесь 1:1 10% водн. раствора  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  и насыщ. водн. раствора  $\text{NaHCO}_3$  и перемешивали смесь в течение 40 мин. Разделяли слои и органическую часть сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан- $\text{EtOAc}$ , от 100:0 до 0:100) давала соединение 12-3 в форме белого твердого вещества (2,86 г, 96%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  413,18  $[M+H]^+$ .

n-бутиллитий (1,6 М раствор в гексане, 1,50 мл, 2,42 ммоль) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору соединения 12-4 (760 мг, 2,42 ммоль) в толуоле (15 мл), предварительно охлажденному до  $-78^\circ\text{C}$ . Через 20 мин добавляли раствор 12-3 (500 мг, 1,21 ммоль) в ТГФ (10 мл). Смесь перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 30 мин. Смеси давали нагреться до к.т., а затем нейтрализовали метанолом ( $\text{MeOH}$ ). Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток разделяли между  $\text{EtOAc}$  и водой. Разделяли слои и сушили органическую часть с использованием  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (вода: $\text{CH}_3\text{CN}$  от 100:0 до 95:5), в результате чего получали соединение 12-5 в виде смеси диастереомеров 2:1 (470 мг, 65%).

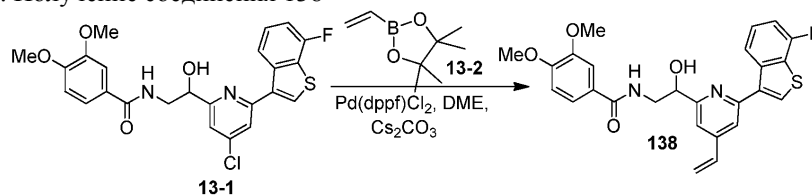
СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  601,22  $[M+H]^+$ .

Смесь (3-хлор-4-фторфенил)бороновой кислоты (50,5 мг, 0,290 ммоль), соединения 12-5 (70 мг, 0,116 ммоль),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (4,3 мг, 0,006 ммоль) и водн.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2 М раствор, 174 мкл, 0,348 ммоль) в ДХЭ (2 мл) дегазировали и нагревали до  $85^\circ\text{C}$ . Через 1 ч добавляли воду и экстрагировали водную фазу дихлорметаном. Органическую фазу сушили с использованием  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в растворе 10:1 ДХМ-ТФУК (3 мл) и перемешивали смесь при к.т. в течение 30 мин. Добавляли 1 М водн. раствор  $\text{NaOH}$  и перемешивали смесь в течение еще 30 мин. Разделяли фазы и органическую часть сушили с использованием  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка (ДХМ- $\text{MeOH}$ , 98:2) давала соединения 136 и 137.

136: СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  531,26  $[M+H]^+$ .

137: СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  531,26  $[M+H]^+$ .

## Пример 12. Получение соединения 138

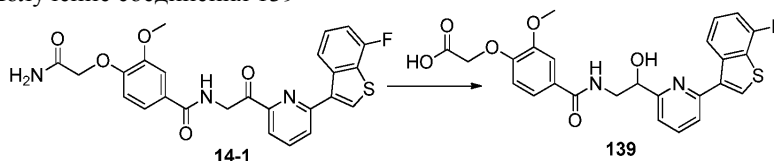


Соединение 13-1 получали в соответствии с процедурой для получения 1 с использованием 2,4,6-трихлорпиридина, 2-(7-фторбензо[*b*]тиофен-3-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана и 3,4-диметоксibenзойной кислоты.

К раствору соединения 13-1 (972 мг, 2 ммоль) в ДМЭ (15 мл) добавляли соединение 13-2 (616 мг, 4 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (146 мг, 0,2 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,3 г, 4 ммоль). Смесь перемешивали в течение 16 ч при 120°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционный раствор фильтровали, в результате чего получали прозрачный раствор. Раствор экстрагировали этилацетатом (80 мл) и промывали солевым раствором (3×20 мл). Соединение 138 очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием смеси этилацетат:петролейный эфир = 1:1 в качестве элюата (900 мг, 94%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением:  $m/z$  478,9 [M+H]<sup>+</sup>.

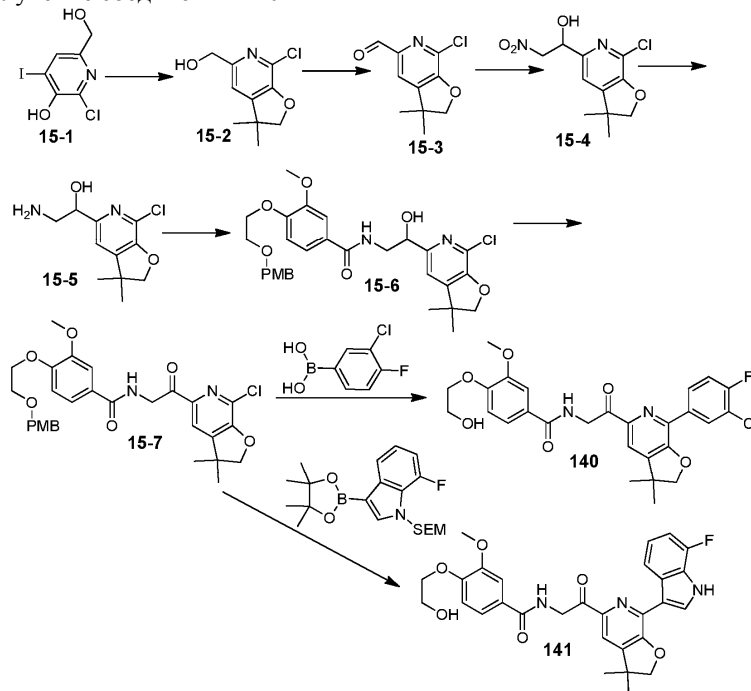
## Пример 13. Получение соединения 139



К раствору соединения 14-1 (495 мг, 1,0 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли водный раствор NaOH (10 мл, 1 М). Смесь перемешивали в течение 4 ч при 60°C. Раствор охлаждали до к.т., подкисляли до pH 3 1н. раствором HCl и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили с использованием безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 139 (490 мг, 99%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  497,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 14. Получение соединений 140 и 141



Соединение 15-2 получали, используя в качестве исходного материала 2-хлор-6-(гидроксиметил)-4-йодопиридин-3-ол (15-1), в соответствии с процедурами, приведенными в публикации РСТ № WO 2004/039366, опубликованной 13 мая 2004 г., которая включена в настоящий документ посредством ссылки с ограниченной целью использования содержащегося в ней описания получения соединения 15-2.

Периодинан Десса-Мартина (2,00 г, 4,21 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору соединения 15-2 (835 мг) в сухом ДХМ (5 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 40 мин. и нейтрализовали смесью 1:1 водн. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> раствор-насыщ. водн. раствор NaHCO<sub>3</sub> (10 мл). Через 30 мин разделяли слои.

Органическую часть промывали солевым раствором, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан- $\text{EtOAc}$ , от 100:0 до 60:40) давала соединение 15-3 в форме белого твердого вещества (250 мг).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 1,44 (s, 6H), 4,53 (s, 2H), 7,79 (s, 1H), 9,92 (s, 1H).

Нитрометан (191 мкл, 3,54 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (32,5 мг, 0,236 ммоль) добавляли к раствору соединения 15-3 (250 мг, 1,18 ммоль) в сухом ТГФ (5 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 ч и добавляли  $\text{EtOAc}$ . Органическую часть промывали водой и солевым раствором, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенное соединение 15-4 (343 мг), которое использовали на следующем этапе.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 1,36-1,49 (m, 6H), 4,45 (s, 2H), 4,68 (dd,  $J=13,6, 8,5$  Гц, 1H), 4,85 (dd,  $J=13,4, 3,4$  Гц, 1H), 5,43 (dd,  $J=8,5, 3,3$  Гц, 1H), 7,26 (s, 1H).

$\text{NaBH}_4$  (21,0 мг, 0,550 ммоль) добавляли к раствору соединения  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (43,0 мг, 0,183 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (3 мл). Через 30 мин добавляли соединение 15-4 (100 мг, 0,367 ммоль), растворенное в  $\text{MeOH}$  (2 мл), после чего добавляли дополнительное количество  $\text{NaBH}_4$  (28,0 мг, 0,730 ммоль). Прохождение реакции контролировали методом СВЭЖХ. После завершения смесь фильтровали через слой целита и органическую часть концентрировали при пониженном давлении. Остаток элюировали через картридж для SCX с использованием  $\text{MeOH}$  и 2 М раствором  $\text{NH}_3 \cdot \text{MeOH}$ , в результате чего получали соединение 15-5.

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  243,10  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Смесь соединения 15-5, 3-метокси-4-{2-[(4-метоксифенил)метокси]этокси}бензойной кислоты (146 мг, 0,440 ммоль), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (106 мг, 0,550 ммоль), гидроксибензотриазола (74 мг, 0,550 ммоль) и триэтанолamina (101 мкл, 0,730 ммоль) в ДХМ (4 мл) перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Смесь промывали дважды 1 М водн. раствором  $\text{HCl}$ . Органическую часть сушили с использованием  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан: $\text{EtOAc}$ , от 80:20 до 0:100) давала соединение 15-6 в виде бледно-желтого воска (90 мг, 44% после двух этапов).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  557,30  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Перйодинан Десса-Мартина (172 мг, 0,404 ммоль) добавляли к раствору соединения 15-6 (90 мг, 0,162 ммоль) в ДХМ (4 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Добавляли смесь 1:1 насыщ. водн. раствора  $\text{NaHCO}_3$  и насыщ. водн. раствора  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ . Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин и разделяли слои. Органическую часть промывали водой, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан- $\text{EtOAc}$ , от 50:50 до 10:90) давала соединение 15-7 в виде бледно-желтого воска (70 мг, 78%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 1,45 (s, 6H), 3,83 (s, 3H), 3,86 -3,92 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,27 (t,  $J=5,0$  Гц, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 5,11 (d,  $J=4,5$  Гц, 2H), 6,91 (d,  $J=8,5$  Гц, 2H), 6,95 (d,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,32 (d,  $J=8,5$  Гц, 2H), 7,41 (dd,  $J=8,3, 1,8$  Гц, 1H), 7,51 (d,  $J=1,8$  Гц, 1H), 7,90 (s, 1H).

Смесь соединения 15-7 (90,0 мг, 0,126 ммоль), (3-хлор-4-фторфенил)бороновой кислоты (55,0 мг, 0,316 ммоль),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (6,0 мг, 0,008 ммоль) и водн.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2 М раствор, 190 мкл, 0,378 ммоль) в ДХЭ (3 мл) дегазировали и нагревали до  $85^\circ\text{C}$ . Через 20 ч летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан- $\text{EtOAc}$ , от 80:20 до 0:100) давала п-метоксибензиловый эфир (51 мг); п-метоксибензиловый эфир растворяли в ДХМ (1,5 мл) и обрабатывали ТФУК (200 мкл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин и нейтрализовали 2 М водн. раствором  $\text{NaOH}$ . Разделяли слои и экстрагировали водную фракцию дихлорметаном. Объединенные органические фракции сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан- $\text{EtOAc}$ , от 80:20 до 0:100) давала соединение 140 в форме белого твердого вещества (20 мг, 30% после двух этапов).

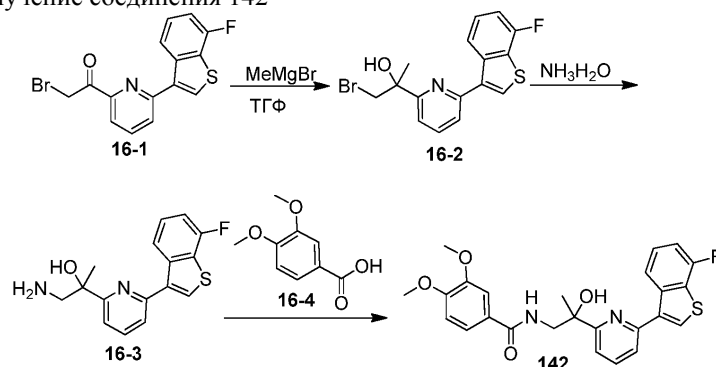
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm.

СВЭЖХ/МС (+электрораспыление):  $m/z$  529,15  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Реакция сочетания соединения 15-7 с 7-фтор-3-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-{[2-(триметилсилил)этокси]-метил}-1H-индолом с последующим удалением всех защитных групп (ТФУК-ДХМ) давала соединение 141 в виде беловатого твердого вещества (9% после двух этапов).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  534,33  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Пример 15. Получение соединения 142



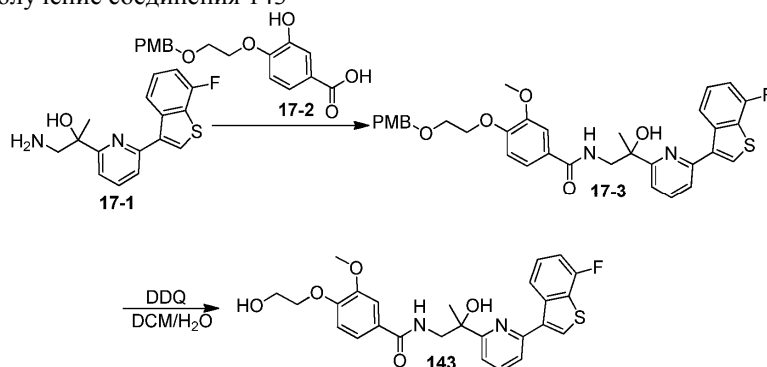
MeMgBr (0,7 мл, 2 ммоль) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору соединения 16-1 (700 мг, 0,3 ммоль) в ТГФ (5 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Через 1 ч смеси давали нагреться до к.т. (приблизительно 2 ч). Реакционную смесь нейтрализовали 1н. HCl и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (петролейный эфир:этилацетат = 10:1), в результате чего получали соединение 16-2 (350 мг, 41%).

Раствор соединения 16-2 (350 мг, 0,96 ммоль) в аммиаке (6 мл) и EtOH (3 мл) перемешивали при  $90^{\circ}\text{C}$  в течение 10 ч. Растворитель удаляли и использовали неочищенный продукт на следующем этапе без очистки.

К раствору соединения 16-4 (73 мг, 0,4 ммоль) в DIPEA (0,2 мл) и ДМФ (1 мл) добавляли NATU (152 мг, 0,4 ммоль) и перемешивали при  $40^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин. Добавляли соединение 16-3 (100 мг, 0,33 ммоль). Смесь перемешивали при  $40^{\circ}\text{C}$  в течение 10 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органические слои промывали солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 142 (60 мг, 39%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  488,9  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ .

## Пример 16. Получение соединения 143

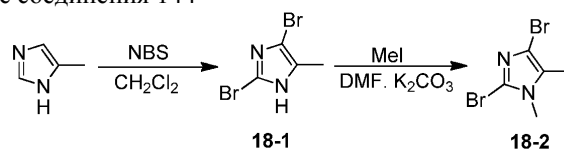


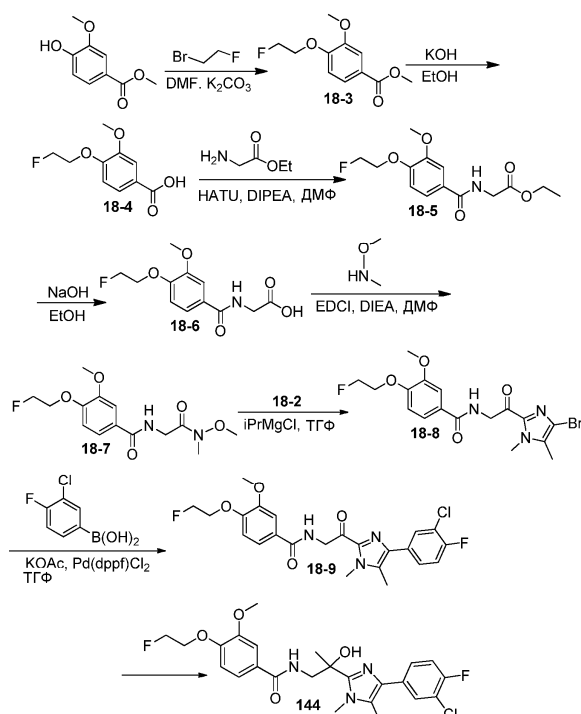
К раствору соединения 17-2 (132 мг, 0,4 ммоль) в DIPEA (0,2 мл) и ДМФ (1 мл) добавляли NATU (152 мг, 0,4 ммоль) и перемешивали смесь при  $40^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин. Добавляли соединение 17-1 (100 мг, 0,33 ммоль). Смесь перемешивали при  $40^{\circ}\text{C}$  в течение 10 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органические слои промывали солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (петролейный эфир:этилацетат = 1:1), в результате чего получали соединение 17-3 (60 мг, 32%).

К раствору соединения 17-3 (60 мг, 0,1 ммоль) в ДХМ (2 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (0,2 мл) добавляли DDQ (45 мг, 0,2 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч. при к.т. Смесь растворяли в ДХМ (30 мл). Раствор промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 143 (30 мг, 60%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  496,9  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

## Пример 17. Получение соединения 144





К раствору 4(5)-метилимидазола (2 г, 24 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150 мл) добавляли бром (2,5 мл, 48 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . Раствор перемешивали в течение 1 ч при к.т. Продукт фильтровали и разделяли между этилацетатом и насыщ.  $\text{NaHCO}_3$ . Продукт осаждали из смеси  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  с получением соединения 18-1 (4,31 г, 75%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  2,06 (s, 3H).

К раствору соединения 18-1 (3,6 г, 15 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (4,1 г, 30 ммоль) в ДМФ (18 мл) добавляли йодометан (1,4 мл, 23 ммоль) при  $25^\circ\text{C}$ . Раствор перемешивали в течение 15 ч. Смесь вливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , остаток очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат/гексан), в результате чего получали соединение 18-2 (1,6 г, 41%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,52 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

К раствору метилваллината (7,06 г, 39 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (10,7 г, 78 ммоль) в ДМФ (25 мл) добавляли 1-бром-2-фторэтан (4,3 мл, 58 ммоль) при  $25^\circ\text{C}$ . Раствор перемешивали в течение 2 дней. Смесь вливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат/гексан), в результате чего получали соединение 18-3 (8,92 г, 103%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,63 (dd,  $J=2,15, 8,41$  Гц, 1H), 7,55 (d,  $J=8,41$  Гц, 1H), 4,72-4,86 (m, 2H), 4,27-4,35 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,88 (s, 3H).

К раствору соединения 18-3 (8,92 г, 39 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (150 мл) добавляли 2н.  $\text{NaOH}$  (40 мл, 78 ммоль). Раствор перемешивали в течение 2 ч при  $70^\circ\text{C}$ . Смесь концентрировали, подкисляли при помощи 2н.  $\text{HCl}$  и экстрагировали этилацетатом с получением соединения 18-4 (5,0 г, 30%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  7,47 (dd,  $J=1,96, 8,41$  Гц, 1H), 7,38 (d,  $J=1,96$  Гц, 1H), 6,99 (d,  $J=8,41$  Гц, 1H), 4,61-4,76 (m, 2H), 4,17-4,27 (m, 2H).

К раствору соединения 18-4 (3,07 г, 14,3 ммоль), глицинметилового эфира в форме соли  $\text{HCl}$  (3,6 г, 29 ммоль), HATU (6,5 г, 17 ммоль) в ДМФ (15 мл) добавляли DIEA (10 мл, 57 ммоль). Раствор перемешивали в течение 18 ч при к.т. Смесь разбавляли этилацетатом. Органическую фазу промывали водой, 1н.  $\text{HCl}$ ,  $\text{NaHCO}_3$  и соевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат/гексан), в результате чего получали соединение 18-5 (2,02 г, 51%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,43 (d,  $J=2,15$  Гц, 1H), 7,30 (dd,  $J=2,15, 8,42$  Гц, 1H), 6,90 (d,  $J=8,42$  Гц, 1H), 6,57 (br. t, 1H), 4,72-4,85 (m, 2H), 4,22-4,35 (m, 2H), 4,25 (d,  $J=5,08$  Гц, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,79 (s, 3H).

К раствору соединения 18-5 (2,02 г, 7,1 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (50 мл) добавляли 2н.  $\text{NaOH}$  (10 мл, 20 ммоль). Раствор перемешивали в течение 2 ч при к.т. Смесь концентрировали, подкисляли при помощи 2н.  $\text{HCl}$  и экстрагировали этилацетатом с получением соединения 18-6. (1,38 г, 72%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,49 (m, 2H), 7,04 (d,  $J=8,42$  Гц, 1H), 4,62-4,85 (m, 2H), 4,25-4,34 (m, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,90 (s, 3H).

К раствору соединения 18-6 (0,52 г, 1,9 ммоль),  $\text{N,O}$ -диметилгидроксиламина гидрохлорида (0,23 г, 3,8 ммоль), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (0,38 г, 2,3 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавляли

DIEA (1,0 мл, 5,8 ммоль). Раствор перемешивали в течение 2 ч при к.т. Смесь разбавляли этилацетатом. Органическую фазу промывали водой, 1н. HCl, NaHCO<sub>3</sub> и соевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат/гексан), в результате чего получали соединение 18-7 (0,28 г, 47%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,43 (d, J=1,96 Гц, 1H), 7,33 (dd, J=1,96, 8,22 Гц, 1H), 6,90 (d, J=8,22 Гц, 1H), 4,71-4,84 (m, 2H), 4,26-4,36 (m, 4H), 3,91 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,25 (s, 3H).

Изопропилмагния хлорид (2,0М, 0,48 мл, 0,95 ммоль) добавляли по каплям к раствору соединений 18-7 (0,12 г, 0,38 ммоль) и 18-2 (0,13 г, 0,50 ммоль) в ТГФ (1,0 мл). Раствор перемешивали в течение 2 ч при к.т. Реакционную смесь нейтрализовали 1н. HCl, разбавляли этилацетатом и промывали соевым раствором. Органический раствор фильтровали с получением 18-8 (0,030 г, 20%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,49 (d, J=2,15 Гц, 1H), 7,38 (dd, J=2,15, 8,21 Гц, 1H), 7,03 (t, J=5,09 Гц, 1H), 4,93 (d, J=5,09 Гц, 2H), 4,74-4,96 (m, 2H), 4,28-4,37 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

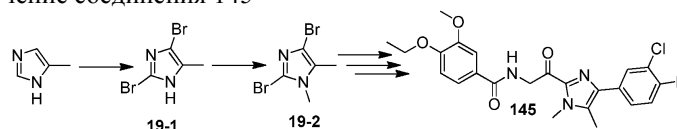
Раствор соединения 18-8 (30 мг, 0,070 ммоль), 3-хлор-4-фторфенилбороновой кислоты (24 мг, 0,14 ммоль), ацетата калия (21 мг, 0,21 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (10 мг, 0,014 ммоль) нагревали под действием микроволнового излучения в течение 1 ч при 110°C. Смесь концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат/гексан), в результате чего получали соединение 18-9 (24 мг, 72%).

ЖХ/МС: m/z 478,10 [M+H]<sup>+</sup>.

Метилмагния бромид (0,33 мл, 0,46 ммоль) добавляли к раствору соединения 18-9 (22 мг, 0,046 ммоль) в ТГФ (1,0 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч при к.т., а затем нейтрализовали 1 М соляной кислотой. Смесь экстрагировали этилацетатом, промывали соевым раствором, сушили и концентрировали. Остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 144 (3,8 мг, 17%).

ЖХ/МС: m/z 494,15 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 18. Получение соединения 145



К раствору 4(5)-метилимидазола (2 г, 24 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 мл) добавляли бром (2,5 мл, 48 ммоль) при 0°C. Раствор перемешивали в течение 1 ч при к.т. Продукт фильтровали и разделяли между этилацетатом и насыщ. NaHCO<sub>3</sub>. Продукт осаждали из MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> с получением соединения 19-1 (4,31 г, 75%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,06 (s, 3H).

К раствору соединения 19-1 (3,6 г, 15 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,1 г, 30 ммоль) в ДМФ (18 мл) добавляли йодометан (1,4 мл, 23 ммоль) при 25°C. Раствор перемешивали в течение 15 ч. Смесь вливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, остаток очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат/гексан), в результате чего получали соединения 19-2 (1,6 г, 41%).

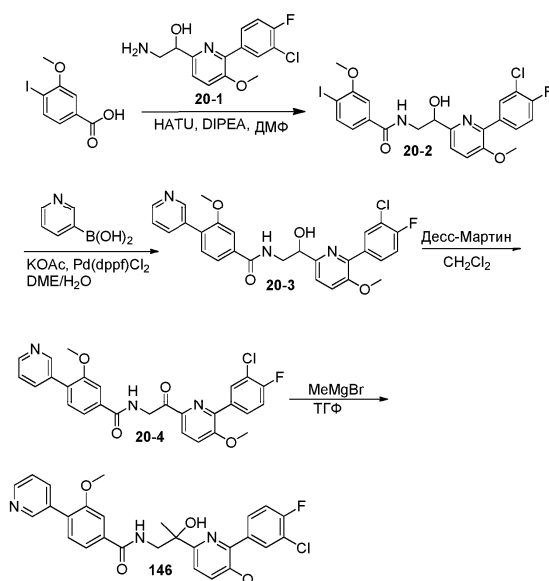
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,52 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

Соединение 145 получали с использованием йодоэтана и следуя процедуре, близкой к процедуре получения соединения 144.

ЖХ/МС: m/z 476,10 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 19. Получение соединения 146





К раствору 3-метокси-4-йодобензойной кислоты (0,45 г, 1,6 ммоль), 20-1 (0,485 г, 1,6 ммоль), HATU (0,75 г, 2,0 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавляли DIEA (0,71 мл, 4,1 ммоль). Раствор перемешивали в течение 18 ч при к.т. Смесь разбавляли этилацетатом. Органическую фазу промывали водой, 1н. HCl, NaHCO<sub>3</sub> и соевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), в результате чего получали соединение 20-2 (0,176 г, 51%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,99 (dd, J=2,15, 7,24 Гц, 1H), 7,81-7,85 (m, 1H), 7,75 (d, J=8,02 Гц, 1H), 7,37-7,42 (m, 2H), 7,26-7,27 (m, 1H), 7,25 (t, J=8,71 Гц, 1H), 6,93 (dd, J=1,96, 8,02 Гц, 1H), 6,83-6,86 (m, 1H), 4,97-4,99 (m, 1H), 3,99-4,13 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,54-3,72 (m, 1H).

Раствор 20-2 (25 мг, 0,045 ммоль), пиридин-3-бороновой кислоты (11 мг, 0,09 ммоль), ацетата калия (13 мг, 0,13 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (6 мг, 0,009 ммоль) в ДМЭ (0,5 мл) и H<sub>2</sub>O (0,05 мл) нагревали под действием микроволнового излучения в течение 1 ч при 110°C. Смесь концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), в результате чего получали соединение 20-3 (22 мг, 88%).

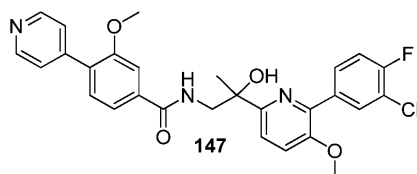
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,74-8,90 (br. s, 1H), 8,60-8,72 (br. s, 1H), 8,00, dd, J=2,15, 7,24 Гц, 7,85-7,88 (m, 2H), 7,34-7,45 (m, 5H), 7,17, (t, J=8,80 Гц, 1H), 6,94-6,97 (m, 1H), 4,98-5,01 (m, 1H), 4,00-4,09 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,68-3,75 (m, 1H).

Периодинан Десса-Мартина (25 мг, 0,061 ммоль) добавляли к раствору соединения 20-3 (22 мг, 0,043 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и перемешивали в течение 2 ч. Смесь разбавляли дихлорметаном, промывали насыщенным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и соевым раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат/гексан), в результате чего получали соединение 20-4 (6,1 мг, 28%).

ЖХ/МС: m/z 506,10 [M+H]<sup>+</sup>.

Метилмагния бромид (1,4 М в ТГФ, 0,39 мл, 0,39 ммоль) добавляли к раствору соединения 20-4 (20 мг, 0,039 ммоль) в ТГФ (1,0 мл) и перемешивали в течение 2 ч. Смесь разбавляли 1н. соляной кислотой и экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты промывали соевым раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением соединения 146 (0,9 мг, 4%).

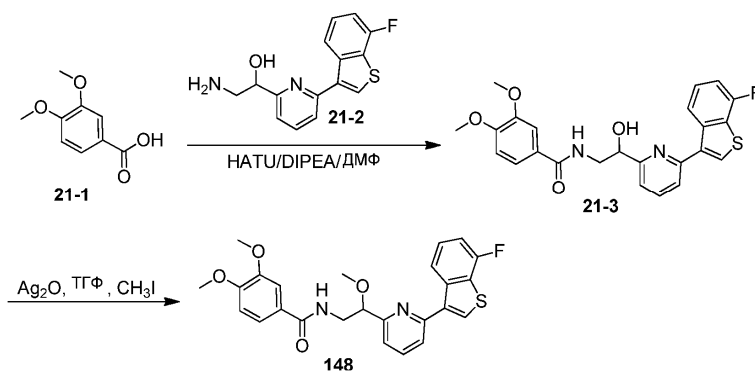
ЖХ/МС: m/z 522,15 [M+H]<sup>+</sup>.



Соединение 147 получали с использованием пинаколового эфира пиридин-4-бороновой кислоты в реакции сочетания Сузуки и придерживаясь пути синтеза, аналогичного описанному для получения соединения 146.

ЖХ/МС: m/z 522,15 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 20. Получение соединения 148



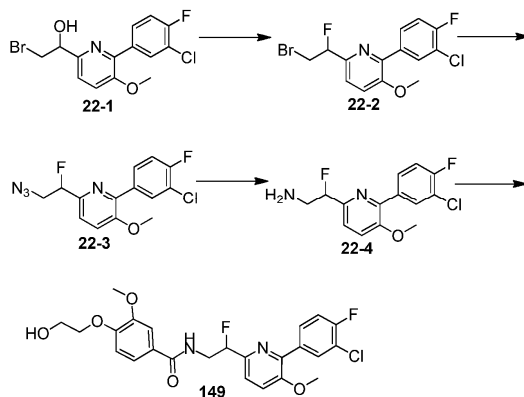
К раствору соединения 21-1 (100 мг, 0,549 ммоль), HATU (208 мг, 0,549 ммоль) и DIPEA (142 мг, 1,1 ммоль) в безводном ДМФ (2 мл) добавляли соединение 21-2 (100 мг, 0,347 ммоль) при 25°C. Раствор перемешивали в течение 10 ч при этой температуре, а затем разбавляли 1,0 н. водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (2×40 мл), экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем, в результате чего получали соединение 21-3 (100 мг, 40,3%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  433,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

К раствору соединения 21-3 (100 мг, 0,22 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли  $\text{Ag}_2\text{O}$  (20 мг) и  $\text{CH}_3\text{I}$  (100 мг, 0,72 ммоль). Смесь перемешивали в течение 15 ч при 40°C. Твердое вещество удаляли, а фильтрат концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (FA), в результате чего получали соединение 148 в форме белого твердого вещества (40 мг, 38,8%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  466,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 21. Получение соединения 149



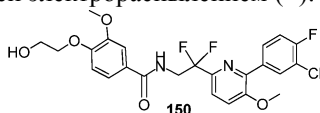
К раствору соединения 22-1 (1,1 г, 3,1 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли трифторид диметиламиносера (DAST) (1,4 г, 8,7 ммоль). Раствор перемешивали при к.т. в течение 1 ч под контролем ТСХ. Реакционную смесь нейтрализовали водн. раствором  $\text{NaHCO}_3$  при 0°C и экстрагировали дихлорметаном. Объединенный органический раствор сушили над безводным  $\text{MgSO}_4$ , и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем (петролейный эфир:этилацетат = от 20:1 до 6:1), в результате чего получали соединение 22-2 (0,8 г).

К раствору соединения 22-2 (0,8 г, 2,2 ммоль) в ДМСО (5 мл) добавляли  $\text{NaN}_3$  (300 мг, 4,6 ммоль). Раствор перемешивали при 60°C в течение 3 ч под контролем ЖХ/МС. Реакционную смесь нейтрализовали водн. раствором  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический раствор сушили над безводным  $\text{MgSO}_4$  и упаривали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенное соединение 22-3 (0,7 г), которое использовали на следующем этапе прямо без очистки.

К раствору соединения 22-3 (0,7 г, 2,1 ммоль) в  $\text{EtOH}$  (10 мл) и  $\text{HCl}$  (2 капли, 1,0 н.) добавляли  $\text{Pd/C}$  (10%, 400 мг) в атмосфере  $\text{N}_2$ . Суспензию дегазировали под вакуумом и продували  $\text{H}_2$  3 раза. Смесь перемешивали в атмосфере  $\text{H}_2$  (40 фунтов/кв. дюйм) при к.т. в течение 1 ч. Суспензию фильтровали через слой целита и промывали остаток на спирте этанолом ( $\text{EtOH}$ ). Объединенные фильтраты концентрировали, в результате чего получали неочищенное соединение 22-4 (0,4 г), которые использовали на следующем этапе прямо без очистки.

К раствору 4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксибензойной кислоты (212 мг, 1,0 ммоль), HATU (570 мг, 1,5 ммоль) и DIPEA (322 г, 2,5 ммоль) в безводном ДХМ (5 мл) добавляли соединение 22-4 (298 мг, 1,0 ммоль) при 25°C. Раствор перемешивали в течение 3 ч. при этой температуре, разбавляли 1,0 н. водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 149 (180 мг) в форме белого твердого вещества.

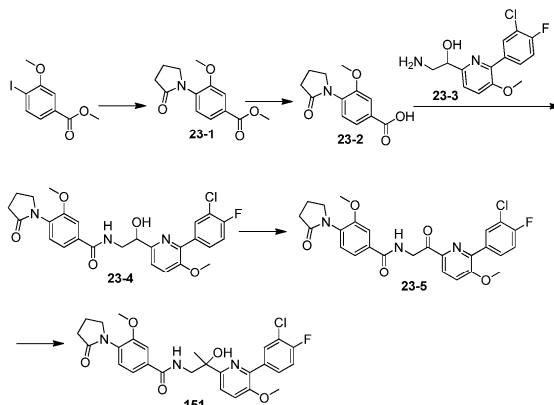
Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  493,0  $[M+H]^+$ .



Соединение 150 получали с использованием 6-(2-бром-1,1-дифторэтил)-2-(3-хлор-4-фторфенил)-3-метоксипиридина, придерживаясь пути синтеза, который очень близок к описанному для получения соединения 149.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  510,9  $[M+H]^+$ .

Пример 22. Получение соединения 151



К раствору метил-3-метокси-4-йодобензоата (250 мг, 0,85 ммоль) в толуоле (2 мл) добавляли пирролидинон (150 мг, 1,7 ммоль), фосфат калия (0,55 г, 2,2 ммоль), ксантфос (25 мг, 0,43 ммоль) и трис-(дибензилиденацетон) дипалладий(0) (40 мг, 0,43 ммоль). Смесь нагревали при 110°C в течение 3 ч. Смесь затем разбавляли этилацетатом. Органическую фазу промывали водой, 1н. HCl, NaHCO<sub>3</sub> и соевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат/гексан), в результате чего получали соединение 23-1 (0,178 г, 83%).

ЖХ/МС:  $m/z$  478,10  $[M+H]^+$ .

К раствору соединения 23-1 (0,178 г, 0,72 ммоль) в метаноле (6 мл) добавляли NaOH (2,0 М, 2,0 мл) при 25°C. Раствор перемешивали в течение 15 ч, подкисляли при помощи 2н. HCl и экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, в результате чего получали соединение 23-2 (0,152 г, 90%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,52 (dd,  $J=1,77, 8,22$  Гц, 1H), 7,51 (d,  $J=1,77$  Гц, 1H), 7,30 (d,  $J=8,22$  Гц, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,75 (t,  $J=7,04$  Гц, 2H), 2,55 (t,  $J=8,02$  Гц, 2H), 2,0-2,3 (m, 2H).

К раствору соединений 23-2 (0,152 г, 0,65 ммоль), 23-3 (0,19 г, 0,65 ммоль), НАТУ (0,37 г, 0,97 ммоль) в ДМФ (1 мл) добавляли DIEA (0,23 мл, 1,3 ммоль). Раствор перемешивали в течение 2 ч при к.т. Смесь разбавляли этилацетатом. Органическую фазу промывали водой, 1н. HCl, NaHCO<sub>3</sub> и соевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат/гексан), в результате чего получали соединение 23-4 (0,172 г, 51%).

ЖХ/МС:  $m/z$  478,10  $[M+H]^+$ .

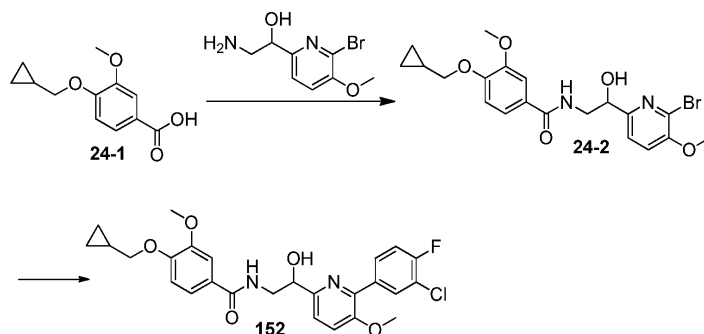
Перйодинан Десса-Мартина (220 мг, 0,50 ммоль) добавляли к раствору соединения 23-4 (172 мг, 0,34 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и перемешивали смесь в течение 2 ч. Смесь разбавляли дихлорметаном и промывали насыщенным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и соевым раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат/гексан), в результате чего получали соединение 23-5 (77 мг, 45%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС:  $m/z$  512,10  $[M+H]^+$ .

Метилмагния бромид (1,0 мл, 1,4 ммоль) добавляли к раствору соединения 23-5 (72 мг, 0,14 ммоль) в ТГФ (1,0 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч при к.т., а затем нейтрализовали 1н. HCl. Смесь экстрагировали этилацетатом, промывали соевым раствором, сушили и концентрировали. Остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 151 (6,5 мг, 17%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС:  $m/z$  528,15  $[M+H]^+$ .

Пример 23. Получение соединения 152

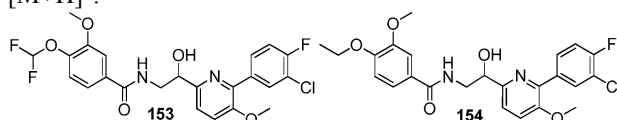


К перемешиваемой смеси соединения 24-1 (44 мг, 0,197 ммоль) в ДМФ добавляли HATU (83 мг, 0,218 ммоль) и DIPEA (51 мг, 0,4 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин и добавляли раствор 2-амино-1-(6-бром-5-метоксипиридин-2-ил)этан-1-ола. Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, промывали этилацетатом и нейтрализовали насыщ. раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин и разделяли слои. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Органические слои сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле, в результате чего получали соединение 24-2.

ЖХ/МС:  $m/z$  451,05  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

К перемешиваемой смеси соединения 24-2 (28 мг, 0,062 ммоль) в смеси ДМЭ/вода (10:1, 2,2 мл) добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (60 мг, 0,19 ммоль),  $\text{PdCl}_2\text{dppf}$  (10 мг, 0,012 ммоль) и (3-хлор-4-фторфенил)бороновую кислоту (11 мг, 0,062 ммоль). Смесь перемешивали в условиях обработки микроволновым излучением при  $110^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Полученную неочищенную смесь охлаждали до к.т. и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали хроматографией на силикагеле, в результате чего получали соединение 152.

ЖХ/МС:  $m/z$  501,15  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

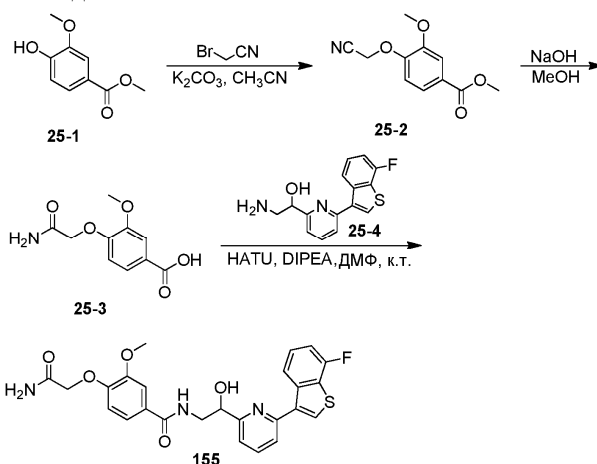


Соединения 153 и 154 получали с использованием коммерчески доступных бензойных кислот и 2-амино-1-(6-бром-5-метоксипиридин-2-ил)этан-1-ола в 2 или 3 этапа, придерживаясь пути синтеза, близким к описанному для получения соединения из примера 23.

153: ЖХ/МС:  $m/z$  497,05  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

154: ЖХ/МС:  $m/z$  475,10  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 24. Получение соединения 155



К раствору соединения 25-1 (1,82 г, 10 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2,76 г, 20 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (20 мл) при к.т. медленно добавляли 2-бромацетонитрил (2,4 г, 20 ммоль). Смесь нагревали до температуры дефлегмации и перемешивали в течение 15 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Очистка колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) дала соединение 25-2 (2 г, 90%).

К раствору соединения 25-2 (2,21 г, 10 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли водный  $\text{NaOH}$  (10 мл, 1 М). Смесь перемешивали в течение 4 ч при  $60^\circ\text{C}$ . Раствор охлаждали до к.т., подкисляли до pH 4 с использованием 1н. раствора  $\text{HCl}$  и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили с использованием безводного  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 25-3 (1,1 г, 50%).

К раствору соединения 25-3 (226 мг, 0,1 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавляли HATU (570 мг, 1,5 ммоль)

и DIPEA (387 мг, 3 ммоль) при к.т. Раствор перемешивали в течение 10 мин при к.т. Добавляли соединение 25-4 (287 мг, 1 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч. Раствор экстрагировали этилацетатом и промывали водой. Органическую фазу концентрировали и очищали препаративной ТСХ, в результате чего получали соединение 155 (200 мг, 40%).

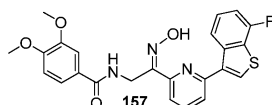
Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  495,9  $[M+H]^+$ .

Пример 25. Получение соединения 156



К перемешиваемой смеси N-(2-(6-(7-фторбензо[b]тиофен-3-ил)-4-метилпиридин-2-ил)-2-оксоэтил)-3,4-диметоксибензамида (20 мг, 0,043 ммоль) в EtOH (0,25 мл) добавляли метоксиамин гидрохлорид (4 мг, 0,048 ммоль), после чего добавляли пиридин (34 мг, 0,43 ммоль). Смесь нагревали при 80°C в течение 30 мин, а затем охлаждали до к.т. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 156.

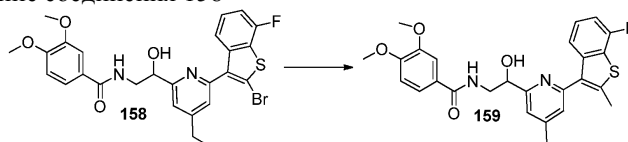
ЖХ/МС:  $m/z$  494,10  $[M+H]^+$ .



Соединение 157 получали с использованием N-(2-(6-(7-фторбензо[b]тиофен-3-ил)пиридин-2-ил)-2-оксоэтил)-3,4-диметоксибензамида и гидросиламина гидрохлорид, придерживаясь пути синтеза, который очень близок к описанному для получения соединения 156.

ЖХ/МС:  $m/z$  466,25  $[M+H]^+$ .

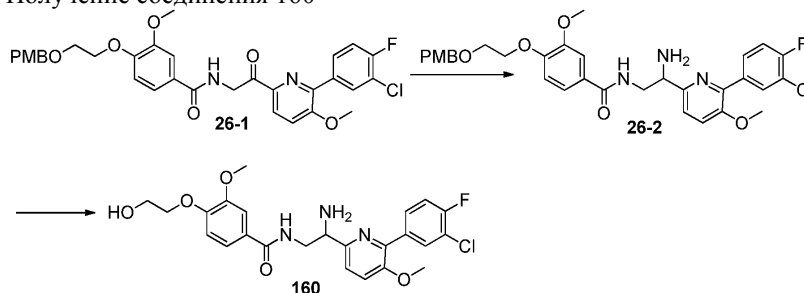
Пример 26. Получение соединения 158



К перемешиваемой смеси соединения 158 (20 мг, 0,036 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляли бис-(трет-бутилфосфин)палладий(0) (3,6 мг, 0,008 ммоль) и раствор  $MeZnCl$  в ТГФ (0,055 мл, 0,11 ммоль). Смесь перемешивали в условиях обработки микроволновым излучением при 100°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до к.т., промывали этилацетатом и медленно нейтрализовали насыщ. раствором  $NH_4Cl$ . Смесь перемешивали при к.т. в течение 20 мин, а затем разделяли слои. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Органические слои сушили ( $Na_2SO_4$ ), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученную неочищенную смесь очищали на колонке с силикагелем, в результате чего получали соединение 159 в виде бесцветного масла.

ЖХ/МС:  $m/z$  495,1  $[M+H]^+$ .

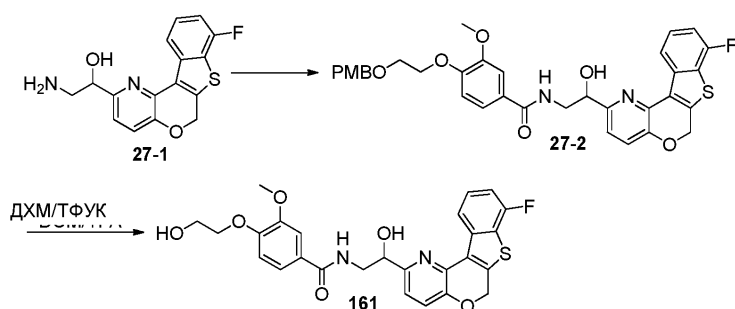
Пример 27. Получение соединения 160



К перемешиваемой смеси соединения 26-1 (50 мг, 0,082 ммоль) в MeOH (1 мл) добавляли ацетат аммония (94 мг, 1,23 ммоль),  $NaCNBH_3$  (7,7 мг, 0,12 ммоль). Смесь нагревали при 70°C в течение 1 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь разбавляли этилацетатом и медленно нейтрализовали насыщ. раствором  $NH_4Cl$ . Водный слой экстрагировали этилацетатом. Органические слои сушили ( $Na_2SO_4$ ), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученную неочищенную смесь очищали хроматографией на силикагеле, в результате чего получали соединение 26-2. 4-Метоксибензиловый эфир удаляли с использованием ТФУК в ДХМ при к.т. Неочищенный продукт концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 160 (3,1 мг) в форме белого твердого вещества.

ЖХ/МС:  $m/z$  490,15  $[M+H]^+$ .

Пример 28. Получение соединения 161



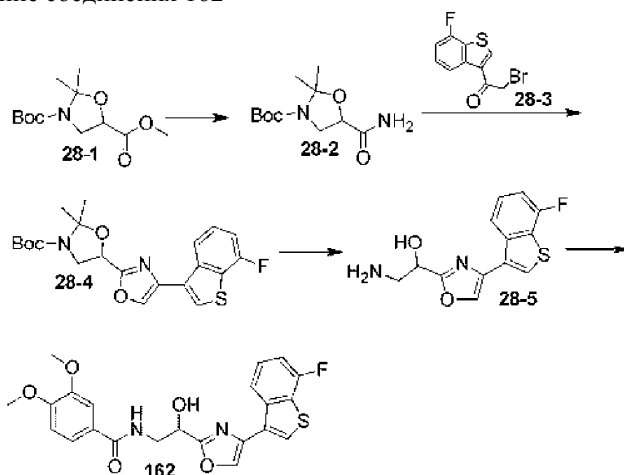
К раствору соединения 3-метокси-4-(2-((4-метоксибензил)окси)этокси)бензойной кислоты (205 мг, 0,62 ммоль) в ДМФ (15 мл) добавляли DIPEA (320 мг, 2,48 ммоль) и НАТУ (235,6 мг, 0,62 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин и добавляли соединение 27-1 (195 мг, 0,62 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, в результате чего получали неочищенный продукт, который очищали колоночной хроматографией, в результате чего получали соединение 27-2 (180 мг).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  631,1  $[M+H]^+$ .

Соединение 27-2 (180 мг, 0,286 ммоль) растворяли в смеси ТФУК/ДХМ (10 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч (под контролем ТСХ). Смесь экстрагировали этилацетатом и промывали насыщ. раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, в результате чего получали неочищенный продукт, который очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали 161 (50 мг) в форме белого твердого вещества.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  511,1  $[M+H]^+$ .

Пример 29. Получение соединения 162



Раствор соединения 28-1 (2,59 г, 0,01 моль) в  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$  (20 мл) перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Растворитель удаляли при помощи роторного испарителя. Остаток, соединение 28-2, использовали на следующем этапе.

Смесь соединений 28-2 (2,44 г, 0,01 моль) 28-3 (2,73 г, 0,01 моль) и  $\text{AgSbF}_6$  (5,14 г, 0,015 моль) в ДМЭ (20 мл) перемешивали в течение 2 ч при  $120^\circ\text{C}$  под действием микроволнового излучения. Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при помощи роторного испарителя, в результате чего получали неочищенное соединение 28-4 (5 г), которое использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки.

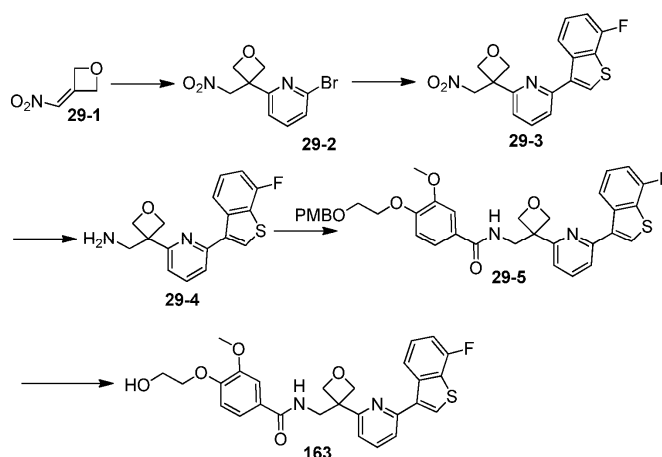
К раствору соединения 28-4 (5 г) в  $\text{EtOAc}$  (10 мл) добавляли  $\text{HCl-EtOAc}$  (30 мл). Раствор перемешивали в течение 10 ч. Растворитель концентрировали при помощи роторного испарителя. Продукт очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 28-5 (250 мг).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением:  $m/z$  278,8  $[M+H]^+$ .

К раствору соединения 28-5 (145 мг, 0,8 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли НАТУ (343 мг, 0,9 ммоль), DIPEA (155 мг, 1,2 ммоль) и перемешивали в течение 5 мин. 3,4-Диметоксибензойную кислоту (250 мг, 0,8 ммоль) добавляли и перемешивали смесь в течение 5 ч. Вливали в раствор воду (100 мл), и твердые вещества осаждались. Твердое вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 1:1), в результате чего получали соединение 162 (158 мг, 45%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением:  $m/z$  442,9  $[M+H]^+$ .

Пример 30. Получение соединения 163



В трехгорлую круглодонную колбу объемом 50 мл помещали раствор 2,6-дибромпиридина (1,15 г, 5 ммоль, 5,0 экв.) в ТГФ в атмосфере азота. Раствор охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$  и добавляли по каплям *n*-бутиллитий (2 мл, 5 ммоль, 5,0 экв.). После добавления смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли по каплям раствор 29-1 (115 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.) (полученный, как описано в источнике Wuitschik с соавт., *J. Med. Chem.* (2010), 53(8):3327-3246, который включен в настоящий текст путем ссылки с ограниченной целью описания получения соединения 29-1) в ТГФ (3-5 мл). После добавления смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь нейтрализовали насыщ.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и экстрагировали смесь этилацетатом ( $3 \times 10$  мл). Объединенную органическую фазу концентрировали до сухости, остаток очищали препаративной ТСХ, в результате чего получали соединение 29-2 в виде желтого масла (80 мг).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,67-7,60 (m, 1H), 7,55 (d,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7,44 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,99 (d,  $J=7,0$  Гц, 2H), 4,89 (d,  $J=7,0$  Гц, 2H).

В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали смесь соединения 29-2 (0,4 г, 1,46 ммоль), борный эфир (0,6 г, 2,16 ммоль, 1,5 экв.),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (107 мг, 0,146 ммоль, 0,1 экв.) и  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (320 мг, 3,0 ммоль, 3,0 экв.) в смеси диоксан/ $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл/2 мл). Смесь дегазировали и снова заполняли азотом. Смесь нагревали до температуры дефлегмации в течение ночи. Смесь охлаждали до к.т. и концентрировали до сухости. Остаток очищали на колонке с силикагелем (5-10% этилацетата в петролейном эфире), в результате чего получали соединение 29-3 в виде розового масла (0,44 г, 87% выход).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,02 (d,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,92 (t,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,67 (dd,  $J=7,8$ , 14,3 Гц, 2H), 7,42 (dt,  $J=5,5$ , 8,0 Гц, 1H), 7,16-7,07 (m, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,10 (d,  $J=7,0$  Гц, 2H), 5,00 (d,  $J=6,5$  Гц, 2H).

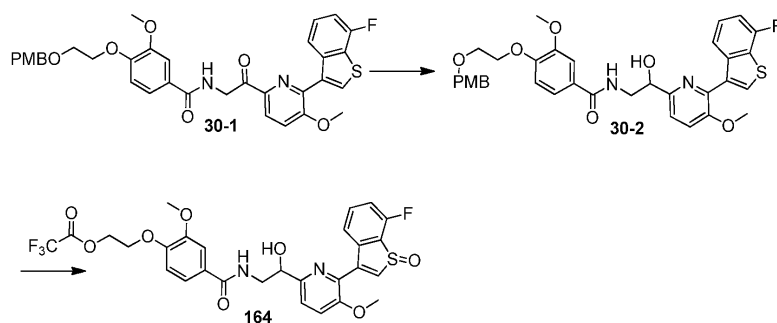
В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали раствор соединения 29-3 (0,4 г, 1,17 ммоль) в  $\text{EtOH}$  (100 мл) и  $\text{Pd/C}$  (0,2 г). Смесь перемешивали в атмосфере водорода (баллон) в течение ночи. Смесь фильтровали и концентрировали до сухости. Неочищенное соединение 29-4 использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки.

К раствору соединения 29-4 (270 мг, 0,86 ммоль, 1,0 экв.), кислоты (313 мг, 0,942 ммоль, 1,1 экв.) и DIEA (0,33 г, 3,0 экв.) в ДМФ (10 мл) добавляли НАТУ (360 мг, 0,942 ммоль, 1,1 экв.) и перемешивали смесь при к.т. в течение ночи. Смесь разбавляли этилацетатом и водой. Органическую фазу промывали соевым раствором, сушили над безводным  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали до сухости. Остаток очищали при помощи колонки с силикагелем (60% этилацетата в петролейном эфире), в результате чего получали 29-5 в виде бледно-желтого масла (0,4 г, 74%).

К раствору соединения 29-5 (0,35 г) в ДХМ (25 мл) добавляли ТФУК (5 мл) и перемешивали смесь при к.т. в течение 10 мин. Смесь нейтрализовали насыщенным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Органическую фазу концентрировали и очищали препаративной ТСХ, в результате чего получали соединение 163 в форме белого твердого вещества (70 мг).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  509,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 31. Получение соединения 164

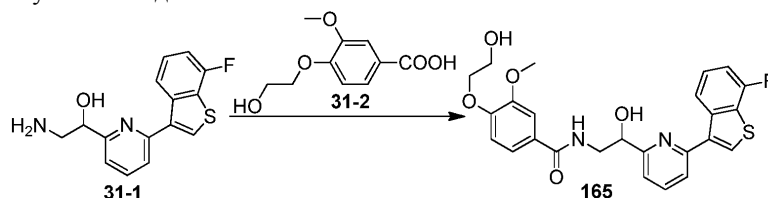


К раствору соединения 30-1 (190 мг, 0,30 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли  $\text{NaBH}_4$  (20 мг, 0,6 ммоль) при к.т. Добавляли  $\text{MeOH}$  (1 мл) и перемешивали смесь при  $20^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир) с получением соединения 30-2 (190 мг, 99%).

К раствору соединения 30-2 (190 мг, 0,3 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФУК (0,5 мл) и  $\text{H}_2\text{O}_2$  (0,2 мл, 30%, 2 экв.) и перемешивали смесь в течение 30 мин. Смесь нейтрализовали насыщ. раствором  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали дихлорметаном ( $3 \times 10$  мл). Раствор концентрировали, в результате чего получали соединение 164 в неочищенной форме (200 мг).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  625,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

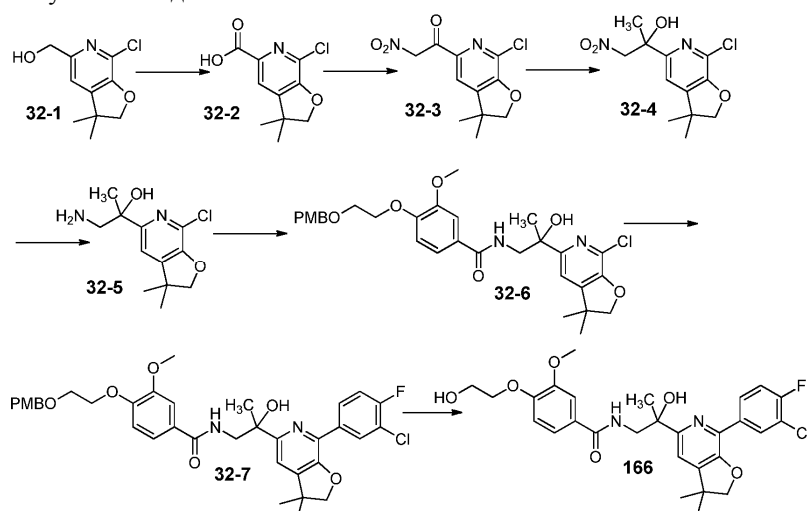
Пример 32. Получение соединения 165



Соединения 31-2 (106 мг, 0,5 ммоль), 31-1 (140 мг, 0,5 ммоль) и триэтиламин (1 ммоль) растворяли в ДМФ (5 мл). К раствору добавляли НАТУ (380 мг, 1 ммоль). Через 15-30 мин смесь обрабатывали насыщ. раствором  $\text{NaCl}$  (100 мл) и экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 10$  мл). Объединенную органическую фазу промывали 2н. раствором  $\text{HCl}$  и 5% раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Органические слои сушили над безводным  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали в вакууме, в результате чего неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью этилацетат/петролейный эфир (1/1), в результате чего получали соединение 165 в форме белого твердого вещества (24 мг, 10%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  483,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 33. Получение соединения 166



Периодинан Десас-Мартина (1,49 г, 3,52 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору соединения 32-1 (300 мг, 1,40 ммоль) в сухом ДХМ (6,5 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч и нейтрализовали смесью 1:1 2 М водн. раствором  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  и насыщ. водн. раствору  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл). Смесь перемешивали интенсивно в течение 30 мин и разделяли слои. Органическую часть промывали солевым раствором, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный альдегид использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки. Альдегид растворяли в трет-бутаноле (21 мл). К этому раствору добавляли 2-метил-2-бутен (1,13 мл, 13,5 ммоль) и раствор хлорита натрия (244 мг, 2,70 ммоль) и одноосновного дигидрата фосфата натрия (1,36 г, 8,70 ммоль) в воде (21 мл) добавляли. Смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Добавляли солевой раствор и экстрагировали смесь этилацетатом 3 раза. Объединенные органические фракции сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и фильтрова-



ли. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Кислоту 32-2 (310 мг) использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки.

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  228,07  $[M+H]^+$ .

1,1'-Карбонилдимидазол (1,17 г, 7,21 ммоль) добавляли к раствору соединения 32-2 (250 мг) в ТГФ (9,6 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин, а затем добавляли нитрометан (671 мг, 11,0 ммоль) и карбонат калия (608 мг, 4,40 ммоль). Через 3 ч летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток обрабатывали этилацетатом. Органическую часть промывали водой, сушили с использованием  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение 32-3 (300 мг) использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  271,05  $[M+H]^+$ .

Метилмагния бромид (3 М раствор в  $Et_2O$ , 204 мкл, 0,612 ммоль) добавляли к раствору соединения 32-3 (300 мг) в ТГФ (8 мл), предварительно охлажденному до  $-40^\circ C$ . Смесь перемешивали при  $-40^\circ C$  в течение 1 ч, давали дойти до к.т., а затем нейтрализовали 1 М водн. раствором  $HCl$ . Водную фракцию экстрагировали дважды этилацетатом. Объединенные органические фракции сушили при помощи  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение 32-4 использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки.

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  287,10  $[M+H]^+$ .

$NaBH_4$  (52,0 мг, 1,38 ммоль) добавляли к раствору соединения  $NiCl_2 \cdot 6H_2O$  (109 мг, 0,460 ммоль) в  $MeOH$  (10 мл). Через 30 мин добавляли нитро-производное 32-4 (250 мг), растворенное в  $MeOH$  (2 мл), а затем дополнительное количество твердого  $NaBH_4$  (70 мг). Реакцию контролировали методом СВЭЖХ. После завершения реакции смесь фильтровали через слой целита и органическую часть концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение 32-5 (235 мг) использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки.

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  257,17  $[M+H]^+$ .

Смесь соединения 32-5 (235 мг), 3-метокси-4-{2-[(4-метоксифенил) метокси]этокси}бензойной кислоты (365 мг, 1,10 ммоль), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (263 мг, 1,38 ммоль), гидроксибензотриазола (186 мг, 1,38 ммоль) и триэтанолamina (255 мкл, 1,84 ммоль) в ДХМ (8 мл) перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Смесь промывали дважды 1 М водн. раствором  $HCl$ . Органическую часть сушили ( $Na_2SO_4$ ), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан- $EtOAc$ , от 60:40 до 10:90) давала соединение 32-6 в виде беловатого твердого вещества (60 мг, 12% с использованием в качестве исходного материала 32-1).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  571,20  $[M+H]^+$ .

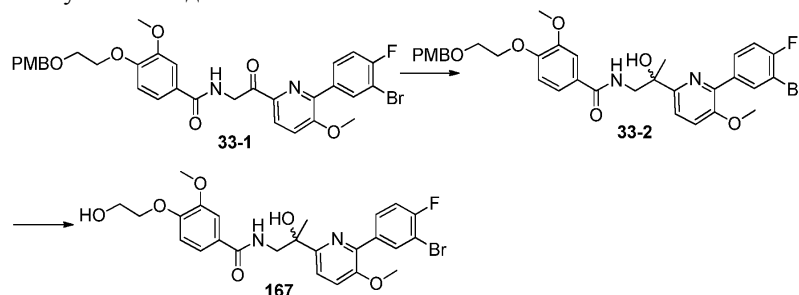
Смесь соединения 32-6 (60 мг, 0,100 ммоль), (3-хлор-4-фторфенил)бороновой кислоты (91,0 мг, 0,500 ммоль),  $Pd(dppf)Cl_2$  (3,6 мг, 0,005 ммоль) и водн.  $Na_2CO_3$  (2 М раствор, 0,500 ммоль, 250 мкл) в ДХЭ (1 мл) дегазировали, а затем перемешивали с нагреванием до  $85^\circ C$  в течение 4 ч. Добавляли воду и ДХМ, и разделяли слои. Органическую фазу сушили с использованием  $Na_2SO_4$ , фильтровали и упаривали. Хроматография остатка (циклогексан- $EtOAc$ , от 100:0 до 20:80) давала соединение 32-7 (46 мг, 69%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  665,47  $[M+H]^+$ .

Раствор соединения 32-7 (46,0 мг, 0,069 ммоль) в смеси 10:1 ДХМ-ТФУК (1,1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли 1 М водн. раствор  $NaOH$  и перемешивали смесь в течение 15 мин. Разделяли слои. Органическую часть сушили ( $Na_2SO_4$ ), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (вода: $CH_3CN$ , от 100:0 до 50:50), в результате чего получали соединение 166 в форме белого твердого вещества (рацемическая смесь, 18 мг, 33%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  545,33  $[M+H]^+$ .

Пример 34. Получение соединения 167



К перемешиваемой смеси соединения 33-1 (40 мг, 0,061 ммоль) в ТГФ (1,0 мл) при к.т. в атмосфере аргона по каплям добавляли раствор  $MeMgBr$  (1,4 М) в ТГФ (0,5 мл). Реакцию в смеси проводили при к.т. в течение 1 ч. Смесь разбавляли этилацетатом и нейтрализовали насыщ. раствором  $NH_4Cl$ . Смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин и разделяли слои. Водный слой экстрагировали этилацетатом.

Органические слои сушили ( $Na_2SO_4$ ), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали на колонке с силикагелем, в результате чего получали соединение 33-2 в



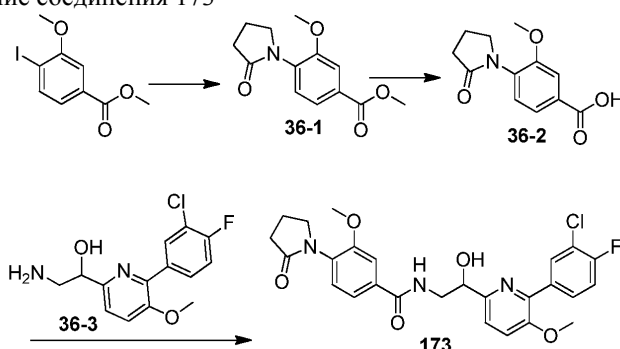
К раствору 3-метокси-4-йодобензойной кислоты (0,45 г, 1,6 ммоль), соединения 35-1 (0,485 г, 1,6 ммоль), НАТУ (0,75 г, 2,0 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавляли DIEA (0,71 мл, 4,1 ммоль). Раствор перемешивали в течение 18 ч при к.т. Смесь разбавляли этилацетатом. Органическую фазу промывали водой, 1н. HCl, NaHCO<sub>3</sub> и соевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), в результате чего получали соединение 171 (0,176 г, 51%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,99 (dd, J=2,15, 7,24 Гц, 1H), 7,81-7,85 (m, 1H), 7,75 (d, J=8,02 Гц, 1H), 7,37-7,42 (m, 2H), 7,26-7,27 (m, 1H), 7,25 (t, J=8,71 Гц, 1H), 6,93 (dd, J=1,96, 8,02 Гц), 6,83-6,86 (m, 1H), 4,97-4,99 (m, 1H), 3,99-4,13 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,54-3,72 (m, 1H).

Раствор соединения 171 (25 мг, 0,045 ммоль), пиридин-3-бороновой кислоты (11 мг, 0,09 ммоль), ацетата калия (13 мг, 0,13 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (6 мг, 0,009 ммоль) в ДМЭ (0,5 мл) и H<sub>2</sub>O (0,05 мл) нагревали под действием микроволнового излучения в течение 1 ч при 110°C. Смесь концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), в результате чего получали соединение 172 (22 мг, 88%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,74-8,90 (br. s, 1H), 8,60-8,72 (br. s, 1H), 8,00, dd, J=2,15, 7,24 Гц, 7,85-7,88 (m, 2H), 7,34-7,45 (m, 5H), 7,17, (t, J=8,80 Гц, 1H), 6,94-6,97 (m, 1H), 4,98-5,01 (m, 1H), 4,00-4,09 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,68-3,75 (m, 1H).

Пример 39. Получение соединения 173



К раствору метил-3-метокси-4-йодобензоата (250 мг, 0,85 ммоль) в толуоле (2 мл) добавляли пирролидинон (150 мг, 1,7 ммоль), фосфат калия (0,55 г, 2,2 ммоль), ксантифос (25 мг, 0,43 ммоль) и трис-(дибензилиденацетон) дипалладий(0) (40 мг, 0,43 ммоль). Смесь нагревали при 110°C в течение 3 ч. Смесь затем разбавляли этилацетатом. Органическую фазу промывали водой, 1н. HCl, NaHCO<sub>3</sub> и соевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат/гексан), в результате чего получали соединение 36-1 (0,178 г, 83%).

ЖХ/МС: m/z 478,10 [M+H]<sup>+</sup>.

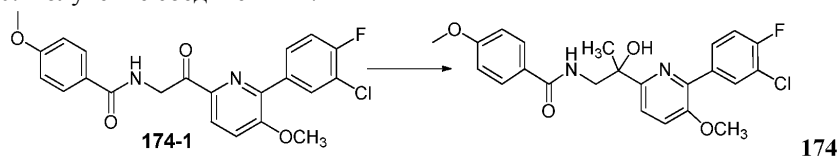
К раствору соединения 36-1 (0,178 г, 0,72 ммоль) в метаноле (6 мл) добавляли NaOH (2,0 М, 2,0 мл) при 25°C. Раствор перемешивали в течение 15 ч, подкисляли 2н. соляной кислотой и экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, в результате чего получали соединение 36-2 (0,152 г, 90%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,52 (dd, J=1,77, 8,22 Гц, 1H), 7,51 (d, J=1,77 Гц, 1H), 7,30 (d, J=8,22 Гц, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,75 (t, J=7,04 Гц, 2H), 2,55 (t, J=8,02 Гц, 2H), 2,0-2,3 (m, 2H).

К раствору соединений 36-2 (0,152 г, 0,65 ммоль), 36-3 (0,19 г, 0,65 ммоль), НАТУ (0,37 г, 0,97 ммоль) в ДМФ (1 мл) добавляли DIEA (0,23 мл, 1,3 ммоль). Раствор перемешивали в течение 2 ч при к.т. Смесь разбавляли этилацетатом. Органическую фазу промывали водой, 1н. HCl, NaHCO<sub>3</sub> и соевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат/гексан), в результате чего получали 173 (0,172 г, 51%).

ЖХ/МС: m/z 478,10 [M+H]<sup>+</sup>.

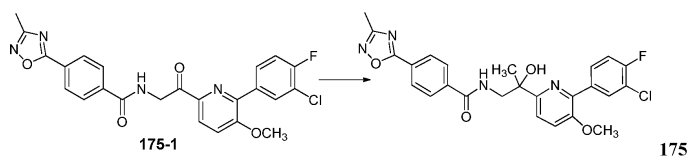
Пример 40. Получение соединения 174



Добавление MeMgBr к соединению 174-1 давало соединение 174 в форме белого твердого вещества (50%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление): m/z 445,27 [M+H]<sup>+</sup>.

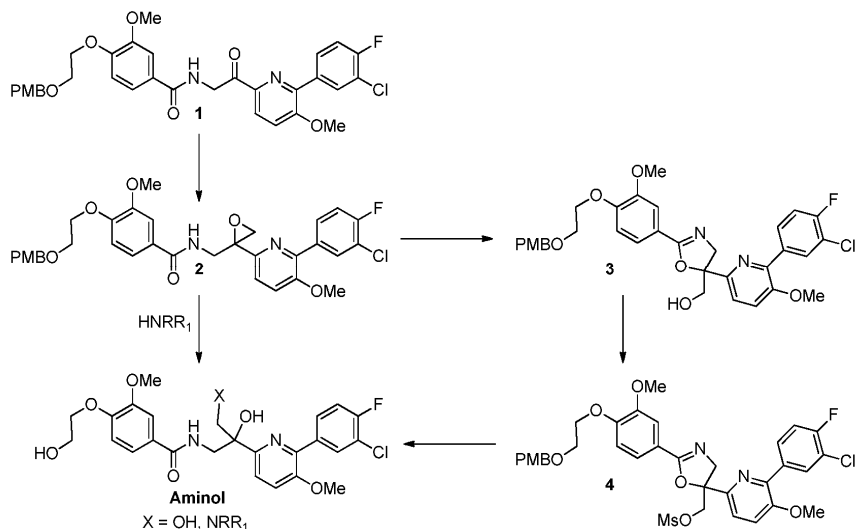
Пример 41. Получение соединения 175



Добавление MeMgBr к соединению 175-1 давало соединение 175 в форме белого твердого вещества (10%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  497,1  $[M+H]^+$ .

Пример 42



Триметилсульфония йодид (1,19 г, 5,41 ммоль) добавляли к раствору трет-бутоксиды калия (551 мг, 4,92 ммоль) в ДМСО (10 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Добавляли раствор N-{2-[6-(3-хлор-4-фторфенил)-5-метоксипирдин-2-ил]-2-оксоэтил}-3-метокси-4-{2-[(4-метоксифенил)-метокси]этокси}бензамида (1, 3,00 г, 4,92 ммоль) в ДМСО (20 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин. Смесь разбавляли этилацетатом и водой. Разделяли слои и водную фракцию экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили с использованием Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный эпоксид 2 (3,34 г).

Эпоксид 2: СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  623,40  $[M+H]^+$ .

При хроматографировании (циклогексан-EtOAc, от 75:25 до 50:50) эпоксид 2 количественно преобразовывался в оксазолин 3 (1,92 г выделяли из 3 г неочищенного соединения 2).

Оксазолин 3: СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  623,29  $[M+H]^+$ .

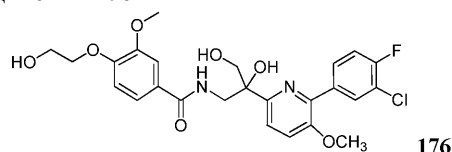
Способ А. Смесь эпоксида 2 (100 мг, неочищенного) и амина (10 экв.) в MeOH (1 мл) перемешивали при к.т. или нагревали до 100°C. После завершения реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в смеси 10:1 ДХМ:ТФУК (2,2 мл). Через 30 мин перемешивания при к.т. добавляли 2 М водн. раствор NaOH. Смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин. Разделяли слои и экстрагировали водную часть дихлорметаном. Объединенные органические фракции сушили при помощи Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка давала соединение аминоспирт.

Способ В. Смесь эпоксида 2 (150 мг, неочищенного), амина (2 экв.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (66,0 мг, 2 экв.) в ДМФ (2 мл) перемешивали при 50°C. После завершения реакцию смесь разбавляли этилацетатом. Органическую часть промывали дважды водой, сушили с использованием Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДХМ (2 мл) и обрабатывали ТФУК (300 мкл). Через 1 ч реакцию смесь нейтрализовали 2 М водн. раствором NaOH. Разделяли слои и концентрировали органическую фракцию при пониженном давлении. Хроматография остатка давала аминоспирт.

Способ С. триэтаноламин (270 мкл, 1,93 ммоль) и MsCl (150 мкл, 1,93 ммоль) добавляли к раствору соединения 3 (600 мг, 0,964 ммоль) в ДХМ (4 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь вливали в 1 М водн. раствор HCl и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фракции сушили при помощи Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный мезилат 4, который использовали на следующем этапе без дополнительной обработки. Смесь 4 (80 мг) и амина (50 мкл) в MeOH (2 мл) нагревали до 85°C в запечатанной пробирке. После завершения реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в MeOH (1,5 мл) и обрабатывали 6 М водн. раствором HCl (1,5 мл). Смесь нагревали до 65°C в течение 2 ч. После охлаждения до к.т. смесь очищали обращенно-фазовой хроматографией, в результате чего получали аминоспирт.

Способ D. Смесь эпоксида 2 (50 мг, неочищенного) и амина (10 экв.) нагревали до 60°C под действием микроволнового излучения. После завершения реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДХМ (2 мл) и обрабатывали ТФУК (300 мкл). Через 1 ч реакционную смесь нейтрализовали 2 М водн. раствором NaOH. Разделяли слои и концентрировали органическую фракцию при пониженном давлении. Хроматография остатка давала аминоспирт.

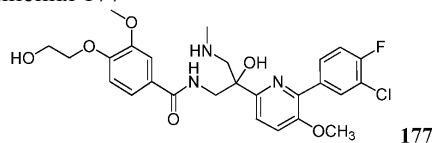
Пример 43. Получение соединения 176



Эпоксид 2 (200 мг, неочищенный) растворяли в смеси 1:1 MeOH:6 М водн. раствор HCl (2 мл) и перемешивали смесь при 60°C в течение 2 ч. Смесь подщелачивали 6 М водн. раствор NaOH и очищали обращено-фазовой хроматографией (вода:CH<sub>3</sub>CN, от 100:0 до 50:50), в результате чего получали соединение 176 в виде беловатого твердого вещества (40,2 мг).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление): m/z 521,10 [M+H]<sup>+</sup>.

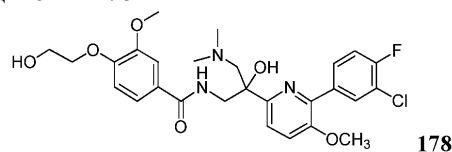
Пример 44. Получение соединения 177



Реакция эпоксида 2 с 2 М раствором MeNH<sub>2</sub>-MeOH с последующим удалением группы PMB в соответствии со способом А давала соединение 177 в форме белого твердого вещества (13% после трех этапов).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление): m/z 534,30 [M+H]<sup>+</sup>.

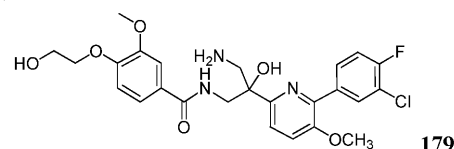
Пример 45. Получение соединения 178



Реакция эпоксида 2 с 2 М раствором Me<sub>2</sub>NH-MeOH с последующим удалением группы PMB в соответствии со способом А давала соединение 178 в форме белого твердого вещества (37% после трех этапов).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление): m/z 548,30 [M+H]<sup>+</sup>.

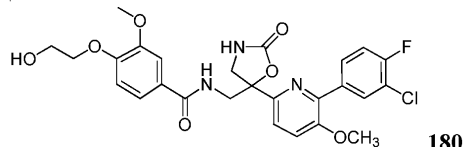
Пример 46. Получение соединения 179



Реакция эпоксида 2 с 7 М раствором NH<sub>3</sub>-MeOH с последующим удалением группы PMB в соответствии со способом А давала 179 в форме белого твердого вещества (24% после трех этапов).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление): m/z 520,40 [M+H]<sup>+</sup>.

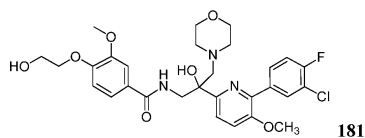
Пример 47. Получение соединения 180



Раствор 179 (10,0 мг, 0,019 ммоль) и трифосгена (5,0 мг, 0,019 ммоль) в смеси 1:1 5% водн. NaHCO<sub>3</sub>:MeOH (1 мл) перемешивали и нагревали при 40°C в течение 3 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, в результате чего получали смесь 30:70 соединения 180 и соответствующего метилкарбамата. Эту смесь растворяли в ДМФ (0,5 мл) и обрабатывали NaN (60% дисперсия в масле, 1 мг). Через 30 мин реакционную смесь нейтрализовали метанолом (MeOH) и удаляли летучие вещества при пониженном давлении. Остаток очищали обращено-фазовой хроматографией (0,1% HCOOH:вода-0,1% HCOOH:CH<sub>3</sub>CN, от 100:0 до 30:70), в результате чего получали соединение 180 в форме белого твердого вещества (4,0 мг, 39%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление): m/z 546,30 [M+H]<sup>+</sup>.

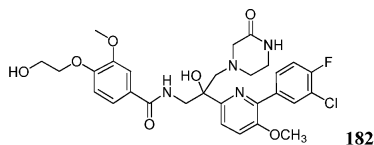
Пример 48. Получение соединения 181



Реакция эпоксида 2 с морфолином с последующим удалением группы РМВ в соответствии со способом В давала 181 в форме белого твердого вещества (10% после трех этапов).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  590,40  $[M+H]^+$ .

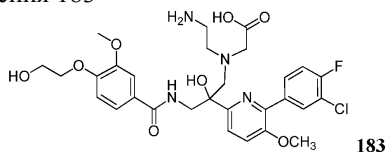
Пример 49. Получение соединения 182



Смесь эпоксида 2 (100 мг, неочищенного), кетопиперазина (80 мг, 0,80 ммоль) и  $K_2CO_3$  (155 мг, 1,13 ммоль) в ДМФ (2 мл) перемешивали при 60°C в течение 18 ч. Смесь разбавляли этилацетатом и органическую фракцию промывали водой (2×), сушили с использованием  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в MeOH (2 мл) и обрабатывали 3 М водн. раствором HCl (500 мкл). Смесь нагревали до 80°C и перемешивали при 80°C в течение 30 мин. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (вода- $CH_3CN$ , от 100:0 до 0:100), в результате чего получали 182 в форме светло-желтого твердого вещества (14% после трех этапов).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  603,30  $[M+H]^+$ .

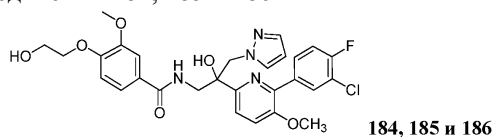
Пример 50. Получение соединения 183



Реакция эпоксида 2 с кетопиперазином с последующим удалением группы РМВ в соответствии со способом В давала соединение 183 в форме светло-желтого твердого вещества (10% после трех этапов).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  621,40  $[M+H]^+$ .

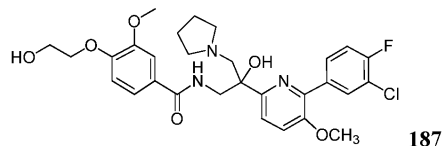
Пример 51. Получение соединений 184, 185 и 186



Реакция эпоксида 2 с пиразолом с последующим удалением группы РМВ в соответствии со способом В давала 184 в форме рацемической смеси (32% после трех этапов). Эту смесь разделяли с использованием разделения методом преп-ВЭЖХ [Chiralpak AD-H (25×2,0 см), 5 мкМ; подвижная фаза: Этанол + 0,1% изопропиламина 30%, скорость потока: 46 мл/мин, УФ-детекция на диодно-матричном детекторе, 220 нм], в результате чего получали два разделенных энантиомера 185 ( $t_R=11,0$  мин) и 186 ( $t_R=12,5$  мин). Аналитические данные для отдельных энантиомеров: белое твердое вещество.

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  571,36  $[M+H]^+$ .

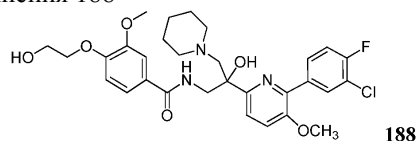
Пример 52. Получение соединения 187



Реакция мезилата 4 с пирролидином с последующим удалением группы РМВ в соответствии со способом С давала соединение 187 в форме белого твердого вещества (55% после трех этапов).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  574,20  $[M+H]^+$ .

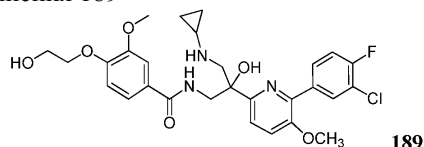
Пример 53. Получение соединения 188



Реакция мезилата 4 с пиперидином с последующим удалением группы РМВ в соответствии со способом С давала соединение 188 в форме белого твердого вещества (6% после трех этапов).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  588,20  $[M+H]^+$ .

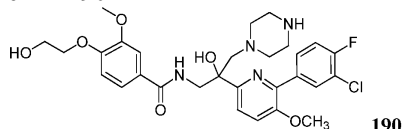
Пример 54. Получение соединения 189



Реакция эпоксида 2 с циклопропиламином с последующим удалением группы PMB в соответствии со способом D давала соединение 189 в форме белого твердого вещества (11% после трех этапов).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  560,10  $[M+H]^+$ .

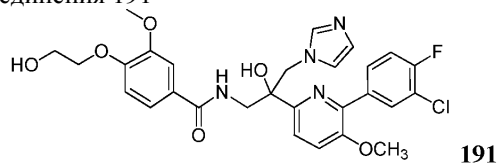
Пример 55. Получение соединения 190



Реакция эпоксида 2 с 1-Вос-пиперазином с последующим удалением группы PMB в соответствии со способом С давала соединение 190 (17% после трех этапов).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  589,30  $[M+H]^+$ .

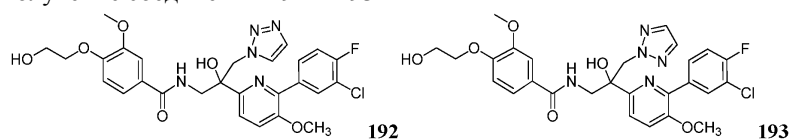
Пример 56. Получение соединения 191



Реакция эпоксида 2 с имидазолом с последующим удалением группы PMB в соответствии со способом В давала соединение 191 в форме белого твердого вещества (12% после трех этапов).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  571,30  $[M+H]^+$ .

Пример 57. Получение соединений 192 и 193

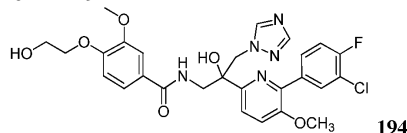


Реакция эпоксида 2 с 1H-1,2,3-триазолом с последующим удалением группы PMB в соответствии со способом В давала соединения 192 (10% после трех этапов) и 193 (18% после трех этапов).

192: СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  572,30  $[M+H]^+$ .

193: СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  572,30  $[M+H]^+$ .

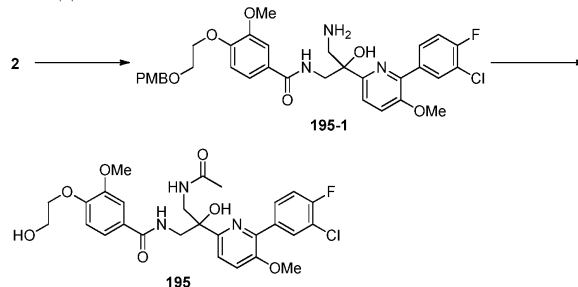
Пример 58. Получение соединения 194



Реакция эпоксида 2 с 1H-1,2,4-триазолом с последующим удалением группы PMB в соответствии со способом В давала соединение 194 (24% после трех этапов).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  572,30  $[M+H]^+$ .

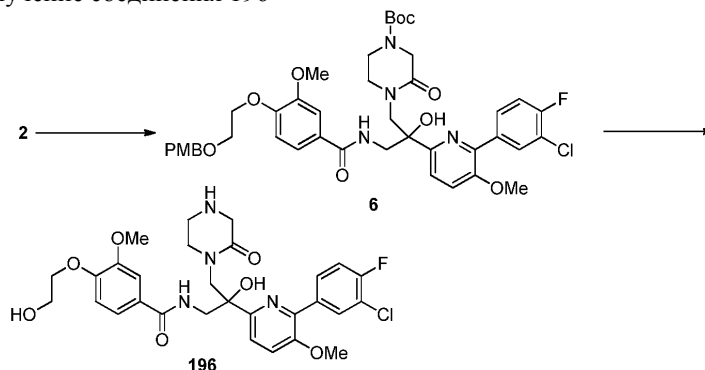
Пример 59. Получение соединения 195



Смесь эпоксида 2 (80 мг, неочищенного) и 7 М  $\text{NH}_3$ -MeOH (1,5 мл) в MeOH (2 мл) перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение 195-1 растворяли в ДХМ (1 мл) и обрабатывали триэтанолламин (15 мкл) и AcCl (11 мкл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Удаление защиты из PMB-эфира с использованием ТФУК:ДХМ давало соединение 195 в форме белого твердого вещества (7% overall).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  562,30  $[M+H]^+$ .

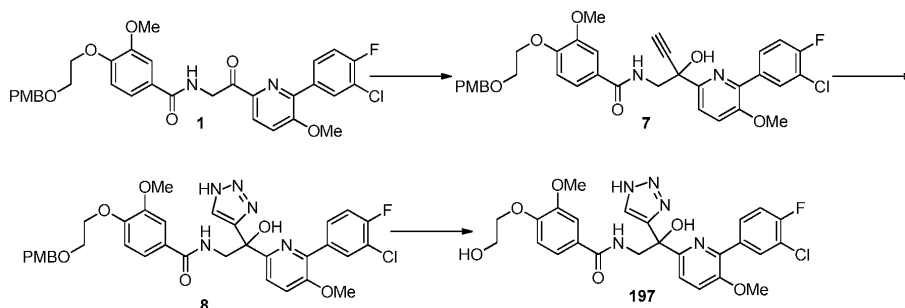
## Пример 60. Получение соединения 196



н-Бутиллитий (1,6 М раствор в гексанах, 650 мкл, 1,04 ммоль) добавляли к суспензии трет-бутил-3-оксопиперазин-1-карбоксилата (160 мг, 0,800 ммоль) в сухом ТГФ (2 мл), которую предварительно охлаждали до 0°C. Смесь перемешивали в течение 5 мин при 0°C, а затем нагревали до к.т. Через 5 мин добавляли раствор эпоксида 2 (200 мг, неочищенного) в ТГФ (1 мл). Смесь нагревали до 50°C и перемешивали при 50°C в течение 12 ч. Добавляли воду и EtOAc. Разделяли слои и экстрагировали водную фракцию этилацетатом (EtOAc). Объединенные органические фракции сушили при помощи Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Неочищенное соединение 6 растворяли в MeOH (5 мл) и обрабатывали 6 М водн. раствором HCl (2 мл). Смесь нагревали до 60°C и перемешивали при 60°C в течение 1,5 ч. Большую часть летучих веществ удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (вода:CH<sub>3</sub>CN от 100:0 до 40:60), в результате чего получали 196 в форме белого твердого вещества (31 мг, 16% после трех этапов).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление): m/z 603,30 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 61. Получение соединения 197



Бром(этинил)магний (4,90 мл, 2,46 ммоль) добавляли к раствору соединения 1 (300 мг, 0,493 ммоль) в ТГФ (15 мл), нагретому до 55°C. Смесь перемешивали в течение 30 мин и нейтрализовали насыщ. водн. раствором NH<sub>4</sub>Cl. Водную фракцию экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фракции сушили при помощи Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка (ДХМ:EtOAc, от 100:0 до 80:20) давала соединение 7 в форме светло-желтого твердого вещества (130 мг, 41%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление): m/z 635,20 [M+H]<sup>+</sup>.

Смесь водн. формальдегида (37% раствор, 630 мкл, 0,780 ммоль) и кристаллического AcOH (7 мкл, 0,117 ммоль) в ТГФ (500 мкл) перемешивали при к.т. в течение 15 мин. Последовательно добавляли азид натрия (7,6 мг, 0,117 ммоль) и 7 (50,0 мг, 0,078 ммоль). Через 10 мин добавляли аскорбат натрия (0,5 М раствор, 32 мкл, 0,016 ммоль) и CuSO<sub>4</sub> (1,2 мг, 0,008 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток обрабатывали смесью 3:1 MeOH:2н. водн. раствор NaOH (4 мл) и перемешивали смесь при к.т. в течение 18 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, остаток разделяли между EtOAc и водой. Разделяли слои и органическую фракцию сушили с использованием Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенное соединение 8 (34 мг), которое использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки.

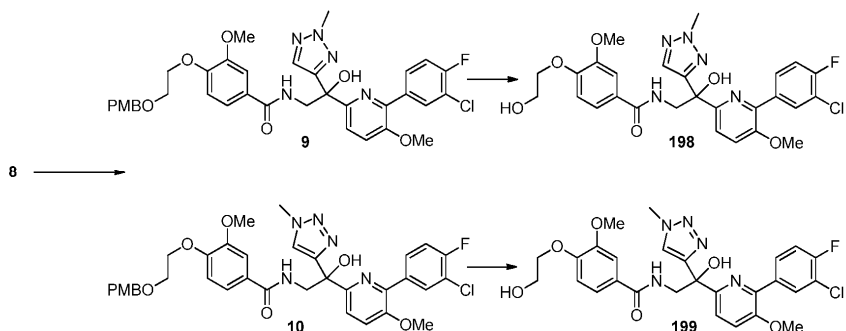
СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление): m/z 678,25 [M+H]<sup>+</sup>.

Раствор 8 (34 мг) в смеси 10:1 ДХМ-ТФУК (5 мл) перемешивали при к.т. в течение 20 мин. Реакционную смесь нейтрализовали 2 М водн. раствором NaOH. Разделяли слои и концентрировали органическую фракцию при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (вода:CH<sub>3</sub>CN, от 95:5 до 0:100), в результате чего получали 197 в форме белого твердого вещества (5,5 мг, 13% после двух этапов).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление): m/z 558,11 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 62. Получение соединений 198 и 199





Карбонат калия (40,0 мг, 0,295 ммоль) и MeI (20,0 мг, 0,141 ммоль) добавляли к раствору соединения 8 (80,0 мг, 0,118 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (4 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенные органические фракции сушили при помощи  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка (ДХМ:EtOAc, от 70:30 до 0:100) давала два разделенных региоизомера 9 (21 мг, 25%) и 10 (24 мг, 29%).

9: СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  692,29  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

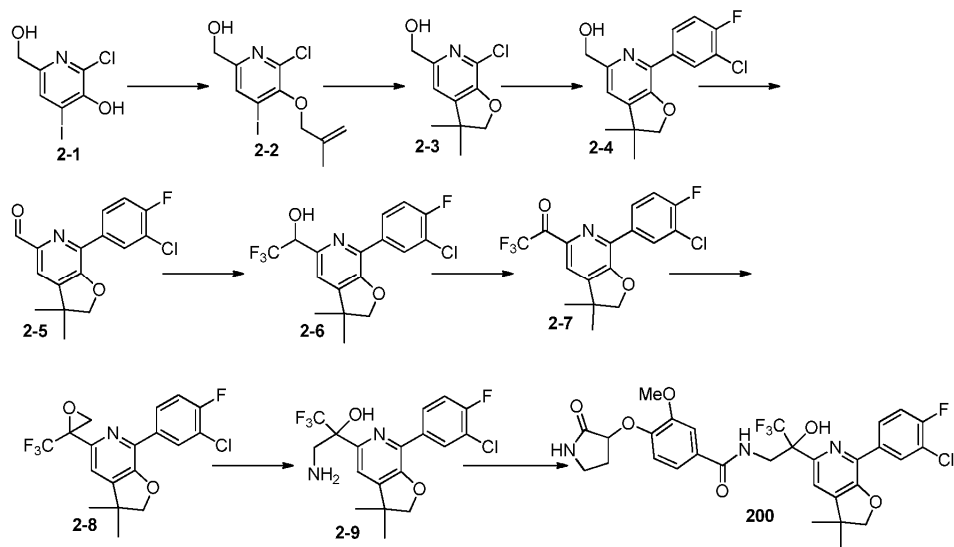
10: СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  692,28  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Общая процедура удаления PMB: раствор PMB-эфир (0,1 ммоль) в смеси 10:1 ДХМ:ТФУК (3 мл) перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Реакционную смесь нейтрализовали 2 М водн. раствором NaOH. Разделяли слои и концентрировали органическую фракцию при пониженном давлении. Хроматография остатка (EtOAc:MeOH, от 100:0 до 90:10) давала продукт.

198 (получали из 9): СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  572,38  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

199 (получали из 10): СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  572,43  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 63. Получение соединений 200, 201, 202, 203 и 204



Гидрид натрия (1,80 г, 44,7 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору соединения 2-1 (11,6 г, 40,7 ммоль) в сухом ДМФ (75 мл), предварительно охлажденному до  $0^\circ\text{C}$ . Смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 10 мин, а затем нагревали до к.т. Смесь затем перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  и добавляли по каплям 3-бром-2-метилпроп-1-ен (5,70 г, 42,7 ммоль). Смеси давали постепенно достичь комнатной температуры и продолжали перемешивание в течение 20 ч. EtOAc и добавляли насыщ. водн. раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Разделяли слои и органическую фракцию промывали солевым раствором, сушили с использованием  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан:EtOAc, от 100:0 до 50:50) давала соединение 2-2 (12,1 г, 87%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  339,80  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Смесь 2-2 (12,0 г, 35,4 ммоль), формиата натрия (2,70 г, 40,7 ммоль), тетрабутиламмония хлорида (9,80 г, 35,4 ммоль),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (396 мг, 1,7 ммоль) и триэтанолamina (14,7 мл, 106 ммоль) в сухом ДМФ (300 мл) дегазировали и нагревали до  $100^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. Добавляли EtOAc и насыщ. водн. раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Разделяли слои и органическую фракцию промывали солевым раствором, сушили с использованием  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан:EtOAc, от 100:0 до 50:50) давала соединение 2-3 в виде бледно-желтого воска (6,15 г, 81%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  213,91  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Смесь соединения 2-3 (1,80 г, 8,45 ммоль), (3-хлор-4-фторфенил)бороновой кислоты (2,94 г, 16,9 ммоль), [1,1'-бис-(дифенилфосфино) ферроцен]дихлорпалладия(II) (618 мг, 0,84 ммоль) и водн.

$\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2 М раствор, 8,45 мл, 16,9 ммоль) в ДХЭ (80 мл) дегазировали и нагревали до  $100^\circ\text{C}$  под действием микроволнового излучения. Добавляли воду и ДХМ. Разделяли слои и органическую фазу сушили с использованием  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан:EtOAc, от 100:0 до 50:50) давала соединение 2-4 в форме белого твердого вещества (1,97 г, 76%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  307,18  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Периодинан Десса-Мартина (6,8 г, 16,0 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору соединения 2-4 (1,97 г, 6,40 ммоль) в сухом ДХМ (28 мл). Смесь перемешивали при к.т. в атмосфере  $\text{N}_2$  в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовали смесью 1:1 2 М водн.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ :насыщ. водн.  $\text{NaHCO}_3$  (30 мл), смесь энергично перемешивали в течение 30 мин. Разделяли слои и органическую фракцию промывали солевым раствором, сушили с использованием  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан:EtOAc от 100:0 до 70:30) давала соединение 2-5 в форме белого твердого вещества (1,40 г, 72%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  306,15  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$\text{TMSCF}_3$  (810 мкл, 5,50 ммоль) добавляли к раствору соединения 2-5 (1,40 г, 4,60 ммоль) в сухом ДХМ (25 мл). Смесь охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  и по каплям добавляли тетрабутиламмония фторид (ТВАФ) (1 М раствор в ТГФ, 5,5 мл, 5,50 ммоль). Смеси давали постепенно достичь комнатной температуры и продолжали перемешивание в течение 1 ч. Добавляли воду и ДХМ. Разделяли слои и органическую фракцию сушили с использованием  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтровали. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан:EtOAc от 100:0 до 80:20) давала соединение 2-6 (1,43 г, 82%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  376,16  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Периодинан Десса-Мартина (3,25 г, 7,68 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору соединения 2-6 (1,43 г, 3,84 ммоль) в сухом ДХМ (17 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Добавляли смесь 1:1 2 М водн.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ :насыщ. водн.  $\text{NaHCO}_3$ . Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Разделяли слои и экстрагировали водную фракцию дихлорметаном (2×). Объединенные органические фракции сушили при помощи  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан:EtOAc от 100:0 до 70:30) давала соединение 2-7 в форме белого твердого вещества (1,20 г, 84%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  392,16  $[\text{M}+\text{H}_3\text{O}]^+$

Триметилсульфоксония йодид (695 мг, 3,16 ммоль) добавляли к раствору трет-бутоксиды калия (354 мг, 3,16 ммоль) в ДМСО (6 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Добавляли раствор 2-7 (1,18 г, 3,16 ммоль) в ДМСО (20 мл) и перемешивали смесь при к.т. в течение 30 мин. Добавляли EtOAc и воду и разделяли слои. Водную фракцию экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили с использованием  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтровали. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан:EtOAc от 100:0 до 70:30) давала соединение 2-8 в форме бесцветного воска (530 мг, 43%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  388,18  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Раствор соединения 2-8 (530 мг, 1,37 ммоль) в 7 М  $\text{NH}_3$ ·MeOH (50 мл) перемешивали при  $45^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой хроматографией (вода: $\text{CH}_3\text{CN}$  от 95:5 до 0:100), в результате чего получали соединение 2-9 в форме белого твердого вещества (498 мг, 90%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  405,21  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Рацемат 2-9 разделяли с использованием разделения методом преп-ВЭЖХ [Chiralpak AD-H (25×3 см, 5 мкм), подвижная фаза:  $n$ -гексан/(EtOH/MeOH+0,1% изопропила) 96/4% об./об., скорость потока: 32 мл/мин, УФ-детекция на диодно-матричном детекторе: 220 нм], в результате чего получали два разделенных энантиомера 2-9a ( $t_R=10,9$  мин) и 2-9b ( $t_R=14,5$  мин). Результаты анализа методами СВЭЖХ и  $^1\text{H}$ -ЯМР для этих двух энантиомеров перекрывались.

Общие условия амидного сочетания.

Способ А. Смесь соединения 2-9 (50,0 мг, 0,124 ммоль), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)-карбодиимида (31,0 мг, 0,161 ммоль), гидроксibenзотриазола (22,0 мг, 0,161 ммоль) и кислоты (0,124 ммоль) в ДХМ:ДМФ (5:1,6 мл) перемешивали при  $45^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. Добавляли ДХМ. Органическую часть промывали насыщ. водн. раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и солевым раствором, сушили с использованием  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка давала продукт.

Способ В. DIPEA (281 мкл, 1,62 ммоль) добавляли к раствору кислоты (1,06 ммоль) и NATU (461 мг, 1,21 ммоль) в сухом ДМФ (5 мл). Через 20 мин добавляли раствор соединения 2-9 (330 мг, 0,81 ммоль) в ДМФ (5 мл). Смесь перемешивали при к.т. до завершения. Добавляли EtOAc и насыщ. водн. раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Разделяли слои и водную фракцию экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фракции сушили при помощи  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтровали. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Хроматография остатка давала продукт. Реакция сочетания соединения 2-9 с кисло-

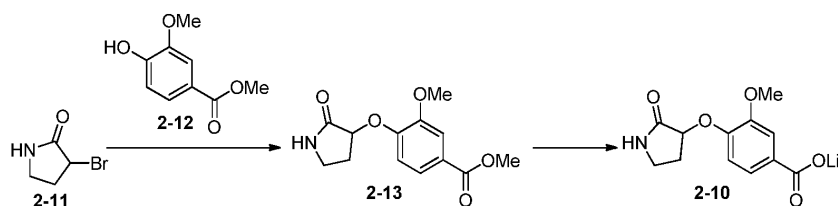
той 2-10 в соответствии со способом А давала соединение 200 в форме белого твердого вещества (30%, смесь 4 изомеров).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  638,18  $[M+H]^+$ .

Рацемат 200 разделяли с использованием разделения методом преп-ВЭЖХ [Chiralpak AD-H (25×2 см, 5 мкм), подвижная фаза: этанол+0,1% изопропиламин 20% об./об., скорость потока: 45 мл/мин, УФ-детекция на диодно-матричном детекторе: 220 нм], в результате чего получали четыре разделенных изомера 201 ( $t_R=12,9$  мин), 203 ( $t_R=14,8$  мин), 202 ( $t_R=16,6$  мин) и 204 ( $t_R=23,6$  мин).

В альтернативном варианте соединения 2-9а и 2-9b отдельно подвергали сочетанию с соединением 2-10 в соответствии со способом В. Каждую диастереомерную смесь разделяли хиральной ВЭЖХ. Соединение 2-9а давало смесь соединений 204 ( $t_R=6,5$  мин) и 202 ( $t_R=14,1$  мин) [Whehk 01 (R,R) (25×2,0 см), 5 мкм, подвижная фаза: н-гексан/(этанол+0,1% изопропиламин) 30/70% об./об., скорость потока: 17 мл/мин, УФ-детекция на диодно-матричном детекторе: 220 нм]. Соединение 2-9b давало смесь 201 и 203 ( $t_R$  6,4 и 12,3 мин) [Whehk 01 (R,R) (25×2,0 см), 5 мкм, подвижная фаза: н-гексан/(этанол+0,1% изопропиламин) 30/70% об./об., скорость потока: 17 мл/мин, УФ-детекция на диодно-матричном детекторе: 220 нм].

Пример 64. Получение соединения 2-10



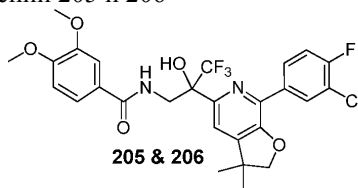
Соединение 2-12 (4,86 г, 26,7 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии карбоната цезия (15,4 г, 47,5 ммоль) в ДХМ (120 мл). Добавляли раствор соединения 2-11 (3,13 г, 19,0 ммоль) в ДХМ (20 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 5 ч. Смесь фильтровали через слой целита, промывали тщательно дихлорметаном и концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc. Органическую часть промывали водой и солевым раствором, сушили с использованием  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан:EtOAc от 100:0 до 0:100) давала соединение 2-13 в форме белого твердого вещества (4,50 г, 89%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  266,15  $[M+H]^+$ .

Моногидрат гидроксида лития (258 мг, 6,10 ммоль) добавляли к суспензии соединения 2-13 (1,50 г, 5,60 ммоль) в смеси 1:1:6 ТГФ:MeOH:H<sub>2</sub>O (40 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч, загружали на картридж с обращенными фазами и элюировали водой, в результате чего получали 2-10 в форме белого твердого вещества (1,10 г, 78%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  252,13  $[M+H]^+$ .

Пример 65. Получение соединений 205 и 206



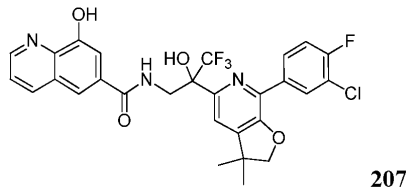
Реакция сочетания соединения 2-9а с 3,4-диметоксибензойной кислоты в соответствии со способом А давала соединение 205 в форме белого твердого вещества (51%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  569,40  $[M+H]^+$ .

Применение соединения 2-9b и 3,4-диметоксибензойной кислоты в соответствии со способом А давало соединение 206 в форме белого твердого вещества (50%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  569,40  $[M+H]^+$ .

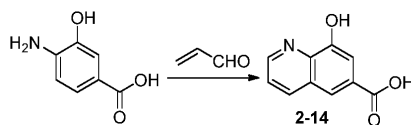
Пример 66. Получение соединения 207



Реакция сочетания соединения 2-9 с соединением 2-14 в соответствии со способом А давала соединение 207 в форме белого твердого вещества (43%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  576,32  $[M+H]^+$ .

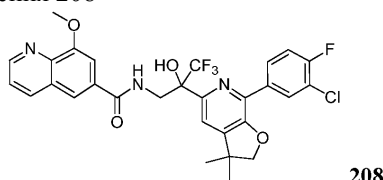
Пример 67. Получение 2-14



Акролеин (21,8 мл, 326 ммоль) добавляли к смеси 4-амино-3-гидроксибензойной кислоты (5,00 г, 33,0 ммоль) в 12н. водн. растворе HCl (50 мл). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. После охлаждения до к.т. смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (вода:CH<sub>3</sub>CN от 100:0 до 50:50), в результате чего получали соединение 2-14 (561 мг, 9%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление): m/z 190,04 [M+H]<sup>+</sup>.

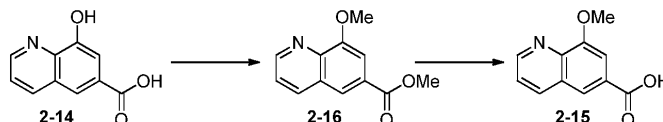
Пример 68. Получение соединения 208



Реакция сочетания соединения 2-9 с соединением 2-15 в соответствии со способом А давала соединение 208 в форме белого твердого вещества (67%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление): m/z 590,25 [M+H]<sup>+</sup>.

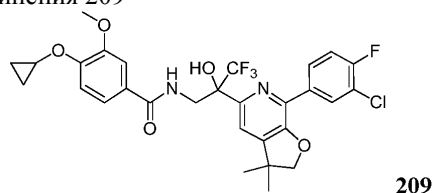
Пример 69. Получение 2-15



Карбонат цезия (2,58 г, 7,92 ммоль) и MeI (822 мкл, 13,2 ммоль) последовательно добавляли к раствору соединения 2-14 (500 мг, 2,64 ммоль) в ДМФ (30 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Добавляли EtOAc. Органическую часть промывали 2 М водн. раствором HCl и водой, сушили с использованием Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение 2-16 растворяли в смеси 2:1:1 ТГФ:MeOH:H<sub>2</sub>O (8 мл). Добавляли моногидрат гидроксида лития (332 мг, 7,92 ммоль) и перемешивали смесь при к.т. в течение 1 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде и доводили pH раствора до 6 1 М водн. раствором HCl. Водную фракцию экстрагировали дихлорметаном (2×). Объединенные органические фракции сушили при помощи Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенное соединение 2-15 (227 мг), которое использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки.

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление): m/z 204,10 [M+H]<sup>+</sup>.

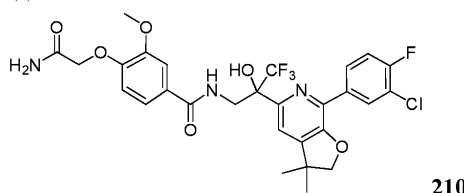
Пример 70. Получение соединения 209



Реакция сочетания соединения 2-9 с 4-циклопропокси-3-метоксибензойной кислотой в соответствии со способом А давала соединение 209 в форме белого твердого вещества (41%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление): m/z 595,30 [M+H]<sup>+</sup>.

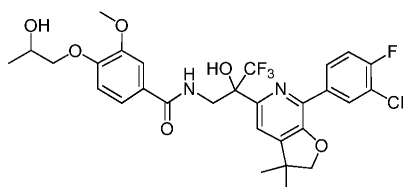
Пример 71. Получение соединения 210



Реакция сочетания соединения 2-9 с 4-(карбаомилметокси)-3-метоксибензойной кислотой в соответствии со способом В давала соединение 210 в форме белого твердого вещества (51%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление): m/z 612,21 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 72. Получение соединения 211

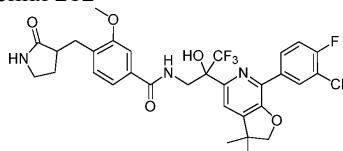


211

Реакция сочетания соединения 2-9 с 4-[(2R)-2-гидроксипропокси]-3-метоксибензойной кислотой в соответствии со способом В давала соединение 211 в форме белого твердого вещества (45%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  613,27  $[M+H]^+$ .

Пример 73. Получение соединения 212

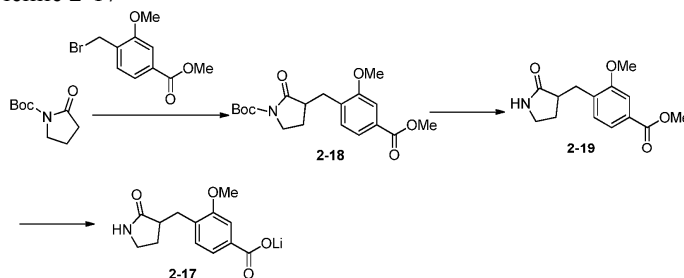


212

Реакция сочетания соединения 2-9 с соединением 2-17 в соответствии со способом В давала соединение 212 в форме белого твердого вещества (33%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  636,00  $[M+H]^+$ .

Пример 74. Получение 2-17



Диизопропиламид лития (LDA) (2 М раствор в ТГФ, 1,05 мл, 2,10 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору соединения 1-(трет-бутоксикарбонил)-2-пирролидинона (276 мкл, 1,62 ммоль) в ТГФ (1 мл), предварительно охлажденному до  $-78^{\circ}\text{C}$ . Через 15 мин к смеси по каплям добавляли метил 4-(бромметил)-3-метоксибензоат (460 мг, 1,78 ммоль) в ТГФ (1 мл) и продолжали перемешивание при  $78^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовали водой. Водную фракцию экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фракции сушили при помощи  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан:EtOAc 70:30) давала соединение 2-18 (199 мг, 34%).

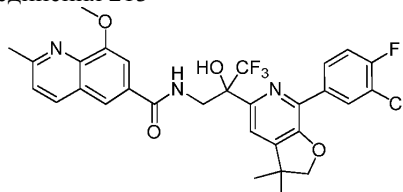
СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  364,20  $[M+H]^+$ .

Раствор соединения 2-18 (199 мг, 0,547 ммоль) в смеси 5:1 ДХМ:ТФУК (3 мл) перемешивали при к.т. в течение 5 мин. Смесь разбавляли дихлорметаном. Органическую часть промывали насыщ. водн. раствором  $\text{NaHCO}_3$ , сушили с использованием  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (0,1%  $\text{HCOOH}$ :вода:0,1%  $\text{HCOOH}$ : $\text{CH}_3\text{CN}$  от 100:0 до 0:100), в результате чего получали 2-19.

Соединение 2-19 растворяли в смеси 2:1:1 ТГФ:MeOH:  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл). Добавляли моногидрат гидроксида лития (45 мг, 1,10 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенное соединение 2-17, которое использовали на следующем этапе прямо без дальнейшей очистки.

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  250,20  $[M+H]^+$ .

Пример 75. Получение соединения 213

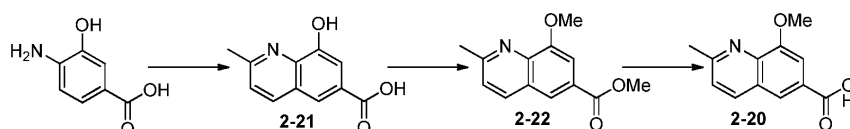


213

Реакция сочетания соединения 2-9 с соединением 2-20 в соответствии со способом В давала соединение 213 в форме белого твердого вещества (73%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  604,00  $[M+H]^+$ .

Пример 76. Получение 2-20



Кротоналдегид (4,01 г, 48,9 ммоль) добавляли по каплям к смеси 4-амино-3-гидроксибензойной кислоты (5,00 г, 33,1 ммоль) и 6 М водн. раствора HCl (60 мл, 360 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч. После охлаждения до к.т. образовывался осадок. Твердое вещество отфильтровывали, сушили и собирали. Кислоту 2-21 (3,44 г) использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки.

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  204,10  $[M+H]^+$ .

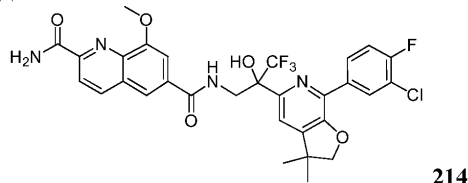
Карбонат цезия (15,8 г, 48,6 ммоль) и MeI (5,88 мл, 94,5 ммоль) последовательно добавляли к раствору соединения 2-21 (3,04 г) в ДМФ (80 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 12 ч. ДМФ удаляли при пониженном давлении, остаток обрабатывали этилацетатом. Органическую часть промывали водой, сушили с использованием  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенное соединение 2-22 (2,76 г), которое использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки.

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  232,10  $[M+H]^+$ .

Моногидрат гидроксида лития (0,272 г, 6,49 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии соединения 2-22 (500 мг, 2,16 ммоль) в смеси 2:1:2 ТГФ:MeOH:H<sub>2</sub>O. Смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (вода:CH<sub>3</sub>CN от 100:0 до 0:100), в результате чего получали 2-20 (291 мг).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  218,10  $[M+H]^+$ .

Пример 77. Получение соединения 214

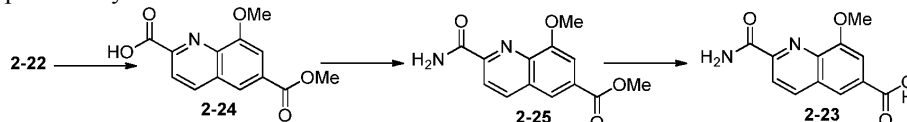


214

Реакция сочетания соединения 2-9 с соединением 2-23 в соответствии со способом В давала соединение 214 в форме белого твердого вещества (49%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  633,26  $[M+H]^+$ .

Пример 78. Получение 2-23



Сложный эфир 2-22 (1,50 г, 6,48 ммоль) добавляли к суспензии диоксида селена (1,44 г, 13,0 ммоль) в пиридине (24 мл). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, остаток растирали с EtOAc. Твердое вещество сушили и собирали, в результате чего получали соединение 2-24 (595 мг, 35%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  262,10  $[M+H]^+$ .

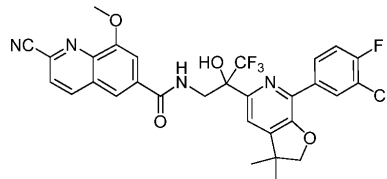
Оксалилхлорид (100 мкл, 1,14 ммоль) и ДМФ (1 каплю) добавляли к раствору соединения 2-24 (230 мг, 0,880 ммоль) в ДХМ (7 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. HMDS (400 мкл, 1,89 ммоль), а затем добавляли MeOH. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка (EtOAc-ДХМ, от 100:0 до 0:100) давала соединение 2-25.

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  261,10  $[M+H]^+$ .

Моногидрат гидроксида лития (44,0 мг, 1,05 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии 2-25 (91,0 мг, 0,350 ммоль) в смеси 2:1:2 ТГФ:MeOH:H<sub>2</sub>O. Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (вода:CH<sub>3</sub>CN от 100:0 до 0:100), в результате чего получали 2-23 (76 мг, 89%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  247,20  $[M+H]^+$ .

Пример 79. Получение соединения 215

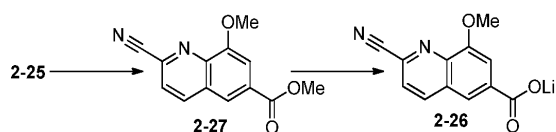


215

Реакция сочетания соединения 2-9 с соединением 2-26 в соответствии со способом В давала соединение 215 в форме белого твердого вещества (41%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  615,26  $[M+H]^+$ .

Пример 80. Получение 2-26



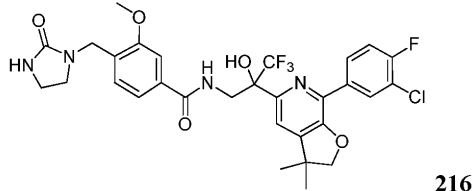
$\text{SOCl}_2$  (420 мкл, 5,76 ммоль) и триэтанолламин (800 мкл, 5,76 ммоль) добавляли к раствору соединения 2-25 (150 мг, 0,576 ммоль) в ДХЭ (10 мл), предварительно охлажденному до  $0^\circ\text{C}$ . Смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. Реакционную смесь нейтрализовали насыщ. водн. раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Разделяли слои и экстрагировали водную фракцию этилацетатом. Объединенные органические фракции сушили при помощи  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (вода: $\text{CH}_3\text{CN}$  от 100:0 до 0:100), в результате чего получали соединение 2-27 (100 мг, 71%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  243,18  $[M+H]^+$ .

Моногидрат гидроксида лития (21,0 мг, 0,49 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии соединения 2-27 (100 мг, 0,413 ммоль) в смеси 2:2:1 ТГФ:MeOH: $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Неочищенное соединение 2-26 использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки.

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  229,14  $[M+H]^+$ .

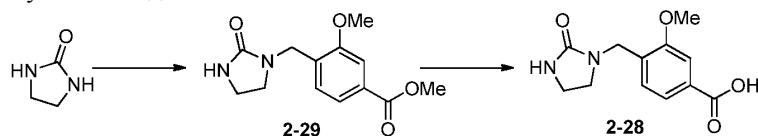
Пример 81. Получение соединения 216



Реакция сочетания соединения 2-9 с соединением 2-28 в соответствии со способом В давала соединение 216 в форме белого твердого вещества (46%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  637,30  $[M+H]^+$ .

Пример 82. Получение соединения 2-28



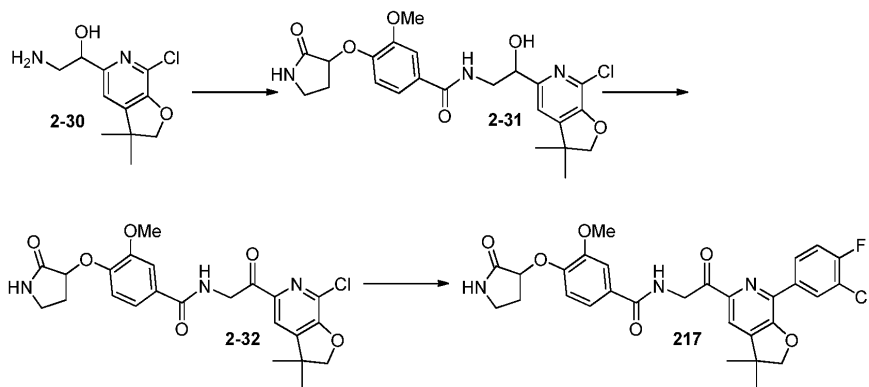
$\text{NaN}$  (153 мг, 3,83 ммоль) добавляли к раствору имидазолидин-2-она (300 мг, 3,48 ммоль) в ТГФ (3 мл), который предварительно охладили до  $0^\circ\text{C}$ . Через 1 ч метил добавляли 4-(бромметил)-3-метоксибензоат (899 мг, 3,48 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч, вливали в воду и экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенные органические фракции сушили при помощи  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка (EtOAc:MeOH от 100:0 до 80:20) давала соединение 2-29 в форме белого твердого вещества (40 мг, 4%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  265,20  $[M+H]^+$ .

Моногидрат гидроксида лития (19,0 мг, 0,454 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии соединения 2-29 (40,0 мг, 0,151 ммоль) в смеси 2:2:1 ТГФ:MeOH: $\text{H}_2\text{O}$  (8 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток обрабатывали водой и экстрагировали водную фракцию этилацетатом (2×). Объединенные органические фракции сушили при помощи  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка (EtOAc:MeOH от 100:0 до 80:20) давала соединение 2-28 в форме белого твердого вещества (32 мг, 84%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  251,20  $[M+H]^+$ .

Пример 83. Получение соединения 217



Триэтиламин (0,240 мл, 1,72 ммоль) добавляли к смеси 3-метокси-4-[(2-оксопирролидин-3-ил)окси]бензойной кислоты (130 мг, 0,517 ммоль), гидроксibenзотриазол (87,3 мг, 0,646 ммоль), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимида (124 мг, 0,646 ммоль) и соединения 2-30 (104 мг, 0,431 ммоль) в смеси 4:1 ДХМ:ДМФ (5 мл). Смесь нагревали до 45°C и перемешивали при 45°C в течение 18 ч. 1 М водн. раствор HCl добавляли и перемешивали смесь при к.т. в течение 10 мин. Разделяли слои. Органическую часть промывали 1 М водн. раствором HCl, сушили с использованием Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенное соединение 2-31 (203 мг), которое использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки.

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  476,30 [M+H]<sup>+</sup>.

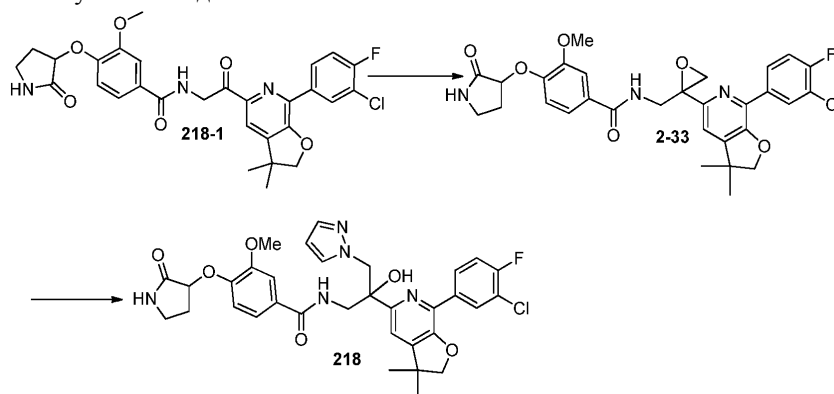
Перйодинан Десса-Мартина (453 мг, 1,07 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору соединения 2-31 (203 мг) в сухом ДХМ (10 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч и гасили реакцию раствором 1:1 1 М водн. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>:нас. водн. NaHCO<sub>3</sub> (3 мл). Смесь перемешивали интенсивно в течение 30 мин. Разделяли слои и органическую фракцию промывали солевым раствором, сушили с использованием Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка (EtOAc:MeOH, от 100:0 до 75:25) давала соединение 2-32 (80 мг, 39% после двух этапов).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  474,30 [M+H]<sup>+</sup>.

Смесь соединения 2-32 (10,0 мг, 0,021 ммоль), (3-хлор-4-фторфенил)бороновой кислоты (18,4 мг, 0,105 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (2,0 мг, 0,003 ммоль) и водн. раствора Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 М раствор, 0,105 ммоль, 0,05 мл) в ДХЭ (0,3 мл) дегазировали и перемешивали, одновременно нагревая до 85°C под действием микроволнового излучения (4 цикла по 10 мин каждый). После каждого прогона добавляли еще алиquotу Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (2,0 мг, 0,003 ммоль). Реакционную смесь разбавляли водой и добавляли ДХМ. Слои разделяли и концентрировали органическую фракцию при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматогией (вода:CH<sub>3</sub>CN от 100:0 до 0:100), в результате чего получали 217.

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  568,30 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 84. Получение соединения 218



Триметилсульфония йодид (21,0 мг, 0,097 ммоль) добавляли к раствору трет-бутоксиды калия (9,8 мг, 0,086 ммоль) в ДМСО (0,6 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Добавляли раствор соединения 218-1 (50,0 мг, 0,088 ммоль) в ДМСО (0,6 мл) и перемешивали смесь при к.т. в течение еще 30 мин. Смесь разбавляли этилацетатом и водой. Разделяли слои и экстрагировали водную фракцию этилацетатом. Объединенные органические фракции промывали солевым раствором, сушили с использованием Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенное соединение 2-33 (50 мг), которое использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки.

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  582,34 [M+H]<sup>+</sup>.

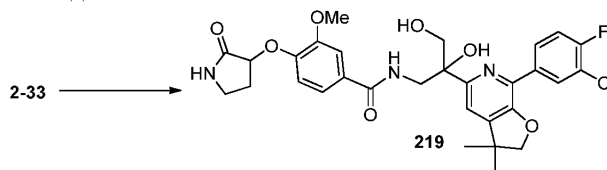
Смесь 2-33 (50 мг), карбоната калия (24,0 мг, 0,170 ммоль) и пиразола (24,0 мг, 0,350 ммоль) в ДМФ (1 мл) перемешивали при 40°C в течение 18 ч. Смесь разбавляли этилацетатом и водой. Разделяли слои и



экстрагировали водную фракцию этилацетатом. Объединенные органические фракции сушили при помощи  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (вода: $\text{CH}_3\text{CN}$  от 100:0 до 50:50), в результате чего получали соединение 218 в форме белого твердого вещества (10 мг, 17% после двух этапов).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  650,40  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

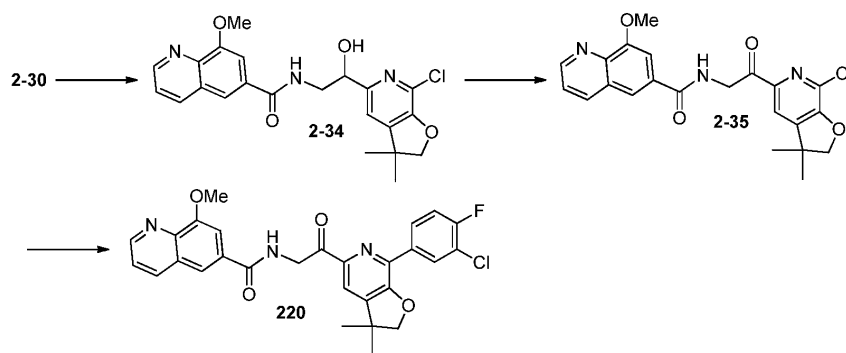
Пример 85. Получение соединения 219



Эпоксид 2-33 (60 мг, неочищенный) растворяли в смеси 1:1 3 М водн. раств.  $\text{HCl}:\text{MeOH}$  (5 мл). Смесь нагревали до  $50^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. После охлаждения до к.т. смесь подщелачивали 1 М водн. раствором  $\text{NaOH}$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (вода: $\text{CH}_3\text{CN}$  от 95:5 до 0:100), в результате чего получали соединение 219 в форме белого твердого вещества (18 мг, 26% после двух этапов).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  600,36  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 86. Получение соединения 220



Триэтиламин (0,35 мл, 2,51 ммоль) добавляли к смеси 8-метоксихинолинил-6-карбоновой кислоты (286 мг, 1,18 ммоль), гидроксibenзотриазола (223 мг, 1,65 ммоль), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)-карбодиимида (316 мг, 1,65 ммоль) и соединения 2-30 (239 мг, 1,18 ммоль) в ДХМ (7 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 60 ч. Добавляли 1 М водн. раствор  $\text{HCl}$  и перемешивали смесь при к.т. в течение 10 мин. Разделяли слои. Органическую часть промывали 1 М водн. раствором  $\text{HCl}$ , сушили с использованием  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенное соединение 2-34, которое использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки.

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  428,30  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

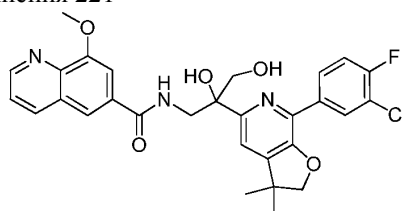
Перйодинан Десс-Мартина (1,20 г, 2,82 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору соединения 2-34 в сухом ДХМ (6 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч и гасили реакцию раствором 1:1 1 М водн.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  нас. водн.  $\text{NaHCO}_3$ . Смесь интенсивно перемешивали в течение 30 мин. Разделяли слои и промывали органическую фракцию солевым раствором, сушили с использованием  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (вода: $\text{CH}_3\text{CN}$  от 80:20 до 0:100), в результате чего получали 2-35 (11,0 мг, 2% всего).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  426,20  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Смесь соединения 2-35 (11,0 мг, 0,026 ммоль), (3-хлор-4-фторфенил)бороновой кислоты (11,2 мг, 0,065 ммоль),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (1,3 мг, 0,002 ммоль) и водн. раствора  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2 М: раствор, 39 мкл, 0,078 ммоль) в ДХЭ (1 мл) дегазировали и нагревали до  $85^\circ\text{C}$  в течение 24 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (вода: $\text{CH}_3\text{CN}$  от 100:0 до 30:70), в результате чего получали соединение 220 в виде беловатого твердого вещества (2,3 мг, 17%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  520,30  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 87. Получение соединения 221



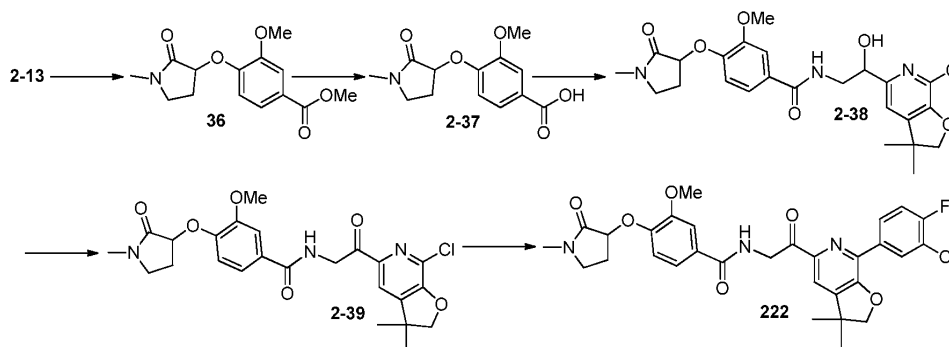
221

Триметилсульфония йодид (18,3 мг, 0,087 ммоль) добавляли к раствору трет-бутоксиды калия

(9,3 мг, 0,083 ммоль) в ДМСО (0,3 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Добавляли раствор соединения 220 (43,0 мг, 0,083 ммоль) в ДМСО (0,7 мл) и перемешивали смесь при к.т. в течение еще 30 мин. Смесь разделяли между EtOAc и водой. Разделяли слои и экстрагировали водную фракцию этилацетатом. Объединенные органические фракции промывали солевым раствором, сушили с использованием  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в смеси 1:1 3 М водн. раствор  $\text{HCl}:\text{MeOH}$  (3 мл) и нагревали смесь до  $50^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (вода: $\text{CH}_3\text{CN}$  от 100:0 до 0:100), в результате чего получали 221 в виде беловатого твердого вещества.

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  552,38  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 88. Получение соединения 222



$\text{NaN}$  (59,0 мг, 1,47 ммоль) добавляли к раствору соединения 2-13 (300 мг, 1,13 ммоль) в сухом ТГФ (4,5 мл). После перемешивания в течение 5 мин при к.т. добавляли  $\text{MeI}$  (192 мг, 1,35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Добавляли  $\text{EtOAc}$  и 1 М водн. раствор  $\text{HCl}$ . Разделяли слои и экстрагировали водную фракцию этилацетатом. Объединенные органические фракции сушили при помощи  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтровали. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенное соединение 2-36, которое использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки. Моногидрат гидроксида лития (95,0 мг, 2,26 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси соединения 2-36 в 2:1:1 ТГФ: $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$  (8 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Добавляли дополнительное количество моногидрат гидроксида лития (95 мг) и продолжали перемешивание в течение 2 ч. Смесь вливали в 6 М водн. раствор  $\text{HCl}$ . Водную фракцию насыщали хлоридом натрия и экстрагировали этилацетатом и ДХМ. Объединенные органические фракции сушили при помощи  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , и фильтровали. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенное соединение 2-37, которое использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки.

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  266,20  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Смесь соединения 2-37, 2-30 (273 мг, 1,13 ммоль), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (282 мг, 1,47 ммоль), гидроксibenзотриазола (198 мг, 1,47 ммоль) и триэтанолamina (267 мкл, 1,92 ммоль) в ДМФ (8 мл) перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Добавляли  $\text{EtOAc}$  и 2 М водн. раствор  $\text{HCl}$ . Разделяли слои и концентрировали органическую фракцию при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (вода: $\text{CH}_3\text{CN}$  от 100:0 до 0:100), в результате чего получали 2-38 в виде бесцветного воска (90 мг, 16% после трех этапов).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  490,30  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

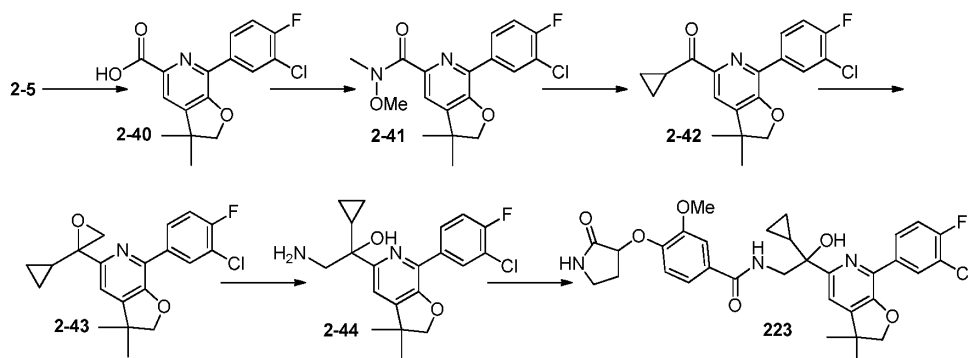
Периодинан Десса-Мартина (195 мг, 0,46 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору соединения 2-38 (90,0 мг, 0,184 ммоль) в сухом ДХМ (2 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь нейтрализовали раствором 1:1 1 М водн.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  насыщ.:водн.  $\text{NaHCO}_3$ . Смесь перемешивали интенсивно в течение 30 мин. Разделяли слои и промывали органическую фракцию солевым раствором, сушили с использованием  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенное соединение 2-39 (92 мг), которое использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки.

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  488,30  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Смесь соединения 2-39 (92 мг), (3-хлор-4-фторфенил)бороновой кислоты (83,0 мг, 0,475 ммоль),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (27,6 мг, 0,038 ммоль) и водн.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2 М: раствор, 285 мкл, 0,570 ммоль) в ДХЭ (3 мл) дегазировали и нагревали до  $100^\circ\text{C}$  под действием микроволнового излучения в течение 1,5 ч. Добавляли воду и ДХМ. Разделяли слои и сушили органическую фракцию с использованием  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (вода: $\text{CH}_3\text{CN}$  от 100:0 до 0:100), в результате чего получали 222 в виде беловатого твердого вещества (27,0 мг, 25% после двух этапов).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  582,30  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 89. Получение соединения 223



2-Метил-2-бутен (16,9 мл, 33,7 ммоль, 2 М раствор в ТГФ) добавляли к раствору соединения 2-5 (1,03 г, 3,37 ммоль) в трет-бутаноле (60 мл). Затем добавляли раствор хлорита натрия (609 мг, 6,74 ммоль) и одноосновного дигидрата фосфата натрия (3,41 г, 21,9 ммоль) в воде (60 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Добавляли солевой раствор и экстрагировали водную фракцию этилацетатом (3×). Объединенные органические фракции сушили при помощи  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан:EtOAc от 100:0 до 0:100) давала соединение 2-40 в виде беловатого твердого вещества (688 мг, 63%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  322,10  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Триэтиламин (0,160 мл, 1,12 ммоль) добавляли к смеси соединения 2-40 (200 мг, 0,622 ммоль), гидроксibenзотриазола (151 мг, 1,12 ммоль), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (167 г, 0,870 ммоль) и N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорида (91,1 мг, 0,934 ммоль) в ДХМ (15 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Добавляли 1 М водн. раствор HCl и перемешивали смесь при к.т. в течение 10 мин. Разделяли слои. Органическую часть промывали 1 М водн. раствором HCl, сушили с использованием  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенное соединение 2-41 (255 мг), которое использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки.

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление): эксп.  $m/z$  365,20  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Раствор бромиды циклопропилмагния (1 М раствор в 2-метилтетрагидрофуране, 1,96 мл, 1,96 ммоль) добавляли к раствору соединения 2-41 (255 мг) в ТГФ (10 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовали насыщ. водн. раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и экстрагировали дихлорметаном (3×). Объединенные органические фракции сушили при помощи  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан:EtOAc, от 100:0 до 50:50) давала соединение 2-42 (146 мг, 68% после двух этапов).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$ :346,20  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Смесь приметилсульфоксония йодида (93,0 мг, 0,423 ммоль) и NaN (16,9 мг, 0,423 ммоль) в смеси 1:1 ДМСО: ТГФ (1 мл) перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Добавляли раствор соединения 2-42 (146 мг, 0,423 ммоль) в ТГФ (1 мл) и перемешивали смесь при к.т. в течение 18 ч. Смесь разделяли между EtOAc и водой. Разделяли слои и экстрагировали водную фракцию этилацетатом. Объединенные органические фракции сушили при помощи  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенное соединение 2-43 (180 мг), которое использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки.

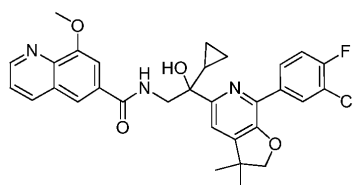
Раствор 2-43 (180 мг) в 7 М  $\text{NH}_3$ :MeOH (4 мл) перемешивали при к.т. в течение 18 ч и при 35°C в течение еще 24 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (вода: $\text{CH}_3\text{CN}$  от 100:0 до 0:100), в результате чего получали 2-44 (13 мг, 8% после двух этапов).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  377,20  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Смесь соединения 2-10 (39,9 мг 0,159 ммоль), гидроксibenзотриазола (25,8 мг, 0,191 ммоль), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (28,4 мг, 0,148 ммоль), триэтанолamina (0,027 мл, 0,191 ммоль) и 2-44 (40,0 мг, 0,106 ммоль) в ДМФ (2 мл) перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Добавляли 1 М водн. раствор HCl и перемешивали смесь при к.т. в течение 10 мин. Разделяли слои. Органическую часть промывали 1 М водн. раствором HCl, сушили с использованием  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (вода: $\text{CH}_3\text{CN}$  от 100:0 до 0:100), в результате чего получали 223 (8 мг, 12%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  610,50  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 90. Получение соединения 224

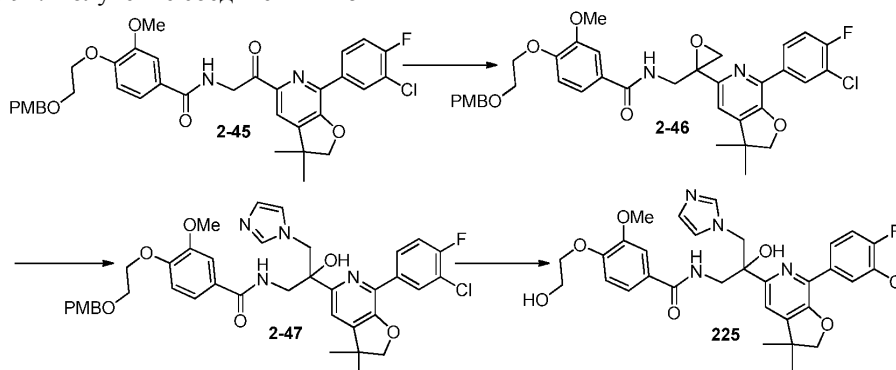


224

Реакция сочетания соединения 2-44 с соединением 2-14 в условиях, описанных для получения соединения 223 (1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид, гидроксibenзотриазол) давала соединение 224 в форме белого твердого вещества.

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  562,40  $[M+H]^+$ .

Пример 91. Получение соединения 225

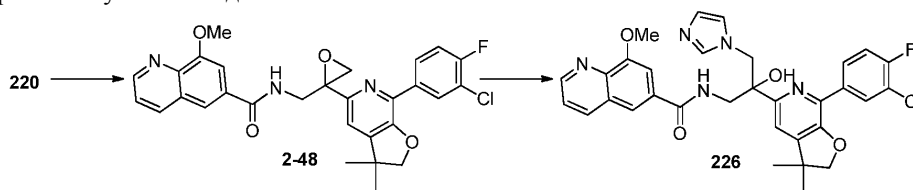


Триметилсульфония йодид (21,5 мг, 0,098 ммоль) добавляли к смеси трет-бутоксид калия (9,98 мг, 0,089 ммоль) в ДМСО (2 мл). Через 30 мин добавляли 2-45 (57,8 мг, 0,089 ммоль) и перемешивали смесь при к.т. в течение 1,5 ч. Смесь разделяли между EtOAc и водой. Разделяли слои и экстрагировали водную фракцию этилацетатом. Объединенные органические фракции сушили при помощи  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенное соединение 2-46, которое использовали на следующем этапе без очистки. Неочищенное соединение 2-46 растворяли в ДМФ (1 мл). Затем последовательно добавляли  $K_2CO_3$  (24,6 мг, 0,178 ммоль) и имидазол (12,1 мг, 0,178 ммоль). Смесь нагревали до  $80^\circ C$  и перемешивали при  $80^\circ C$  в течение 48 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенное соединение 2-47, которое использовали на следующем этапе без очистки.

Раствор соединения 2-47 в смеси 1:1 ТФУК: ДХМ (0,9 мл) перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовали 1 М водн. раствором NaOH. После перемешивания в течение 30 мин при к.т. разделяли слои. Органическую часть сушили с использованием  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией, в результате чего получали 225 в форме белого твердого вещества (1 мг, 2% общ.).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  611,30  $[M+H]^+$ .

Пример 92. Получение соединения 226



NaN (9,0 мг, 0,226 ммоль) добавляли к раствору триметилсульфония йодида (49,7 мг, 0,226 ммоль) в ДМСО (2 мл). Через 40 мин добавляли раствор соединения 220 (117 мг, 0,226 ммоль) в ТГФ (2 мл) и перемешивали смесь при к.т. в течение 6 ч. Смесь разделяли между водой и EtOAc. Разделяли слои и экстрагировали водную фракцию этилацетатом. Объединенные органические фракции сушили при помощи  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенное соединение 2-48, которое использовали на следующем этапе без очистки.

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  534,30  $[M+H]^+$ .

Карбонат калия (31,3 мг, 0,452 ммоль) и имидазол (30,8 мг, 0,452 ммоль) последовательно добавляли к раствору соединения 2-48 в ДМФ (2 мл). Смесь нагревали до  $120^\circ C$  в течение 18 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (вода:  $CH_3CN$  от 100:0 до 0:100), в результате чего получали 226 в форме белого твердого вещества (10 мг, 7% после двух этапов).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  602,50  $[M+H]^+$ .

Пример 93. Получение соединения 227



торое использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки.

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  232,10  $[M+H]^+$ .

Моногидрат гидроксида лития (280 мг, 6,73 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии соединения 2-52 (220 мг) в смеси 2:1:1 ТГФ:MeOH:H<sub>2</sub>O (4 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде и доводили pH одной фракции до 6 1 М водн. раствором HCl. Смесь очищали обращенно-фазовой хроматографией (вода:CH<sub>3</sub>CN от 100:0 до 0:100), в результате чего получали 2-53 (80 мг, 31%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  218,10  $[M+H]^+$ .

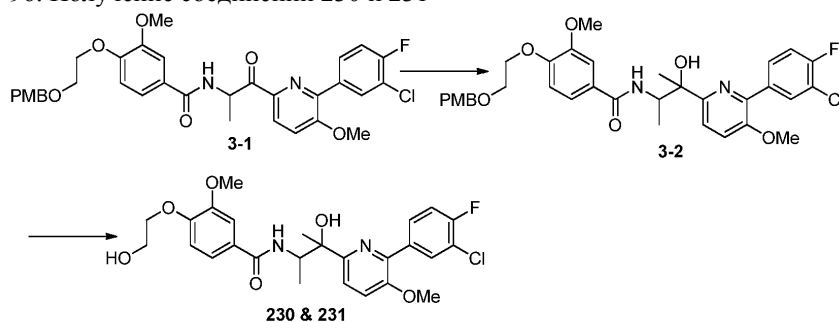
Реакция сочетания соединения 2-53 с соединением 2-30 в соответствии со способом А давала соединение 2-54, которое использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки.

Периодинан Десса-Мартина (127 мг, 0,299 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору соединения 2-54 (66 мг) в сухом ДХМ (32 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовали раствором 1:1 1 М водн. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: насыщ. водн. NaHCO<sub>3</sub> и интенсивно перемешивали смесь в течение 30 мин. Разделяли слои, органическую фракцию промывали соевым раствором, сушили с использованием Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенное соединение 2-55, которое использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки.

Смесь 2-55, (3-хлор-4-фторфенил)бороновой кислоты (52,0 мг, 0,299 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (16,0 мг, 0,022 ммоль) и водн. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 М раствор, 222 мкл, 0,447 ммоль) в ДХЭ (31 мл) дегазировали и нагревали до 100°C под действием микроволнового излучения. Через 2,5 ч летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (вода:CH<sub>3</sub>CN от 100:0 до 50:50), в результате чего получали 229 (10,0 мг).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  534,30  $[M+H]^+$ .

Пример 96. Получение соединений 230 и 231



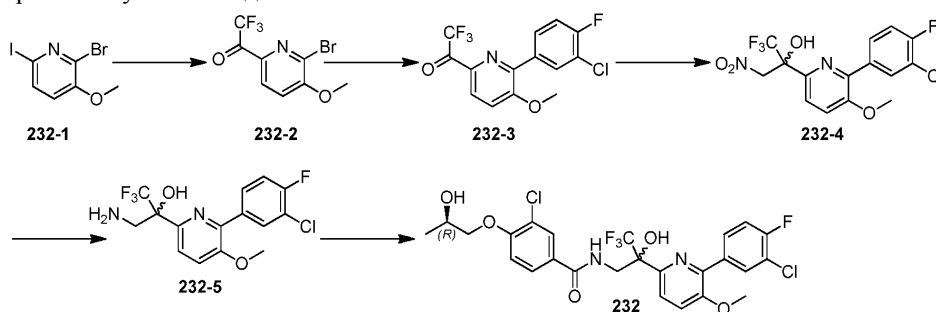
Метилмагний бромид (3 М раствор в гексане, 300 мкл, 0,892 ммоль) добавляли к раствору соединения 3-1 (185 мг, 0,297 ммоль) в сухом ТГФ (5 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовали 1 М водн. раствором HCl и добавляли EtOAc. Разделяли слои и экстрагировали водную фракцию этилацетатом. Объединенные органические фракции сушили при помощи Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенное соединение 3-2 (201 мг), которое использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки.

Раствор 3-2 (201 мг) в смеси 10:1 ДХМ:ТФУК (3 мл) перемешивали при к.т. в течение 40 мин. Реакционную смесь нейтрализовали 1 М водн. раствором NaOH и перемешивали смесь при к.т. в течение 10 мин. Разделяли слои и экстрагировали водную фракцию дихлорметаном. Объединенные органические фракции сушили при помощи Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Хроматография остатка (EtOAc:MeOH от 100:0 до 80:20) давала два разделенных диастереомера (каждые в виде рацемической смеси, относительная стереометрия присвоена произвольна).

230: белое твердое вещество (10 мг, 7% общ.) и СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  519,30  $[M+H]^+$ .

231: белое твердое вещество (37 мг, 24% общ.) и СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  519,30  $[M+H]^+$ .

Пример 97. Получение соединения 232



К раствору соединения 232-1 (21,8 г, 69,9 ммоль) и этил-2,2,2-трифторацетат (12,9 г, 90,8 ммоль) в ТГФ (500 мл) добавляли изопропил-магния хлорид (46,0 мл, 2,3 N в ТГФ) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Реакционную смесь нейтрализовали насыщ. раствором NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили над безводным MgSO<sub>4</sub> и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат, 5:1), в результате чего получали соединение 232-2 в форме масла (16,5 г, 83,8%).

К раствору соединения 232-2 (16,5 г, 58,5 ммоль), (3-хлор-4-фторфенил)бороновой кислоты (10,51 г, 58,6 ммоль), KF (7,1 г, 117 ммоль) в диоксане (300 мл) и H<sub>2</sub>O (30 мл) добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (4,7 г, 5,8 ммоль). Смесь дегазировали, а затем насыщали азотом (3×). Смесь перемешивали при 70°C на масляной бане в течение 6 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь охлаждали до к.т., разбавляли этилацетатом и отделяли от водяного слоя. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при низком давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат, 10:1), в результате чего получали 232-3 в форме белого твердого вещества (17,0 г, 87,2%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением: m/z 351,8 [M+H<sup>+</sup>].

Смесь 232-3 (17,0 г, 51,1 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13,8 г, 100 ммоль) в нитрометане (100 мл) перемешивали при к.т. в течение 10 ч. Раствор экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Объединенные органические фазы сушили над безводным MgSO<sub>4</sub> и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием 15% этилацетата в петролейном эфире, в результате чего получали соединение 232-4 в форме белого твердого вещества (16,0 г, 80,0%).

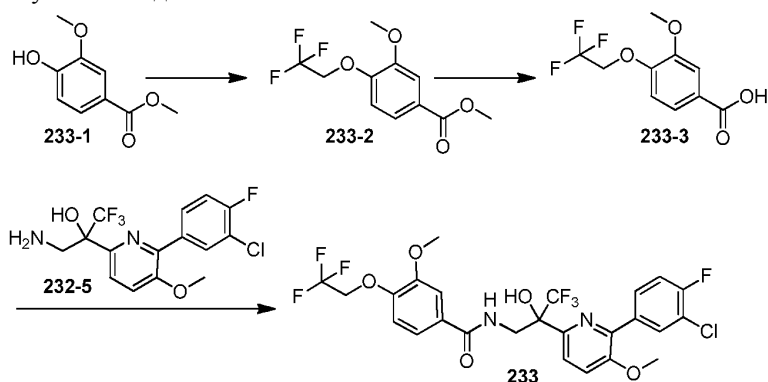
К раствору соединения 232-4 (16,0 г, 40,6 ммоль) и NiCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (9,5 г, 40,4 ммоль) в безводном MeOH (150 мл) и безводном ТГФ (150 мл) порциями добавляли NaBH<sub>4</sub> (15,2 г, 400,6 ммоль) при 0°C. По завершении добавления раствор перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовали водой а затем экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с использованием этилацетата, в результате чего получали 232-5 в форме масла (11,0 г, 74,8%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением: m/z 365 [M+H<sup>+</sup>].

К раствору (R)-3-хлор-4-(2-гидроксипропокси) бензойной кислоты (115 мг, 0,5 ммоль), NATU (260 мг, 0,7 ммоль) и DIPEA (320 мг, 2,5 ммоль) в безводном ДХМ (5 мл) добавляли соединение 232-5 (180 мг, 0,5 ммоль) при 25°C. Раствор перемешивали в течение 1 ч при 25°C. Смесь разбавляли 1,0 н. водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали соединения 232 в форме белого твердого вещества (80 мг, 27,5%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением: m/z 576,9 [M+H<sup>+</sup>].

Пример 98. Получение соединения 233



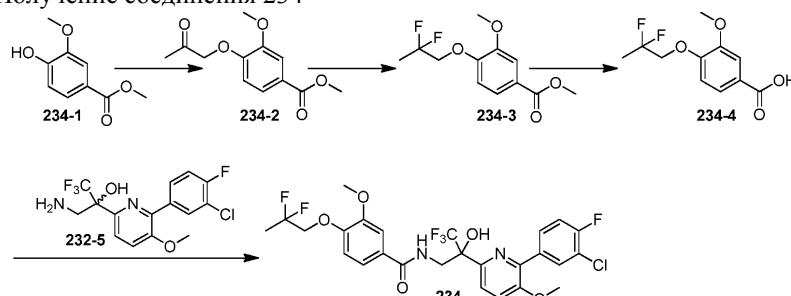
К раствору соединения 233-1 (1,8 г, 10,0 ммоль) и F<sub>3</sub>CCH<sub>2</sub>I (2 г, 10,0 ммоль) в ДМФ (100 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,6 г, 20,0 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали при низком давлении, остаток растворяли в этилацетате (50 мл). Смесь промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали до сухости. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с использованием 10% этилацетата в петролейном эфире, в результате чего получали 233-2 (1,6 г, 60%).

К раствору соединения 233-2 (1,5 г, 5,7 ммоль) в CH<sub>3</sub>OH и воде (120 мл и 30 мл) добавляли LiOH (270 мг, 11,3 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч, а затем охлаждали до к.т. Смесь экстрагировали этилацетатом, остаток нейтрализовали с использованием 2,0 н. раствора HCl. Смесь экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Органические слои промывали солевым раствором и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Раствор концентрировали при низком давлении, в результате чего получали 233-3 в

форме белого твердого вещества (1,3 г, 85%).

Соединение 233 получали по существу, как описано в процедуре получения 232 с использованием соединений 233-3 и 232-5. Соединение 233 получали в форме белого твердого вещества. (100 мг, 67%)  
Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  596,1  $[M+H]^+$ .

Пример 99. Получение соединения 234



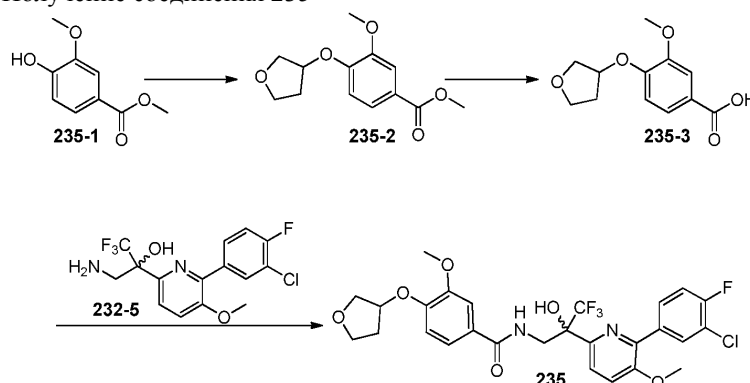
К раствору соединения 234-1 (1,0 г, 5,4 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляли 1-хлор-2-пропанон (1,0 г, 10,0 ммоль) и  $K_2CO_3$  (3,5 г, 20,0 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. После фильтрации фильтрат концентрировали при низком давлении. Остаток очищали хроматографией, в результате чего получали 234-2 (850 мг, 65,4%).

Смесь соединения 234-2 (500 мг, 2,1 ммоль) и трифторида диметиламиносеры (DAST) (5 мл) перемешивали при 50°C в течение 12 ч. Реакционную смесь нейтрализовали насыщ. раствором  $NaHCO_3$  и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и концентрировали до сухости. Остаток очищали колоночной хроматографией с использованием 10% этилацетата в петролейном эфире, в результате чего получали соединением 234-3 (310 мг, 56,8%).

Соединение 234-4 получали по существу, как описано в процедуре получения 233-3. Соединение 234 получали по существу, как описано в процедуре получения 232 с использованием соединений 234-4 и 232-5. Соединение 234 получали в виде белого твердого вещества (58 мг, 24,1%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  593,1  $[M+H]^+$ .

Пример 100. Получение соединения 235

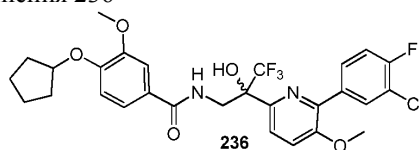


К раствору соединения 235-1 (1,82 г, 10,0 ммоль), тетрагидрофуран-3-ола (880 мг, 10,0 ммоль) и  $PPh_3$  (2,62 г, 10,0 ммоль) в ТГФ (30 мл) при 0°C по каплям добавляли DIAD (2,02 г, 10,0 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч, а затем реакцию гасили насыщенным раствором  $NaHCO_3$ . Водный слой экстрагировали дихлорметаном (3×). Объединенные органические слои сушили над  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали при низком давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, в результате чего получали 235-2 (2,4 г, 89,6%).

Соединение 235-3 получали по существу, как описано в процедуре получения 233-3. Соединение 235 получали по существу, как описано в процедуре получения соединения 232 с использованием 235-3 и 232-5. Соединение 235 получали в виде белого твердого вещества (75 мг, 62,3%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  585,2  $[M+H]^+$ .

Пример 101. Получение соединения 236

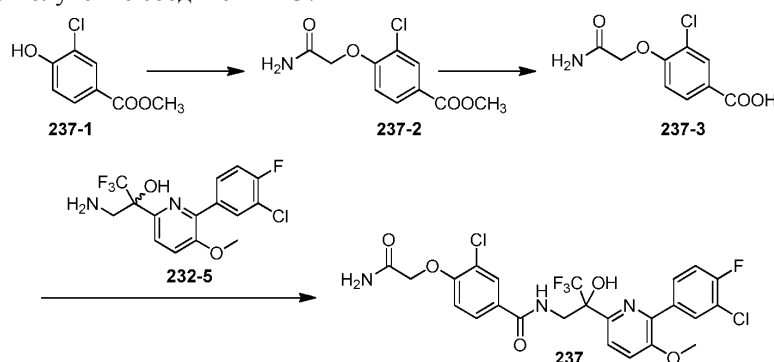


Соединение 236 получали по существу, как описано в процедуре получения соединения 235 с использованием метил 4-гидрокси-3-метоксибензоат. Соединение 236 получали в виде белого твердого вещества (56 мг, 22,7%).



Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  583,1  $[M+H]^+$ .

Пример 102. Получение соединения 237

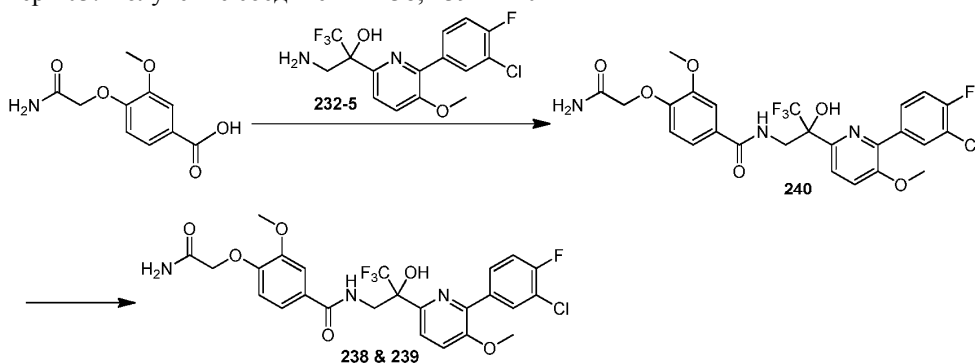


К раствору соединения 237-1 (0,93 г, 5 ммоль) в ацетоне (30 мл) добавляли  $K_2CO_3$  (2,08 г, 15 ммоль) и 2-йодацетамид (1,39 г, 7,5 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (4×100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и концентрировали в вакууме, в результате чего получали неочищенное соединение 237-2, которое затем очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 2:1) с получением 237-2 (1,01 г, 83,1%) в форме белого твердого вещества.

Соединение 237-3 получали по существу, как описано в процедуре получения 233. Соединение 237 получали по существу, как описано в процедуре получения 236 с использованием 237-3 и 232-5. Соединение 237 получали в виде белого твердого вещества (32 мг, 22,2%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  576,1  $[M+H]^+$ .

Пример 103. Получение соединений 238, 239 и 240



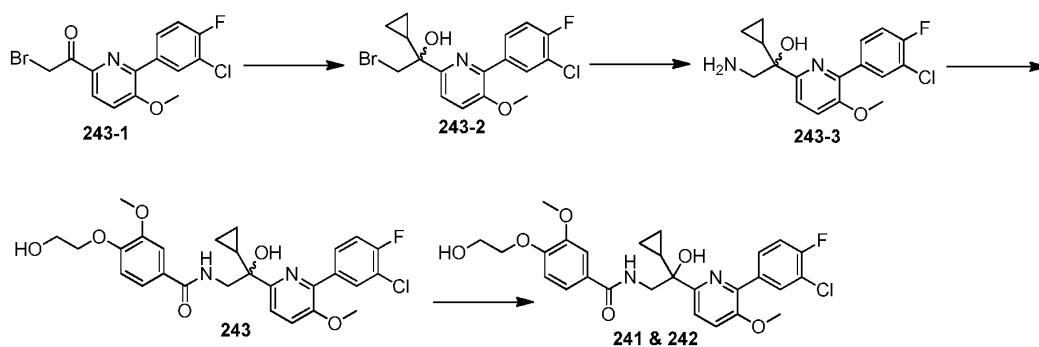
Соединение 240 получали по существу, как описано в процедуре получения 232 с использованием 4-(2-амино-2-оксоэтокси)-3-метоксибензойной кислоты и соединения 232-5. Соединение 240 получали в форме белого твердого вещества (300 мг, 52,5%).

Соединение 240 (300 мг, 0,53 ммоль) разделяли методом сверхкритической жидкостной хроматографии, в результате чего получали два энантиомера: 238 (140 мг, 93,3%) и 239 (100 мг, 66,7%).

Соединение 238: Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  572,1  $[M+H]^+$ .

Соединение 239: Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  572,0  $[M+H]^+$ .

Пример 104. Получение соединений 241, 242 и 243



К раствору соединения 243-1 (714 мг, 2,0 ммоль) в ТГФ (4 мл) добавляли циклопропилмагния бромид (4 мл, 0,5 М в ТГФ). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовали водой и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и концентрировали при низком давлении. Неочищенное соединение 243-2 использовали на следующем этапе без дополнительной обработки.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  399,0  $[M+H]^+$ .

Соединение 243-2 (600 мг),  $NH_3 \cdot H_2O$  (10 мл) и этанол (10 мл) помещали в автоклав. После герметизации реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 10 ч. Смесь экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 10$  мл), сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и концентрировали при низком давлении, в результате чего получали соединение 243-3, которое использовали без дальнейшей очистки.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  336,1  $[M+H]^+$ .

Соединение 243 получали по существу, как описано в процедуре получения 232 с использованием 4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксибензойной кислоты и соединения 243-3. Соединение 243 получали в форме белого твердого вещества (152 мг, 23%).

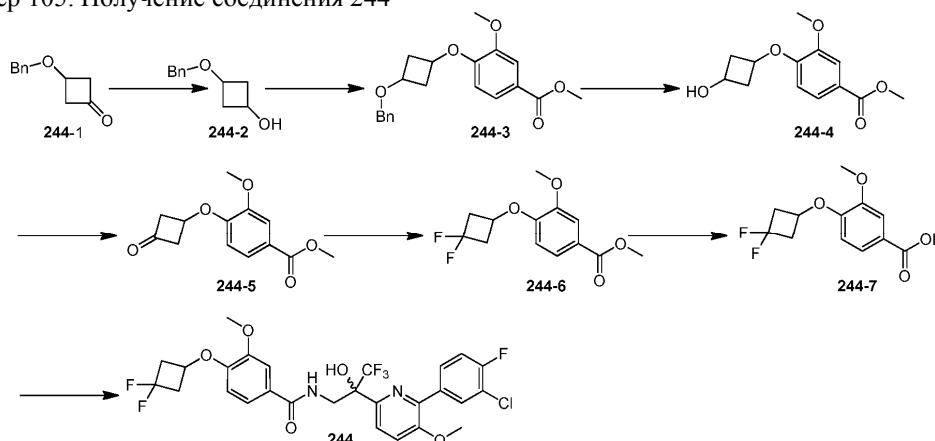
Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  531,2  $[M+H]^+$ .

Соединение 243 (152 мг, 0,28 ммоль) разделяли методом сверхкритической жидкостной хроматографии, в результате чего получали два изомера: 242 (40,0 мг, 26%) и 241 (43,0 мг, 26%).

241: Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  531,1  $[M+H]^+$ .

242: Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  531,1  $[M+H]^+$ .

Пример 105. Получение соединения 244



Соединение 244-2 получали, как описано в статье Franck с соавт., *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, (2013), 21(3):643-652. Соединение 244-3 получали по существу, как описано в процедуре получения соединения 235 с использованием соединения 244-4 и метил-4-гидрокси-3-метоксибензоата. Соединение 244-3 получали в форме белого твердого вещества (2,8 г, 73,7%).

К раствору соединения 244-3 (2,8 г, 8,2 ммоль) в метаноле (15 мл) добавляли  $Pd(OH)_2$  на угле (10%, 500 мг) в атмосфере  $N_2$ . Суспензию дегазировали под вакуумом и продували  $H_2$  ( $3 \times$ ). Смесь перемешивали в атмосфере  $H_2$  (40 фунтов/кв. дюйм при к.т. в течение 3 ч. Суспензию фильтровали через слой целита и промывали осадок на фильтре метанолом. Объединенные фильтраты концентрировали, в результате чего получали неочищенное соединение 244-4 (1,7 г, 84,5%), которое использовали на следующем этапе без очистки.

К раствору соединения 244-4 (1,3 г, 5,2 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли DMP (диметилфталат) (3,4 г, 8,0 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 40 мин. Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным раствором  $Na_2S_2O_3$  и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором  $NaHCO_3$ , соевым раствором и сушили над безводным  $Na_2SO_4$ .

Раствор концентрировали до сухости, а остаток очищали колоночной хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир:этилацетат, 5:1), в результате чего получали 244-5 в форме белого твердого вещества (0,8 г, 61,6%).

Соединение 244-5 (500 мг, 2,0 ммоль) обрабатывали трифторидом диметиламиносеры (DAST) (5 мл) и перемешивали при  $0^\circ C$  в течение 30 мин. Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным раствором  $NaHCO_3$  при  $0^\circ C$ , а затем экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и концентрировали до сухости. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат, 10:1), в результате чего получали соединение 244-6 в форме белого твердого вещества (605 мг, 81,2%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  273,1  $[M+H]^+$ .

К раствору соединения 244-6 (300 мг, 1,1 ммоль) в  $MeOH$  (35 мл) добавляли раствор  $NaOH$  (2 N, 35 мл). Реакционную смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 1 ч. Смесь нейтрализовали 2,0н. раствором  $HCl$  и экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 20$  мл). Объединенные органические слои сушили над безводным  $MgSO_4$  и упаривали при пониженном давлении, в результате чего получали соединение 244-7 в форме белого твердого вещества (250 мг, 88,1%).

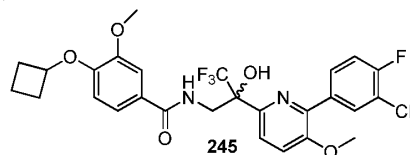
Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  259  $[M+H]^+$ .

Соединение 244 получали по существу, как описано в процедуре получения соединения 232 с использованием соединений 244-7 и 232-5. Соединение 244 получали в форме белого твердого вещества

(60 мг, 25,5%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  606,1  $[M+H]^+$ .

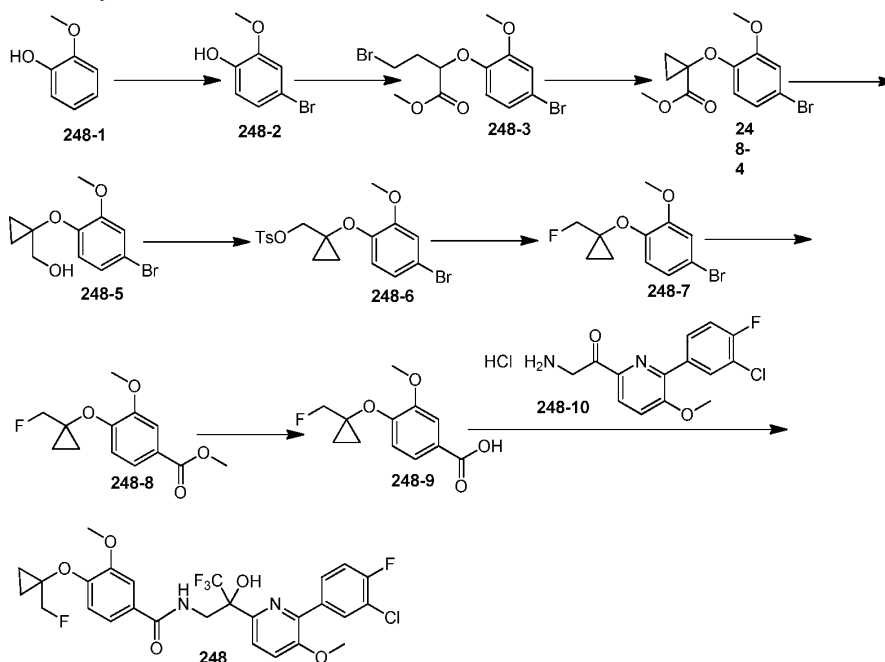
Пример 106. Получение соединения 245



Соединение 245 получали по существу, как описано в процедуре получения 235. Соединение 245 получали в форме белого твердого вещества (70 мг, 54,8%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  569,1  $[M+H]^+$ .

Пример 107. Получение соединения 248



Соединение 248-2 получали, как описано в статье Rye с соавт., *Eur. J. Med. Chem.* (2013), 60:240-248. К раствору соединения 248-2 (6,0 г, 29,41 ммоль) и  $K_2CO_3$  (5,28 г, 38,23 ммоль) в ДМФ (50 мл) добавляли метил 2,4-дибромбутаноат (9,86 г, 38,23 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч, а затем разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, получая неочищенный 248-3 (9,8 г).

К раствору соединения 248-3 (9,8 г, 25,8 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли *t*-бутоксид калия (28,37 мл, 28,37 ммоль, 1н. в ТГФ) при 0°C. Смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (3×60 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и концентрировали при низком давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией, в результате чего получали соединение 248-4 (6,0 г, 78,0%).

К раствору соединения 248-4 (6,0 г, 20,0 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли  $NaBH_4$  (2,10 г, 30,0 ммоль) при к.т. Смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин. Смесь нагревали до температуры дефлегмации в течение 10 ч, а затем охлаждали до к.т. Смесь разбавляли этилацетатом (60 мл) и промывали соевым раствором. Объединенный органический слой сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и концентрировали при низком давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией, в результате чего получали соединение 248-5 (4,5 г) в форме белого твердого вещества.

К раствору соединения 248-5 (500 мг, 1,84 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли порциями  $Et_3N$  (370 мг, 3,68 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (*N,N*-диметилацетамид (DMAP) (10,0 мг, 0,082 ммоль).  $TsCl$  (459 мг, 2,41 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь нейтрализовали водой и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и концентрировали при низком давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, в результате чего получали соединение 248-6 в форме белого твердого вещества (730 мг, 93,1%).

К раствору соединения 248-6 (730 мг, 1,80 ммоль) в безводном ТГФ (10 мл) добавляли тетрабутиламмония фторид (ТВАФ) (1 М в ТГФ) (5,0 мл, 5,0 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали соевым раствором. Объединенный органический

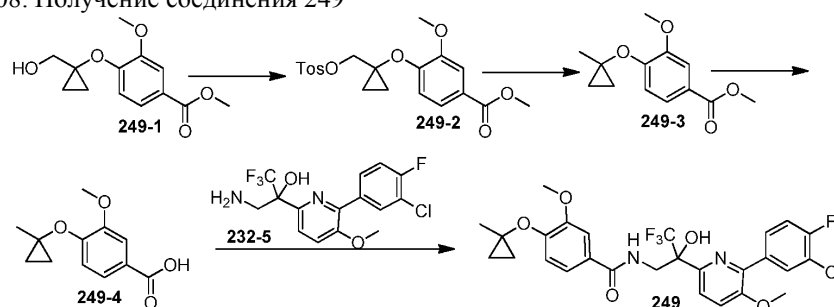
слой сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при низком давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, в результате чего получали соединение 248-7 в форме белого твердого вещества (330 мг, 67,0%).

К раствору соединения 248-7 (330 мг, 1,2 ммоль) в безводном ТГФ (10 мл) добавляли н-бутиллитий (0,63 мл, 1,6 ммоль) при  $-78^\circ\text{C}$  по каплям. Смесь перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 0,5 ч.  $\text{ClCOOCH}_3$  (0,69 г, 7,2 ммоль) добавляли одной порцией и перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали солевым раствором. Объединенный органический слой сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при низком давлении. Остаток очищали хроматографией, в результате чего получали соединение 248-8 в форме белого твердого вещества (203 мг, 66,0%).

Соединение 248-9 получали по существу, как описано в процедуре получения 233. Соединение 248 получали по существу, как описано в процедуре получения 232 с использованием соединений 248-9 и 248-10. Соединение 248 получали в форме белого твердого вещества (12 мг, 3,7%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  587,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 108. Получение соединения 249

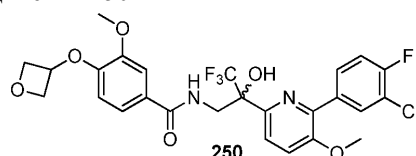


Соединение 249-2 получали по существу, как описано в процедуре получения 248. к раствору соединения 249-2 (1,02 мг, 2,5 ммоль) в ДМСО (10 мл) добавляли  $\text{NaBH}_4$  (285 мг, 7,5 ммоль) при к.т. в атмосфере  $\text{N}_2$ . Раствор нагревали до  $80^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 1 ч. Раствор охлаждали до к.т. Реакционную смесь нейтрализовали водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом ( $2 \times 20$  мл). Органическую фазу концентрировали при низком давлении, а остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 20:1), в результате чего получали соединение 249-3 в виде бесцветного масла (280 мг, 47,4%).

Соединение 249-4 получали по существу, как описано в процедуре получения 233. Соединение 249 получали по существу, как описано в процедуре получения 232 с использованием 249-4 и 232-5. Соединение 249 получали в форме белого твердого вещества (7 мг, 13,7%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  569,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

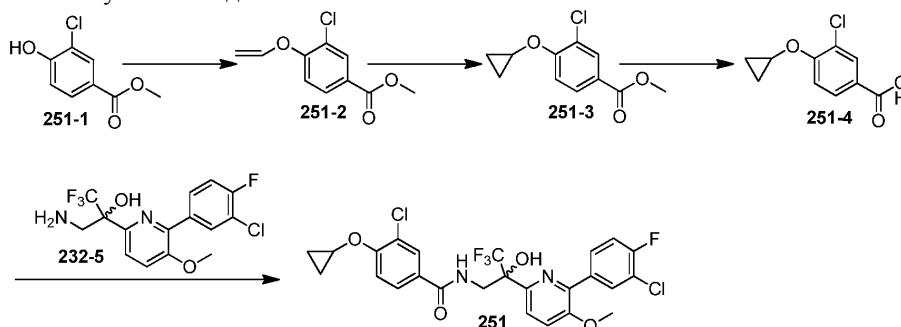
Пример 109. Получение соединения 250



Соединение 250 получали по существу, как описано в процедуре получения 235 с использованием метил 4-гидрокси-3-метоксибензоата и соединения 232-5. Соединение 250 получали в виде белого твердого вещества (19,8 мг, 8,7%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  571,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 110. Получение соединения 251



К суспензии  $[\text{IrCl}(\text{cod})_2]$  (18 мг, 0,03 ммоль) и карбоната натрия (171 мг, 1,6 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли соединение 251-1 (500 мг, 2,68 ммоль) и винилацетат (457 мг, 5,38 ммоль) в атмосфере  $\text{Ar}$ . Смесь перемешивали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. Смесь охлаждали до к.т. и обрабатывали петролейным эфиром. Осадок удаляли фильтрацией, а органическую фазу концентрировали при низком давлении. Ос-

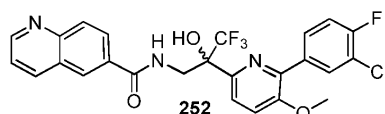
таток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 30:1), в результате чего получали соединение 251-2 (410 мг, 72%).

ТФУК (468 мг, 4,1 ммоль) медленно добавляли к безводному ДХМ (5 мл) и Et<sub>2</sub>Zn (4,2 мл, 4,2 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, после чего добавляли CH<sub>2</sub>I<sub>2</sub> (1,9 г, 7,1 мл). Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 10 мин, а затем добавляли соединение 251-2 (300 мг, 1,42 ммоль). Смеси давали нагреться до к.т. и перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь нейтрализовали насыщ. раствором NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Органические слои сушили над безводным MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при низком давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 20:1), в результате чего получали соединение 251-3 (210 мг, 65,8%).

Соединение 251-4 получали по существу, как описано в процедуре получения 233. Соединение 251 получали по существу, как описано в процедуре получения 232 с использованием соединений 251-4 и 232-5. Соединение 251 получали в виде белого твердого вещества (23 мг, 10,1%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+): m/z 559,0[M+H]<sup>+</sup>.

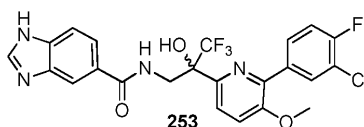
Пример 111. Получение соединения 252



Соединение 252 получали по существу, как описано в процедуре получения 232 с использованием хинолинил-6-карбоновой кислоты и соединения 232-5. Соединение 252 получали в форме белого твердого вещества (70 мг, 33%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением: m/z 520,1 [M+H]<sup>+</sup>

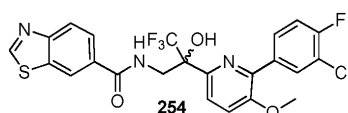
Пример 112. Получение соединения 253



Соединение 253 получали по существу, как описано в процедуре получения 232 с использованием 1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и соединения 232-5. Соединение 253 получали в форме белого твердого вещества (70 мг, 28%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+): m/z 509,1 [M+H]<sup>+</sup>.

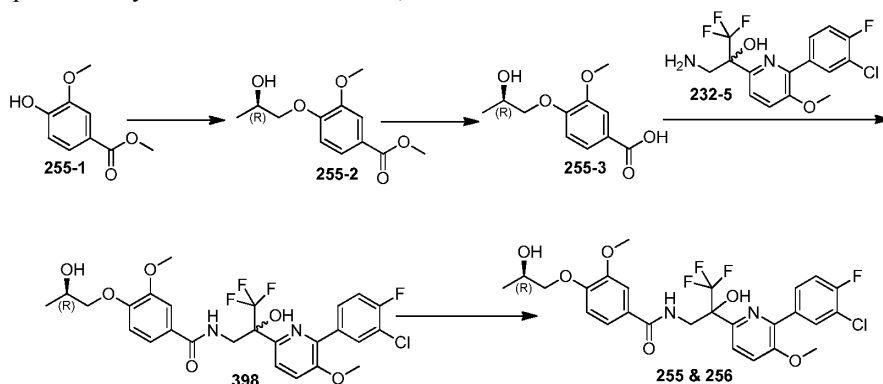
Пример 113. Получение соединения 254



Соединение 254 получали по существу, как описано в процедуре получения 232 с использованием бензо[d]тиазол-6-карбоновой кислоты и соединения 232-5. Соединение 254 получали в форме белого твердого вещества (38 мг, 33%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+): m/z 525,9 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 114. Получение соединений 255, 256 и 398



К раствору соединения 255-1 (5 г, 27 ммоль) и (R)-2-метилоксирана (4,7 г, 82 ммоль) в ДМФ (100 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7,4 г, 54 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь нейтрализовали водой и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при низком давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, в результате чего получали соединение 255-2 (6,5 г, 95%).

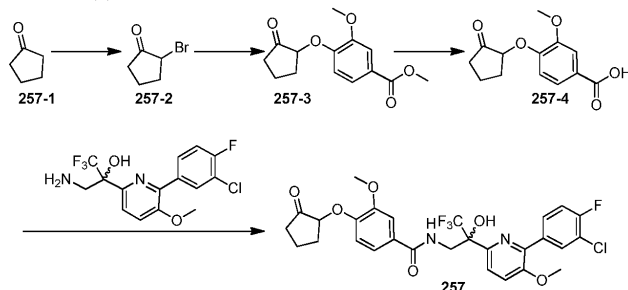
Соединение 255-3 получали по существу, как описано в процедуре получения 233. Соединение 398 получали по существу, как описано в процедуре получения 232 с использованием соединений 255-3 и 232-5. Соединение 398 получали в форме белого твердого вещества (687 мг, 68%).

Соединение 398 (350 мг, 1,14 ммоль) отделяли методом сверхкритической жидкостной хроматографии, в результате чего получали два диастереомера: 255 (113 мг) и 256 (107 мг).

255: Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  573,1  $[M+H]^+$ .

256: Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  573,1  $[M+H]^+$ .

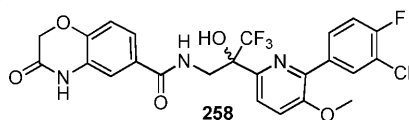
Пример 115. Получение соединения 257



Соединение 257-2 получали в соответствии с процедурой, описанной в статье Xu с соавт., *Angew. Chem. Int. Ed.* (2011), 50(51):12249-12252. Соединение 257 получали по существу, как описано в процедуре получения 234 с использованием соединений 257-2 и 232-5. Соединение 257 получали в форме белого твердого вещества (51 мг, 23,8%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  597,1  $[M+H]^+$ .

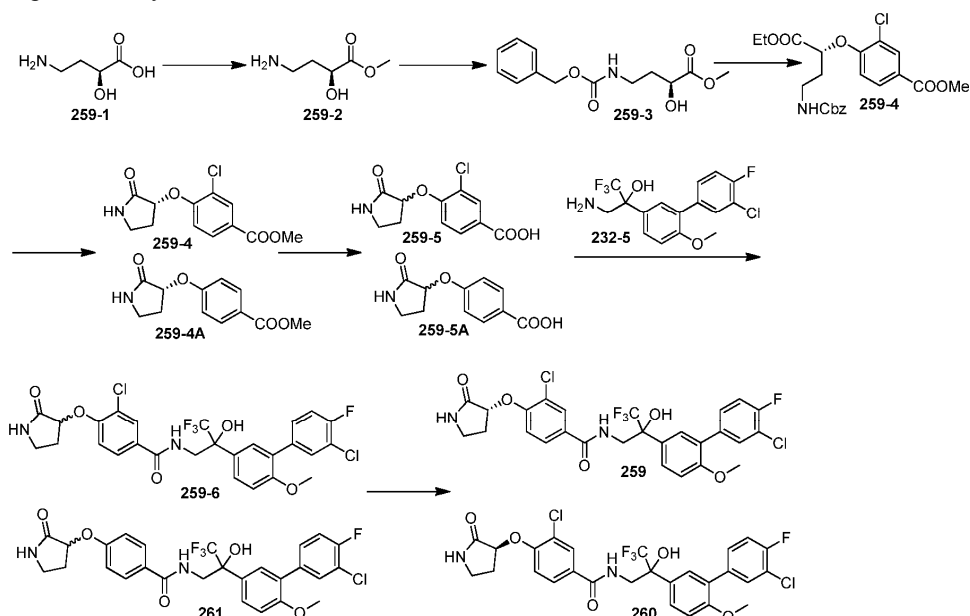
Пример 116. Получение соединения 258



Соединение 258 получали по существу, как описано в процедуре получения 232 с использованием 3-оксо-3,4-дигидро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-6-карбоновой кислоты и соединения 232-5. Соединение 258 получали в форме белого твердого вещества (80 мг, 41%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  540,0  $[M+H]^+$ .

Пример 117. Получение соединений 259, 260 и 261



Соединение 259-2 получали в соответствии с процедурой, описанной в патенте Китая № CN 1869008, опубликованном 29 ноября 2006 г., которая включена в настоящий текст посредством ссылки с ограниченной целью использования содержащегося в нем описания получения соединения 259-2. Соединение 259-3 получали в соответствии с процедурой, описанной в источнике Varbauianni с соавт., *J. Org. Chem.* (2005), 70(22):8730-8733, который включен в настоящий текст посредством ссылки с ограниченной целью использования содержащегося в нем описания получения соединения 259-3. Соединение 259-4 получали по существу, как описано в процедуре получения 235 с использованием соединения 259-3 и метил-3-хлор-4-гидроксибензоата. Соединение 259-4 получали в форме белого твердого ве-

щества (4 г, 90%).

В атмосфере  $H_2$  смесь соединения 259-4 (4 г, 9 ммоль) и Pd/C (200 мг) в MeOH (45 мл) перемешивали при 30°C в течение 10 ч. Очистка колоночной хроматографией на силикагеле давала соединение 259-4 (2 г, 80%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  269,8  $[M+H]^+$ .

К раствору соединений 259-4 и 259-4A (2 г, 7,4 ммоль) в ТГФ/ $H_2O$  (10 мл/1 мл) порциями добавляли NaOH (400 мг, 10 ммоль) до полного поглощения исходного материала. Смесь нейтрализовали добавлением 2н. раствора HCl. Смесь экстрагировали этилацетатом (3×40 мл). Органическую фазу промывали соевым раствором, сушили над безводным  $MgSO_4$  и концентрировали при низком давлении, в результате чего получали соединения 259-5 и 259-5A.

Соединения 259-6 и 261 получали по существу, как описано в процедуре получения 232 с использованием соединений 259-5 и 232-5. Каждое из соединений 259-6 (100 мг) и 261 (30 мг) получали в форме белого твердого вещества.

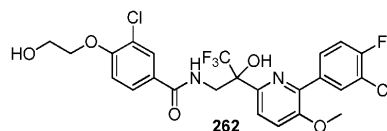
261: Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  568,1  $[M+H]^+$ .

Соединение 259-6 (100 мг, 0,16 ммоль) разделяли методом SFC (сверхкритической жидкостной хроматографии), в результате чего получали соединения 259 (80 мг, 80%) и 260 (20 мг, 20%).

259: Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  602,1  $[M+H]^+$ .

260: Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  602,1  $[M+H]^+$ .

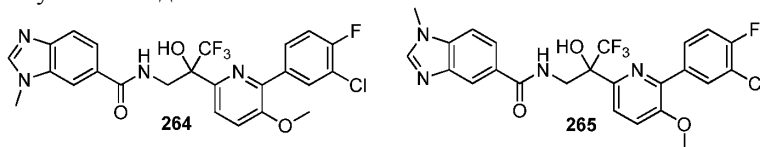
Пример 118. Получение соединения 262



Соединение 262 получали по существу, как описано в процедуре получения 237 с использованием 2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и соединения 232-5. Соединение 262 получали в форме белого твердого вещества (58 мг, 24,5%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  563,0  $[M+H]^+$ .

Пример 119. Получение соединений 264 и 265

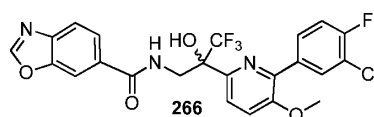


Соединения 264 и 265 получали по существу, как описано в процедуре получения 232 с использованием 1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты или 1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и соединения 232-5 соответственно. Каждое из соединений 264 (47 мг, 26%) и 265 (51 мг, 28%) получали в форме белого твердого вещества.

264: Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  522,9  $[M+H]^+$ .

265: Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  523,0  $[M+H]^+$ .

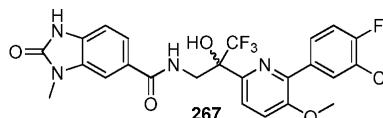
Пример 120. Получение соединения 266



Соединение 266 получали по существу, как описано в процедуре получения соединения 232 с использованием бензо[d]оксазол-6-карбоновой кислоты и соединения 232-5. Соединение 266 получали в форме белого твердого вещества (60 мг, 23%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  509,9  $[M+H]^+$ .

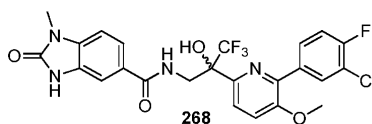
Пример 121. Получение соединения 267



Соединение 267 получали по существу, как описано в процедуре получения 232 с использованием 3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и соединения 232-5 в качестве исходного материала. Соединение 267 получали в форме белого твердого вещества (10,7 мг, 7,6%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  539,0  $[M+H]^+$ .

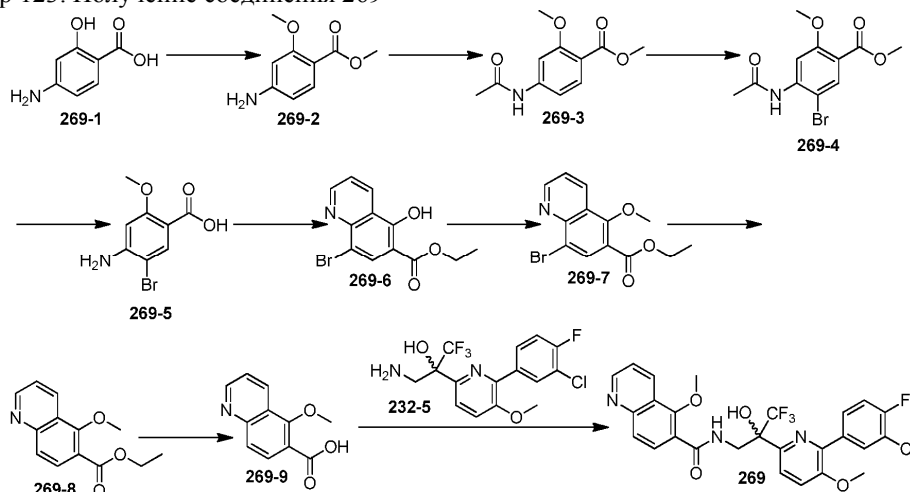
Пример 122. Получение соединения 268



Соединение 268 получали по существу, как описано в процедуре получения 232 с использованием 1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и соединения 232-5. Соединение 268 получали в форме белого твердого вещества (14 мг, 8,4%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  539,0  $[M+H]^+$ .

Пример 123. Получение соединения 269



К перемешиваемому раствору соединения 269-1 (20,0 г, 130,68 ммоль) в ацетоне (400 мл) добавляли KOH (18,4 г, 15 ммоль) и  $(CH_3)_2SO_4$  (29,4 мл, 318,9 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Растворитель выпаривали при низком давлении, а остаток растворяли в горячей воде. pH доводили до 9 н. раствором NaOH. После охлаждения до к.т. отфильтровывали осадок и тщательно промывали холодным EtOAc, в результате чего получали соединение 269-2 в форме светло-желтого порошка (23,66 г, 63,4%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  181,8  $[M+H]^+$ .

К раствору соединения 269-2 (14,4 г, 8 ммоль) в EtOH (120 мл) добавляли уксусный ангидрид (9,0 г, 88 ммоль). Смесь оставляли перемешиваться при 50°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до к.т. и нейтрализовали водным раствором  $NaHCO_3$ . Смесь экстрагировали этилацетатом (3×60 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при низком давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат 1:1), в результате чего получали 269-3 (15,0 г, 84,1%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  223,9  $[M+H]^+$ .

К раствору соединения 269-3 (4,46 г, 20 ммоль), PdOAc (0,45 г, 2 ммоль) и  $Cu(OAc)_2$  (7,26 г, 40 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (150 мл) добавляли безводный  $CuBr_2$  (8,93 г, 40 ммоль) в атмосфере  $N_2$ . Смесь перемешивали при 90°C в течение 72 ч. После охлаждения до к.т. реакцию смесь нейтрализовали водой и фильтровали через слой целита. Раствор промывали соевым раствором, сушили безводным  $Na_2SO_4$  и концентрировали при низком давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат 1:1), в результате чего получали соединение 269-4 (6,04 г, 51,3%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  303,7  $[M+H]^+$ .

К раствору соединения 269-4 (4,53 г, 15 ммоль) в этаноле (60 мл) и воде (60 мл) добавляли NaOH (6,0 г, 150 ммоль) и перемешивали смесь при 70°C в течение ночи. После охлаждения до 0°C, смесь нейтрализовали 5% водным раствором HCl. Осадок фильтровали и концентрировали, в результате чего получали соединение 269-5 в форме светло-желтого порошка (3,1 г, 82,0%), которое использовали без дальнейшей очистки.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  247,6  $[M+H]^+$ .

Смесь 269-5 (2,44 г, 10 ммоль), глицерина (1,5 мл, 20 ммоль) и 3-нитробензолсульфоната (10 г, 45 ммоль) обрабатывали концентрированной  $H_2SO_4$  (25 мл) и водой (8,3 мл). Смесь нагревали при 100°C в течение 3 ч, а затем перемешивали при 140°C в течение 1 ч. Смесь медленно охлаждали до 60°C. Добавляли этанол (15 мл) и перемешивали смесь в течение ночи. Смесь нейтрализовали аммиаком с водой и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Раствор сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и концентрировали при низком давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат 10:1), в результате чего получали соединение 269-6 (0,50 г, 16,9%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  295,9  $[M+H]^+$ .



К перемешиваемому раствору соединения 269-6 (0,295 г, 1 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавляли  $K_2CO_3$  (145 мг, 1,05 ммоль) и  $CH_3I$  (149 мг, 1,05 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, а затем концентрировали при низком давлении. Остаток растворяли в этилацетате (20 мл). Раствор промывали соевым раствором, сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 5:1), в результате чего получали соединение 269-7 (216 мг, 70,0%) в форме белого твердого вещества.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  311,9  $[M+H]^+$ .

К перемешиваемому раствору соединения 269-7 (240 г, 0,77 ммоль) в метаноле (30 мл) добавляли Pd/C (15 мг). Смесь перемешивали при к.т. в атмосфере  $H_2$  (баллон) в течение 1 ч. Смесь фильтровали и концентрировали при низком давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 5:1), в результате чего получали соединение 269-8 (101 мг, 56,0%) в форме белого твердого вещества.

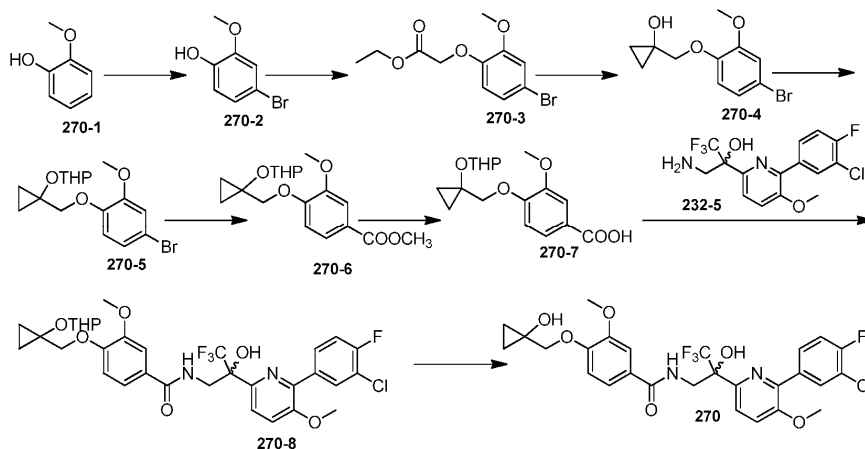
Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  231,9  $[M+H]^+$ .

К раствору соединения 269-8 (0,1 г, 0,44 ммоль) в  $CH_3OH$  (2 мл) и воде (2 мл) добавляли NaOH (80 мг, 2 ммоль) и перемешивали смесь при 50°C в течение 0,5 ч. Смесь охлаждали до 0°C и доводили pH до 5 с использованием 5% раствор HCl. Смесь экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при низком давлении, в результате чего получали неочищенное соединение 269-9 (66 мг, 75,8%) в форме белого твердого вещества, которое использовали без дальнейшей очистки.

К раствору соединения 269-9 (66 мг, 0,325 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ДМФ (1 каплю) и  $(COCl)_2$  (0,23 мл, 1,3 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, а затем концентрировали при низком давлении. Остаток обрабатывали раствором соединения 232-5 (117 мг, 0,325 ммоль) и триэтанолamina (0,28 мл) в ДХМ (5 мл) при 50°C. Смесь оставляли перемешиваться при к.т. в течение ночи. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 269 в форме белого твердого вещества (25 мг, 14,0%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  550,0  $[M+H]^+$ .

Пример 124. Получение соединения 270



Соединение 270-2 получали в соответствии с процедурой, описанной в источнике Rye с соавт., Eur. J. Med. Chem. (2013), 60:240-248, который включен в настоящий текст посредством ссылки с ограниченной целью использования содержащегося в нем описания получения соединения 270-2. К перемешиваемому раствору соединения 270-2 (18,0 г, 89,1 ммоль) в ацетоне (200 мл) добавляли этил-2-бромацетат (29,6 г, 178,2 ммоль) и  $K_2CO_3$  (36,9 г, 270 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, в результате чего получали неочищенное соединение 270-3 (25 г. Выход: 98%).

К раствору соединения 270-3 (11 г, 38,2 ммоль) в безводном ТГФ (100 мл) добавляли  $Ti(i-PrO)_4$  (10,85 г, 38,2 ммоль) в атмосфере  $N_2$  при 0°C, а затем добавляли по каплям  $EtMgBr$  (34,4 мл, 103,14 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь нейтрализовали водой и экстрагировали этилацетатом (3×60 мл). Органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при низком давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, в результате чего получали соединение 270-4 (4,2 г, 40,4%).

К раствору соединения 270-4 (2,5 г, 9,19 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли дигидропиран (1,54 г, 18,38 ммоль) и TsOH (158,2 мг, 0,92 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь нейтрализовали водой и экстрагировали дихлорметаном. Органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при низком давлении. Остаток очищали колоночной хромато-

графией на силикагеле, в результате чего получали соединение 270-5 в форме белого твердого вещества (2,6 г, Выход:74,0%).

К раствору соединения 270-5 (1,5 г, 4,21 ммоль) в безводном ТГФ (15 мл) добавляли н-бутиллитий (2,0 мл, 5,0 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$  по каплям. После перемешивания смеси при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение добавляли 0,5 ч  $\text{ClCOOCH}_3$  (2,39 г, 25,28 ммоль) одной порцией. Смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч, а затем разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали солевым раствором. Органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при низком давлении. Остаток очищали хроматографией, в результате чего получали 270-6 в форме белого твердого вещества (820 мг, Выход:58%).

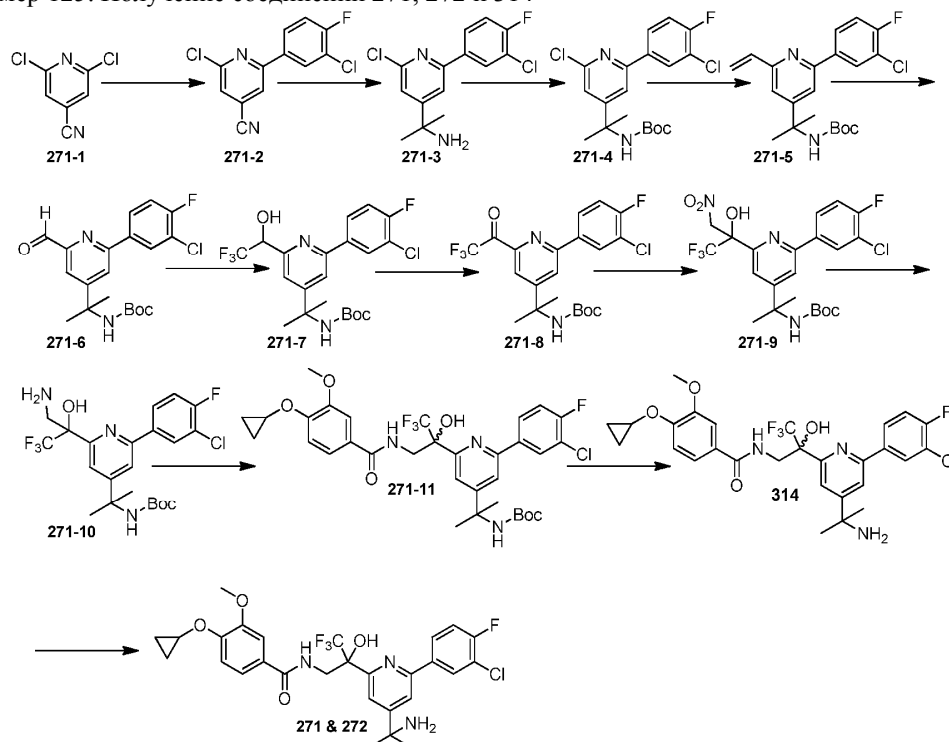
К перемешиваемому раствору соединения 270-6 (410 мг, 1,22 ммоль) в  $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$  (3:1, 10 мл) добавляли  $\text{NaOH}$  (195 мг, 4,88 ммоль) и перемешивали смесь при  $50^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. pH водных слоев доводили до 4,0 путем добавления 5% раствора  $\text{HCl}$ . Водную фазу экстрагировали этилацетатом. Органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, в результате чего получали неочищенное соединение 270-7 (198 мг).

К раствору соединения 270-7 (200 мг, 0,62 ммоль) в ДМФ (15 мл) добавляли DIPEA (240 мг, 1,86 ммоль) и NATU (236 мг, 0,62 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин, а затем добавляли 232-5 (226 мг, 0,62 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, а затем разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при низком давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, в результате чего получали соединение 270-8 (250 мг, 60,4%).

К раствору соединения 270-8 (250 мг, 0,37 ммоль) в  $\text{EtOH}$  (10 мл) добавляли PPTS (19,4 мг, 0,075 ммоль). Смесь перемешивали при  $70^{\circ}\text{C}$  в течение 2 ч, а затем разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали солевым раствором. Органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при низком давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 270 в форме белого твердого вещества (80 мг, 37,0%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  585,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 125. Получение соединений 271, 272 и 314



В круглодонную колбу объемом 1 л помещали смесь соединения 271-1 (15 г, 86,71 ммоль), (3-хлор-4-фторфенил)бороновой кислоты (15 г, 86,03 ммоль),  $[\text{1,1'}$ -бис-(дифенилфосфино) ферроцен]дихлорпалладия(II) (1,0 г, 1,37 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (23,7 г, 172 ммоль) в смеси диоксан/ $\text{H}_2\text{O}$  (450 мл/50 мл) в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь нагревали до  $100^{\circ}\text{C}$  в течение 2 ч. Смесь охлаждали до к.т. и выпаривали диоксан при пониженном давлении. Остаток разбавляли этилацетатом и водой. Органические слои сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка (петролейный эфир: $\text{EtOAc}$  от 100:1 до 40:1) давала соединение 271-2 в форме белого твердого вещества (11 г, 47,8%).

К раствору соединения 271-2 (7,2 г, 26,9 ммоль) в толуоле (200 мл) добавляли  $\text{MeMgBr}$  (27 мл, 81 ммоль) в течение 5 мин. Раствор перемешивали в течение 30 мин при к.т. Медленно добавляли

Ti(OiPr)<sub>4</sub> (8 мл, 27,3 ммоль) при к.т. Раствор помещали на масляную баню при температуре 100°C и перемешивали в течение 20 мин. Смесь охлаждали до к.т. и гасили реакцию насыщ. водн. раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Смесь отделяли фильтрацией, а остаток на фильтре промывали этилацетатом. Органическую фазу концентрировали до сухости, неочищенное 271-3 (7,0 г, коричневое масло) использовали без дополнительной обработки на следующем этапе.

К раствору соединения 271-3 (7,0 г, 23,4 ммоль) в толуоле (100 мл) добавляли Et<sub>3</sub>N (7,09 г, 70,2 ммоль) и Voc<sub>2</sub>O (5,6 г, 25,7 ммоль) при к.т. Раствор помещали в масляную баню при 100°C и перемешивали в течение 3 ч. Раствор охлаждали до к.т. и разделяли между этилацетатом (300 мл) и водой (200 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Органическую фазу концентрировали, остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат 20:1-10:1), в результате чего получали соединение 271-4 в виде желтого твердого вещества (7,05 г, 75,5%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+): m/z 398,9 [M+H]<sup>+</sup>.

К раствору соединения 271-4 (7,0 г, 17,5 ммоль) в EtOH (70 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,62 г, 26,2 ммоль) и трифтор(винил)бората калия (2,8 г, 21,0 ммоль) при к.т. Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (256 г, 0,35 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь помещали в масляную баню при 100°C и перемешивали в течение 3 ч. Раствор концентрировали при низком давлении, остаток разделяли между этилацетатом (100 мл) и водой (50 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при низком давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат 20:1-10:1), в результате чего получали соединение 271-5 в виде желтого масла (6,1 г, 89,3%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+): m/z 391,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Раствор соединения 271-5 (6,1 г, 15,6 ммоль) в ДХМ (150 мл) барботировали азотом O<sub>3</sub> при -78°C до приобретения раствором синего цвета. Раствор барботировали азотом до исчезновения синей окраски. Добавляли PPh<sub>3</sub> (4,9 г, 18,72 ммоль) при -78°C и перемешивали в течение 2 ч при -78°C. Смесь концентрировали при низком давлении, остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат 10:1-5:1), в результате чего получали соединение 271-6 в форме белого твердого вещества (4,8 г, 78,4%).

К раствору соединения 271-6 (4,86 г, 12,38 ммоль) в сухом ДМФ (25 мл) добавляли TMSCF<sub>3</sub> (4,4 г, 31,0 ммоль). Смесь охлаждали до -78°C и добавляли по каплям тетрабутиламмония фторид (TBAF) (1 М в ТГФ, 7,3 мл, 7,3 ммоль). Смеси давали постепенно нагреться до к.т. и перемешивали в течение 0,5 ч. Смесь разбавляли водой и EtOAc. Органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка (петролейный эфир:EtOAc от 100:0 до 80:20) давала соединение 271-7 (4,1 г, 72%).

К перемешиваемому раствору соединения 271-7 (4,1 г, 8,86 ммоль) в сухом ДХМ (45 мл) добавляли перйодинан Десса-Мартина (4,96 г, 17,7 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 10 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и после хроматографии остатка (петролейный эфир:EtOAc от 100:0 до 70:30) получали соединение 271-8 (3,8 г, 93%).

К раствору соединения 271-8 (3,8 г, 8,25 ммоль) в MeNO<sub>2</sub> (10 мл) добавляли Et<sub>3</sub>N (2 мл, 14 ммоль) и перемешивали смесь при к.т. в течение 30 мин. Смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли в смеси растворителей EtOH:H<sub>2</sub>O (50 мл:5 мл). Смесь обрабатывали порошковым железом (1,85 г, 33 ммоль) и NH<sub>4</sub>Cl (1,8 г, 33 ммоль), а затем нагревали до 80°C в течение 2 ч. После фильтрации раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией, в результате чего получали соединение 271-10 (2,5 г, 61,7%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+): m/z 491,9 [M+H]<sup>+</sup>.

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали раствор 4-циклопропокси-3-метоксибензойной кислоты (208 мг, 1,0 ммоль), DIPEA (193 мг, 1,5 ммоль) и HATU (380 мг, 1,0 ммоль) в безводном ДМФ (10 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Добавляли одной порцией соединение 271-10 (490 мг, 1,0 ммоль) и перемешивали смесь при к.т. в течение 2-3 ч. Смесь разбавляли этилацетатом и водой, органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при низком давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат 1:1), в результате чего получали соединение 271-11 в виде бледно-желтого масла (610 мг, 88%).

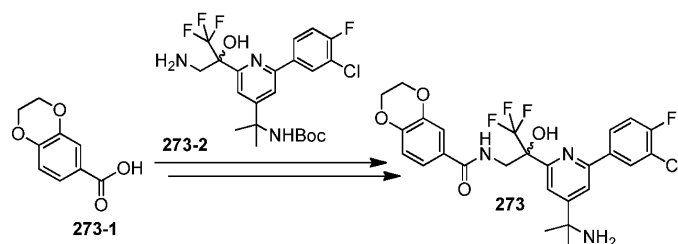
В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали раствор соединения 271-11 (610 мг, 0,88 ммоль) в этилацетате (10 мл). Раствор обрабатывали HCl в этилацетате (10 мл, 4,0 М). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1-2 ч. Смесь концентрировали при низком давлении, в результате чего получали неочищенное соединение 314 (550 мг).

Соединение 314 (550 мг) разделяли методом сверхкритической жидкостной хроматографии, в результате чего получали два энантиомера. Эти два энантиомера обрабатывали 2 М HCl в этилацетате, а затем концентрировали, в результате чего получали соединение 271 (120 мг) и 272 (124 мг).

271: Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+): m/z 582,1 [M+H]<sup>+</sup>.

272: Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+): m/z 582,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 126. Получение соединения 273



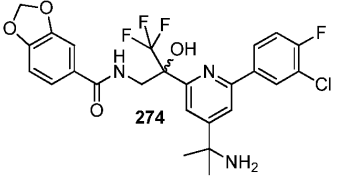
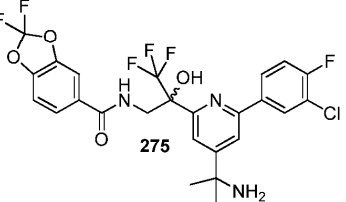
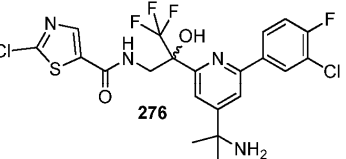
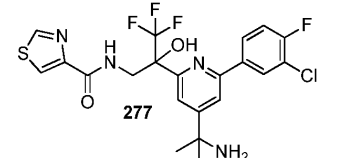
Соединение 273 получали по существу, как описано в процедуре получения соединения 272 с использованием 273-1 и 273-2. Соединение 273 получали в форме белого твердого вещества (41 мг, 52,2%).

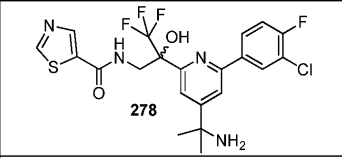
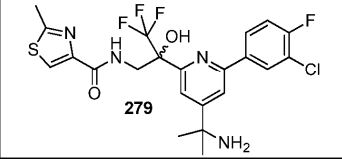
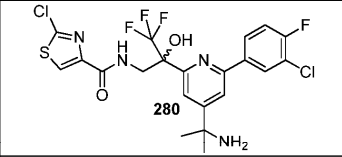
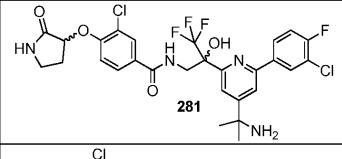
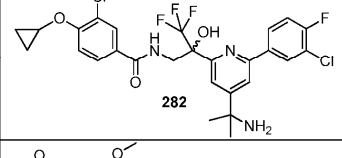
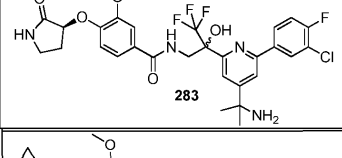
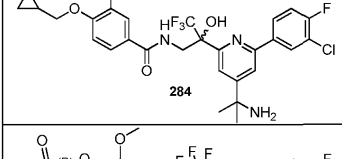
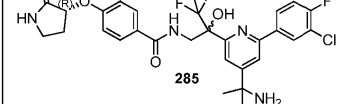
Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  554,0  $[M+H]^+$ .

Пример 127. Получение соединений 274.

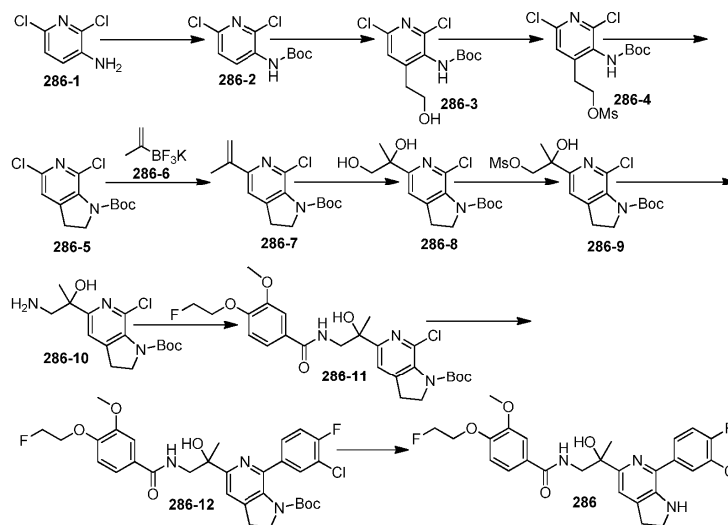
Приведенные в табл. 1 соединения получали по существу, как описано в процедуре получения соединения 272 с использованием приведенной кислоты и амина.

Таблица 1

Соединение	Кислота	Амин	Выход и результаты Масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением (+): $m/z$
	бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоновая кислота	273-2	32 мг, 58,8% 539,9 $[M+H]^+$
	2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-карбоновая кислота	273-2	38 мг, 46,5% 576,0 $[M+H]^+$
	2-хлортиазол-5-карбоновая кислота	273-2	30 мг, 54,5% 536,9 $[M+H]^+$
	тиазол-4-карбоновая кислота	273-2	32 мг, 64,0% 502,9 $[M+H]^+$

	тиазол-5-карбоновая кислота	273-2	18 мг, 36,0% 502,9 [M+H] <sup>+</sup>
	2-метилтиазол-4-карбоновая кислота	273-2	23 мг, 45 % 517,0 [M+H] <sup>+</sup>
	2-хлортиазол-4-карбоновая кислота	273-2	24 мг, 45 % 537,0 [M+H] <sup>+</sup>
	3-хлор-4-((2-оксопирролидин-3-ил)окси)бензойная кислота	273-2	28 мг, 45 % 629,0 [M+H] <sup>+</sup>
	3-хлор-4-циклопропоксибензойная кислота	273-2	20 мг, 34 % 585,9 [M+H] <sup>+</sup>
	(S)-3-метокси-4-((2-оксопирролидин-3-ил)окси)бензойная кислота	273-2	28 мг, 45 % 625,1 [M+H] <sup>+</sup>
	4-(циклопропилметокси)-3-метоксибензойная кислота	273-2	30 мг, 68,2% 596,1 [M+H] <sup>+</sup>
	(R)-3-метокси-4-((2-оксопирролидин-3-ил)окси)бензойная кислота	273-2	28 мг, 45 % 625,0 [M+H] <sup>+</sup>

Пример 128. Получение соединения 286



Соединение 286-2 получали в соответствии с процедурой, описанной в публикации РСТ № WO 2009/005638, опубликованной 8 января 2009 г., которая включена в настоящий текст посредством

ссылки с ограниченной целью использования содержащегося в ней описания получения соединения 286-2.

К раствору соединения 286-2 (1,83 г, 7 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли *n*-бутиллитий (7 мл, 2,5 М в ТГФ) при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Через 5 мин добавляли TMEDA (1,624 г, 14 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Раствор медленно нагревали до  $-30^{\circ}\text{C}$  и перемешивали в течение 30 мин при  $-30^{\circ}\text{C}$ . Раствор охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$  и добавляли оксиран (0,7 мл, 14 ммоль). Раствор перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 2 ч и перемешивали в течение ночи при к.т. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при низком давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:этилацетат 10:1), в результате чего получали соединение 286-3 (0,7 г, 32,7%).

К раствору соединения 286-3 (4,5 г, 14,7 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли триэтаноламин (4,45 г, 44,1 ммоль). После охлаждения до  $0^{\circ}\text{C}$  медленно добавляли  $\text{MsCl}$  (3,36 г, 29,4 ммоль). Раствор перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь нейтрализовали водой и экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при низком давлении, в результате чего получали неочищенное соединение 286-4 (5,6 г, 99,2%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  384,8  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

К раствору соединения 286-4 (5,6 г, 14,5 ммоль) в ДМФ (50 мл) добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (4,02 г, 29,2 ммоль). Смесь нагревали до  $50\text{--}60^{\circ}\text{C}$  и перемешивали в течение 1 ч. Раствор охлаждали до к.т., вливали в холодную воду и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при низком давлении. Остаток очищали хроматографией (петролейный эфир:этилацетат 10:1), в результате чего получали соединение 286-5 (3,1 г, 74,3%).

К раствору соединения 286-5 (1,68 г, 5,83 ммоль), соединения 286-6 (860 мг, 5,83 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,61 г, 11,66 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (50 мл) добавляли  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (426 мг, 0,583 ммоль). Смесь дегазировали, а затем снова заполняли  $\text{N}_2$  (3 раза). Смесь перемешивали в атмосфере азота при  $70^{\circ}\text{C}$  в течение 15 ч, а затем охлаждали до к.т. и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при низком давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:этилацетат 5:1), в результате чего получали соединение 286-7 в форме белого твердого вещества (1,2 г, 70%).

К раствору соединения 286-7 (2,94 г, 10 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли *N*-метилморфолина *N*-оксид (2,4 г, 20 ммоль) и  $\text{OsO}_4$  (500 мг, 0,2 ммоль) при к.т. Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовали насыщ. водн.  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  и перемешивали в течение 2 ч. Смесь экстрагировали дихлорметаном (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при низком давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:этилацетат 3:1), в результате чего получали соединение 286-8 (2,94 г, 89,6%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  328,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

К раствору соединения 286-8 (3,28 г, 10 ммоль) и триэтанолamina (4,45 г, 44,1 ммоль) в ДХМ (20 мл) медленно добавляли  $\text{MsCl}$  (2,2 г, 20 ммоль) при  $0^{\circ}\text{C}$ . Раствор перемешивали в течение 30 мин, а затем разбавляли дихлорметаном (20 мл). Раствор промывали солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  327,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

К раствору соединения 4-(2-фторэтокси)-3-метоксибензойной кислоты (214 мг, 1 ммоль),  $\text{NATU}$  (456 мг, 1,2 ммоль) и  $\text{DIPEA}$  (258 мг, 2 ммоль) в безводном ДМФ (5 мл) добавляли соединение 286-10 (327 мг, 1 ммоль) при  $25^{\circ}\text{C}$ . Раствор перемешивали в течение 2 ч при  $25^{\circ}\text{C}$ . Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным раствором водн. раствором  $\text{NaHCO}_3$  (40 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат 3:1), в результате чего получали соединение 286-11 (201 мг, 38,2%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  524,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

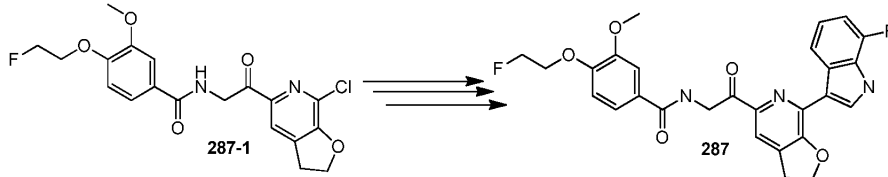
К раствору соединения 286-11 (150 мг, 0,3 ммоль), (3-хлор-4-фторфенил)бороновой кислоты (105 мг, 0,6 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (84 мг, 0,6 ммоль) в диоксане (6 мл) добавляли  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (22 мг, 0,03 ммоль). Смесь дегазировали, а затем снова заполняли  $\text{N}_2$  (3 раза). Смесь нагревали до  $120^{\circ}\text{C}$  под действием микроволнового излучения в атмосфере  $\text{N}_2$  в течение 2 ч. Раствор охлаждали до к.т. и разбавляли этилацетатом (20 мл). Раствор промывали солевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при низком давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:этилацетат 1:1), в результате чего получали соединение 286-12 (123 мг, 65%).

К раствору соединения 286-12 (123 мг, 0,2 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФУК (4 мл) при к.т. Смесь перемешивали в течение 30 мин, концентрировали до сухости и растворяли в этилацетате (20 мл).

Раствор промывали насыщ. раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при низком давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 286 (80 мг, 77,6%) в виде желтого твердого вещества.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  518,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

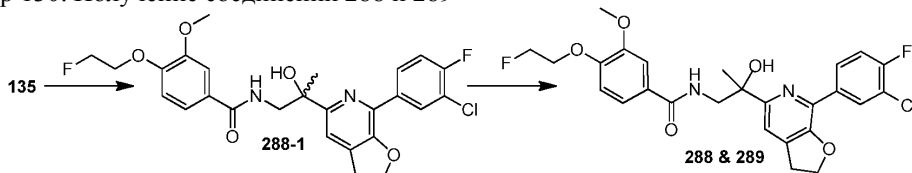
Пример 129. Получение соединения 287



Соединение 287 получали по существу, как описано в процедуре получения соединения 286 с использованием 7-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)-1Н-индола и соединения 287-1. Соединение 287 получали в виде белого твердого вещества.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  507,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 130. Получение соединений 288 и 289



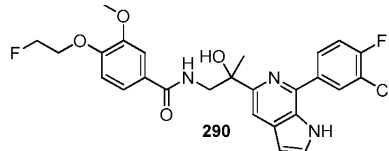
К раствору соединения 135 (400 мг, 0,80 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли  $\text{MeMgBr}$  (3 мл, 1,3 N в ТГФ) в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч в атмосфере  $\text{N}_2$ . Реакционную смесь нейтрализовали насыщ. водн.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 20$  мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 288-1 (150 мг).

Соединения 288 (39 мг) и 289 (41 мг) получали путем разделения методом SFC (сверхкритической жидкостной хроматографии) соединения 288-1.

288: Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  519,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

289: Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  519,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

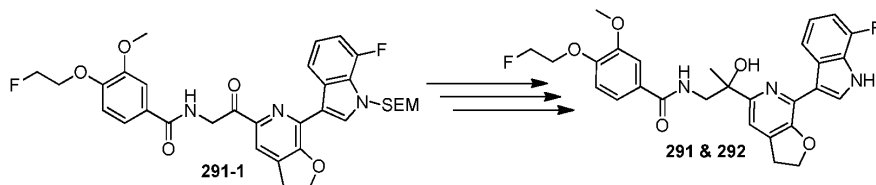
Пример 131. Получение соединения 290



К раствору соединения 286 (400 мг, 0,77 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли  $\text{MnO}_2$  (336 мг, 3,86 ммоль) при к.т. Смесь перемешивали в течение 2 ч. Осадок удаляли фильтрацией, фильтрат концентрировали при низком давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 290 (150 мг, 37,5%) в виде желтого твердого вещества.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  515,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 132. Получение соединений 291 и 292

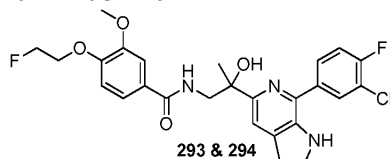


Соединения 291 и 292 получали по существу, как описано в процедуре получения 288 и 289 с использованием 291-1. Соединение 291 (31 мг) и 292 (30 мг) получали в виде белых твердых веществ.

291: Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  524,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

292: Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  524,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 133. Получение соединений 293 и 294



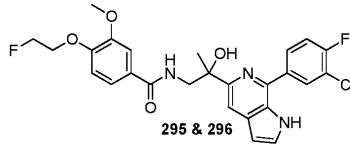
Соединение 286 (60 мг) разделяли методом сверхкритической жидкостной хроматографии, в ре-

зультате чего получали два энантиомера: 293 (24 мг) и 294 (22 мг).

293: Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  517,9  $[M+H]^+$ .

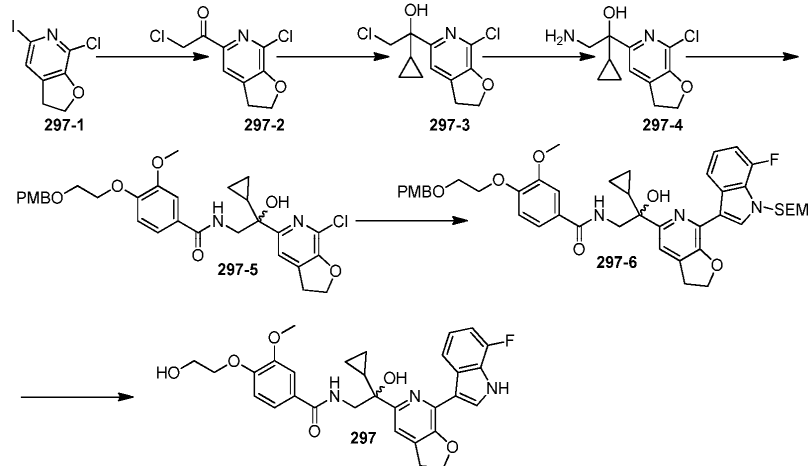
294: Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  517,9  $[M+H]^+$ .

Пример 134. Получение соединений 295 и 296



Соединение 290 (65 мг) разделяли методом сверхкритической жидкостной хроматографии, в результате чего получали два энантиомера: 295 (21 мг) и 296 (18 мг). 295: Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  515,9  $[M+H]^+$ . 296: Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  515,9  $[M+H]^+$ .

Пример 135. Получение соединения 297



К раствору соединения 297-1 (1,4 г, 5,0 ммоль) и 2-хлор-N-метокси-N-метилацетамидине (700 мг, 5,0 ммоль) в ТГФ (20 мл) по каплям добавляли  $z$ -PrMgCl (3 мл, 2,0 М в ТГФ) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовали водой и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, в результате чего получали соединение 297-2 (1,0 г, 87%).

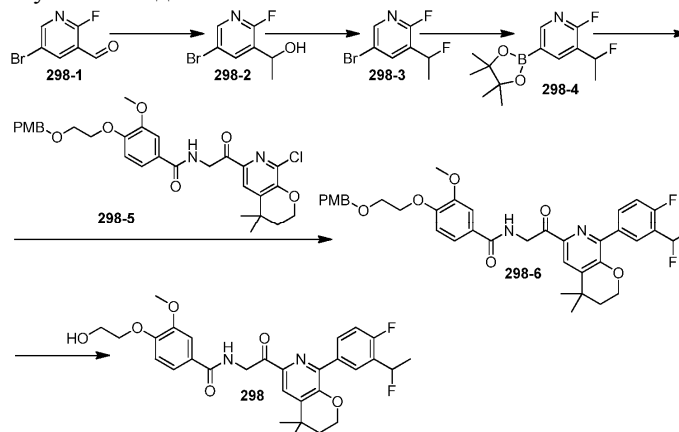
Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  232,0  $[M+H]^+$ .

К раствору соединения 297-2 (460 мг, 2,0 ммоль) в ТГФ (4 мл) по каплям добавляли циклопропилмагния бромид (4 мл, 0,5 М в ТГФ) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовали водой и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и концентрировали в вакууме. Соединение 297-3 использовали без дальнейшей очистки.

Соединение 297 получали по существу, как описано в процедуре получения 286 с использованием 297-3. Соединение 297 получали в виде белого твердого вещества (98 мг).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  548,3  $[M+H]^+$ .

Пример 136. Получение соединения 298



Соединение 298-2 получали в соответствии с процедурой, описанной в публикации РСТ № WO 2009/016460, опубликованной 5 февраля 2009 г, которая включен в настоящий текст посредством



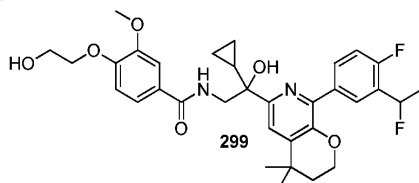
ссылки с ограниченной целью использования содержащегося в ней описания получения соединения 298-2. К раствору соединения 298-2 (1,8 г, 8,3 ммоль) в ДХМ (10 мл) по каплям добавляли трифторид диметиламиносеры (DAST) (2 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Реакционную смесь нейтрализовали насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> при 0°C и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир:этилацетат 30:1), в результате чего получали соединение 298-3 в форме белого твердого вещества (1,4 г, 77,8%).

К раствору соединения 298-3 (1,4 г, 6,4 ммоль) в ТГФ (10 мл) по каплям добавляли н-бутиллитий (3,3 мл, 2,5 N в гексане) при -78°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Добавляли 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (1,6 г, 9,4 ммоль) при -78°C и давали смеси нагреться до к.т. и перемешивали 10 мин. Реакционную смесь нейтрализовали насыщ. раствором NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические растворы промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат 50:1), в результате чего получали соединение 298-4 в форме масла (1,0 г, 58,9%).

Соединение 298 получали по существу, как описано в процедуре получения соединения 286 с использованием соединения 298-4. Соединение 298 получали в форме белого твердого вещества (70 мг).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+): m/z 555,1 [M+H]<sup>+</sup>.

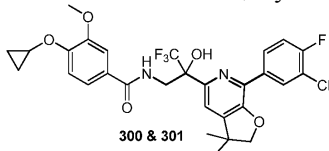
Пример 137. Получение соединения 299



Соединение 299 получали по существу, как описано в процедуре получения соединений 288 и 289 с использованием соединения 298 и циклопропилмагния бромида. Соединение 299 (30 мг) получали в форме белого твердого вещества.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+): m/z 597,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 138. Получение соединений согласно настоящему изобретению 300 и 301

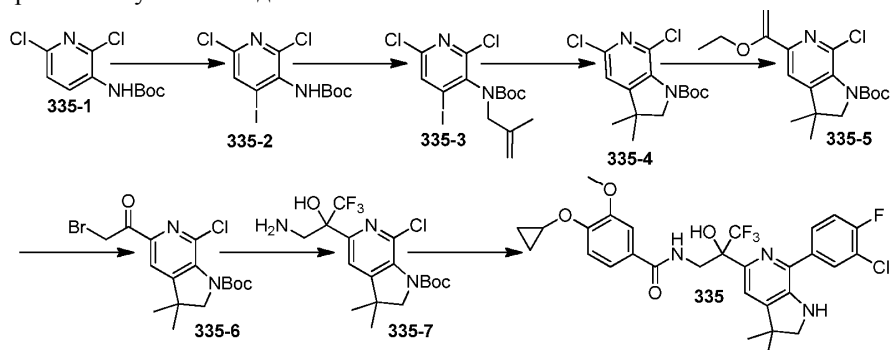


Соединение 229 (28 мг, 0,047 ммоль) разделяли методом сверхкритической жидкостной хроматографии, в результате чего получали два энантиомера: 300 (3,8 мг) и 301 (4,5 мг) в виде белых твердых веществ.

300: Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+): m/z 595,0 [M+H]<sup>+</sup>.

301: Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+): m/z 595,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 139. Получение соединения 335



К раствору соединения 335-1 (5,2 г, 20 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли н-бутиллитий (16 мл, 20 ммоль, 2,5M) при -78°C в атмосфере N<sub>2</sub>. После перемешивания при -78°C в течение 0,5 ч. медленно добавляли раствор I<sub>2</sub> (5,1 г, 20 ммоль) в ТГФ (25 мл). Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовали водой и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат 10:1), в результате чего получали соединение 335-2 (7,5 г, 95%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+): m/z 388,9 [M+H]<sup>+</sup>.

К раствору соединения 335-2 (3,88 г, 10,0 ммоль) в ДМФ (50 мл) добавляли гидрид натрия (480 мг, 10 ммоль, 60% в минеральном масле) при к.т. Смесь перемешивали в течение 0,5 ч и по каплям добавляли 3-хлор-2-метилпроп-1-ен (1,0 г, 11 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь нейтрализовали водой и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при низком давлении, в результате чего получали неочищенное соединение 335-3 (4,4 г, 99%), которое использовали без дальнейшей очистки.

В атмосфере N<sub>2</sub> смесь соединения 335-3 (4,4 г, 10 ммоль), LiCl (420 мг, 10 ммоль), формиата натрия (1,36 г, 20 ммоль) и Pd(OAc)<sub>2</sub> (111 мг, 0,1 ммоль) в ДМФ (95 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 ч. После охлаждения до к.т. смесь разбавляли этилацетатом (50 мл). Раствор промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при низком давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат 10:1), в результате чего получали соединение 335-4 (1,5 г, 50%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+): m/z 316,9 [M+H]<sup>+</sup>.

В атмосфере N<sub>2</sub> смесь соединения 335-4 (1,5 г, 5 ммоль), трибутил(1-этоксивинил)станнана (3,6 г, 10 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (180 мг, 0,25 ммоль) в толуоле (15 мл) перемешивали при 140°C в течение 0,5 ч. После охлаждения до к.т. смесь концентрировали при низком давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат 10:1), в результате чего получали соединение 335-5 (1,5 г, 88%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+): m/z 352,9 [M+H]<sup>+</sup>.

К раствору соединения 335-5 (1,5 г, 1,35 ммоль) в ТГФ/Н<sub>2</sub>O (30 мл/1 мл) порциями добавляли N-бромсукцинимид (2,70 г, 15 ммоль). Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при низком давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат 10:1), в результате чего получали соединение 335-6 (1,5 г, 75%).

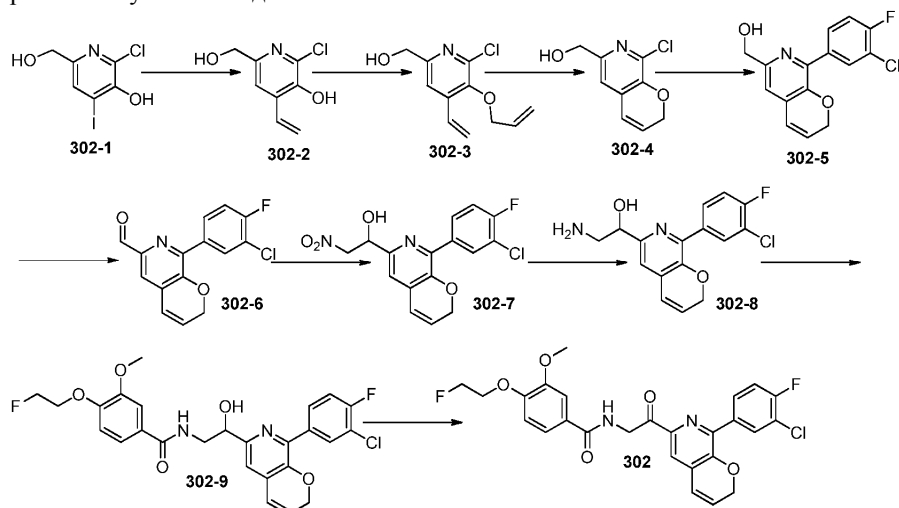
К раствору соединения 335-6 (400 мг, 1,0 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляли CF<sub>3</sub>TMS (1 мл) и LiOAc (10 мг 0,02 экв.). После добавления смесь перемешивали при к.т. до поглощения 335-6. Смесь обрабатывали водой с аммиаком (5 мл), а затем перемешивали при к.т. в течение 0,5 ч. Смесь разбавляли этилацетатом (50 мл). Раствор промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при низком давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат 1:1), в результате чего получали соединение 335-7 (205 мг, 50%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+): m/z 410,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединение 335 получали по существу, как описано в процедуре получения соединения 286 с использованием 4-циклопропокси-3-метоксибензойной кислоты и соединения 335-7. Соединение 335 получали в форме белого твердого вещества (25 мг).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+): m/z 594,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 140. Получение соединения 302



К перемешиваемой смеси соединения 302-1 (460 мг, 1,6 ммоль) в ДМФ (2 мл, дезоксигенированного перед применением) добавляли PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (114 мг, 0,16 ммоль) и трибутил(винил)станнан (500 мг, 1,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали под действием микроволнового излучения при 80°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до к.т. и разбавляли этилацетатом. Смесь промывали смесью солевой раствор: вода:NaHCO<sub>3</sub>. Смесь сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение 302-2 очищали при помощи колонки с силикагелем.

ЖХ/МС: m/z 186,05 [M+H]<sup>+</sup>.

К перемешиваемой смеси соединения 302-2 (170 мг, 0,915 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавляли NaN (37 мг, 0,915 ммоль). Смесь перемешивали в течение 10 мин, а затем добавляли аллилбромид (96 мкл, 1,09 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч при к.т., а затем разбавляли этилацетатом и 10% раствором NaHCO<sub>3</sub> водн. Смесь обрабатывали этилацетатом. Неочищенный продукт очищали при помощи колонки с силикагелем, в результате чего получали соединение 302-3 в виде желтого масла.

ЖХ/МС: m/z 226,05 [M+H]<sup>+</sup>.

К перемешиваемой смеси соединения 302-3 (100 мг, 0,44 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при к.т. (3,5 мл) добавляли бензилиден-бис-(трициклогексилфосфин) дихлоррутений (12 мг, 0,014 ммоль). Смесь перемешивали в течение 3 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали при помощи колонки с силикагелем, в результате чего получали соединение 302-4 в виде темно-коричневого твердого вещества.

ЖХ/МС: m/z 198,0 [M+H]<sup>+</sup>.

К перемешиваемой смеси соединения 302-4 (70 мг, 0,35 ммоль) в ДМЭ (2 мл, дезоксигенированного перед применением) добавляли (3-хлор-4-фторфенил)бороновую кислоту (74 мг, 0,43 ммоль), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, раствор Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,4 мл, 2,65 М). Перемешивали под воздействием микроволнового излучения при 110°C в течение 1 ч, а затем разбавляли этилацетатом и водой. После этого следовала обычная процедура выделения продукта в водной среде. Неочищенный продукт очищали при помощи колонки с силикагелем, в результате чего получали соединение 302-5 в форме белого твердого вещества.

ЖХ/МС: m/z 292,0 [M+H]<sup>+</sup>.

К перемешиваемой смеси соединения 302-5 (70 мг, 0,24 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 мл) при к.т. Добавляли NaHCO<sub>3</sub> (114 мг, 1,7 ммоль) и перйодинан Десса-Мартина (509 мг, 1,2 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. до поглощения спирта. Реакционную смесь нейтрализовали 5%-ным NaHSO<sub>3</sub> и насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub>. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Органические слои сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали при помощи колонки с силикагелем, в результате чего получали соединение 302-6.

ЖХ/МС: m/z 290,0 [M+H]<sup>+</sup>.

К перемешиваемой смеси соединения 302-6 (40 мг, 0,138 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и нитрометан (25 мг, 0,42 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при к.т. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и нейтрализовали водой и соевым раствором. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле, в результате чего получали соединение 302-7 в форме белого твердого вещества.

ЖХ/МС: m/z 351,0 [M+H]<sup>+</sup>.

К перемешиваемой смеси соединения 302-7 (55 мг, 0,158 ммоль) в EtOAc (0,5 мл) добавляли SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (106 мг, 0,47 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. Смесь охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали при помощи колонки с силикагелем, в результате чего получали соединение 302-8 в виде бесцветного масла.

ЖХ/МС: m/z 321,0 [M+H]<sup>+</sup>.

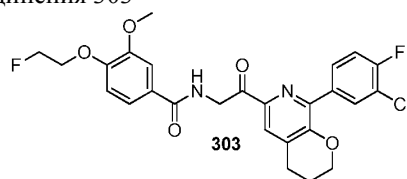
К перемешиваемой смеси 4-(2-фторэтокси)-3-метоксибензойной кислоты (33,8 мг, 0,156 ммоль) в ДМФ (0,5 мл) добавляли NATU (59,3 мг, 0,156 ммоль) и DIPEA (40 мг, 0,26 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин. Добавляли соединение 302-8 (50 мг, 0,156 ммоль) в ДМФ (0,5 мл), а затем перемешивали смесь в течение 10 мин. Реакционную смесь нейтрализовали 10% водн. раствором NaHCO<sub>3</sub> (10 мл). Смесь разбавляли дихлорметаном, после чего следовала обычная процедура извлечения продукта в водной среде с дихлорметаном. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 302-9 в форме белого твердого вещества.

ЖХ/МС: m/z 517,10 [M+H].

К перемешиваемой смеси соединения 302-9 (30 мг, 0,058 ммоль) в ДХМ (1 мл) при к.т. добавляли перйодинан Десса-Мартина (172 мг, 0,41 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч и гасили реакцию 5% NaHSO<sub>3</sub> и насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub>. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Органические слои сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом ВЭЖХ, в результате чего получали 302 в форме белого твердого вещества.

ЖХ/МС: m/z 515,05 [M+H].

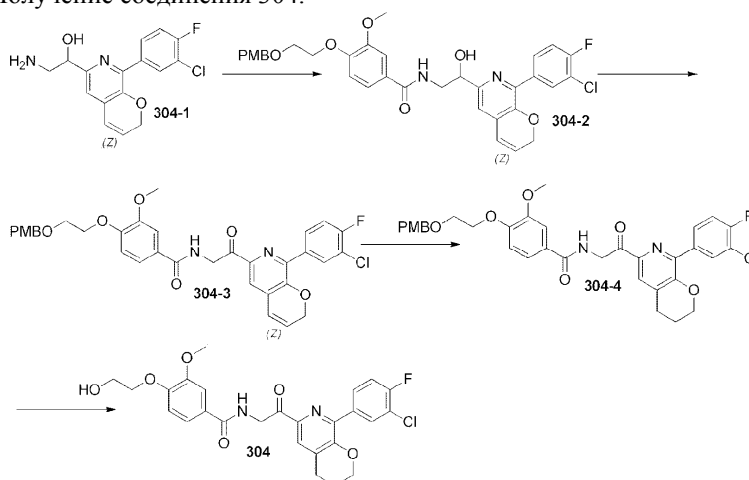
Пример 141. Получение соединения 303



Соединение 303 синтезировали путем осуществления реакции 302 в условиях реакции гидрирования с использованием Pd/C в EtOAc/EtOH.

ЖХ/МС:  $m/z$  517,1 [M+H].

Пример 142. Получение соединения 304.



К перемешиваемой смеси соединения 3-метокси-4-(2-((4-метоксибензил)окси)этокси)бензойной кислоты (40 мг, 0,12 ммоль) в ДМФ (0,5 мл) добавляли НАТУ (36 мг, 0,096 ммоль) и DIPEA (25 мг, 0,192 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин. Добавляли соединение 304-1 (31 мг, 0,096 ммоль) в ДМФ (0,5 мл), смесь перемешивали в течение 10 мин. Реакционную смесь нейтрализовали 10% раствором  $\text{NaHCO}_3$  (3 мл). Смесь разбавляли дихлорметаном, после чего следовала обычная процедура выделения продукта в водной среде с дихлорметаном. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 304-2 в форме белого твердого вещества.

ЖХ/МС:  $m/z$  635,1 [M+H].

К перемешиваемой смеси соединения 304-2 (30 мг, 0,047 ммоль) в ДХМ (1 мл) при к.т. добавляли периодинан Десса-Мартина (200 мг, 0,47 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч и нейтрализовали реакционную смесь 5%  $\text{NaHSO}_3$  и насыщ. раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Органические слои сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 304-3 в форме белого твердого вещества.

ЖХ/МС:  $m/z$  633,15 [M+H]<sup>+</sup>.

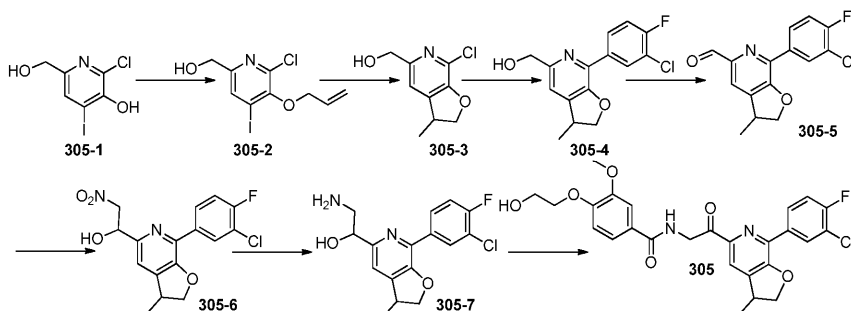
К перемешиваемой смеси соединения 304-3 (20 мг, 0,031 ммоль) в EtOH/EtOAc (1:1, 10 мл) добавляли Pd/C (10 мг). Реакцию смеси осуществляли в атмосфере  $\text{H}_2$  (баллон). Смесь фильтровали через пробку из целита, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение 304-4 использовали без дальнейшей очистки.

ЖХ/МС:  $m/z$  635,15 [M+H]<sup>+</sup>.

К перемешиваемой смеси соединения 304-4 в ДХМ (1 мл) при 0°C по каплям добавляли ТФУК (0,3 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин, а затем разбавляли этилацетатом. Реакционную смесь нейтрализовали насыщ.  $\text{NaHCO}_3$ . Водный слой экстрагировали этилацетатом, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 304 в форме белого твердого вещества.

ЖХ/МС:  $m/z$  515,10 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 143. Получение соединения 305



К перемешиваемой смеси соединения 305-1 (500 мг, 1,75 ммоль) в ДМФ (8,8 мл) при 0°C добавляли NaH (144 мг, 3,6 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин. Добавляли аллилбромид (222 мг, 1,75 ммоль) и перемешивали смесь при 0°C в течение 20 мин. Смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение 5 мин. Смесь разбавляли этилацетатом и нейтрализовали водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле, в результате чего получали соединение 305-2.

ЖХ/МС:  $m/z$  325,9  $[M+H]^+$ .

К перемешиваемой смеси соединения 305-2 (280 мг, 1,4 ммоль) и AIBN (23 мг, 0,14 ммоль) в толуоле (3,5 мл) в атмосфере Ar и при нагревании с обратным холодильником по каплям добавляли раствор гидрид трибутиллолова (407 мг, 1,4 ммоль) в толуоле (1 мл) в течение 5 мин. Смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 2 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали при помощи колонки с силикагелем, в результате чего получали соединение 305-3 в виде бесцветного масла.

ЖХ/МС:  $m/z$  200,05  $[M+H]^+$ .

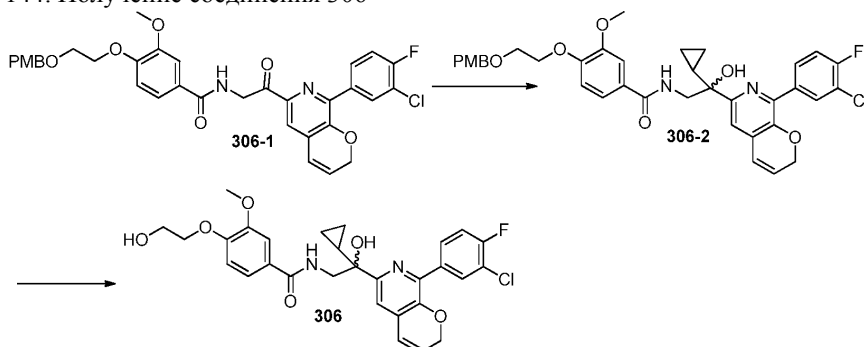
К перемешиваемой смеси соединения 305-3 (170 мг, 0,85 ммоль) в ДМЭ (2,4 мл, дезоксигенированного перед применением) добавляли (3-хлор-4-фторфенил)бороновую кислоту (163 мг, 0,94 ммоль),  $PdCl_2(PPh_3)_2$  (93 мг, 0,13 ммоль) и раствор  $Cs_2CO_3$  (0,6 мл, 4,25 M). Реакционную смесь перемешивали под воздействием микроволнового излучения при 110°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли этилацетатом и водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом, сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали при помощи колонки с силикагелем, в результате чего получали соединение 305-4 в форме белого твердого вещества.

ЖХ/МС:  $m/z$  294,0  $[M+H]^+$ .

Соединение 305-7 получали в три этапа, аналогично способам, описанным для синтеза соединения 302. Реакция сочетания соединения 305-7 с 3-метокси-4-(2-((4-метоксибензил)окси)этокси)-бензойной кислоты с последующим окислением спирта и удалением защиты давала соединение 305.

ЖХ/МС:  $m/z$  515,10  $[M+H]^+$ .

Пример 144. Получение соединения 306



К перемешиваемой смеси соединения 306-1 (30 мг, 0,047 ммоль) в ТГФ (0,45 мл) при к.т. в атмосфере Ar добавляли циклопропилмагния бромид (1,9 мл, 0,95 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин, а затем разбавляли этилацетатом. Реакционную смесь нейтрализовали насыщ. раствором  $NH_4Cl$ . После этого следовала обычная процедура выделения продукта в водной среде с этилацетатом. Неочищенный продукт очищали при помощи колонки с силикагелем, в результате чего получали соединение 306-2.

ЖХ/МС:  $m/z$  675,20  $[M+H]^+$ .

К перемешиваемой смеси соединения 306-2 (30 мг, 0,052 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУК (0,2 мл) при к.т. Смесь перемешивали в течение 10 мин, а затем нейтрализовали холодным насыщенным раствором  $NaHCO_3$ . Водный раствор экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали 306 в форме белого твердого вещества.

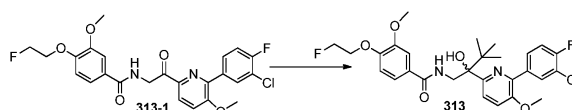
ЖХ/МС:  $m/z$  555,10  $[M+H]^+$ .

Пример 145. Получение соединений 307-312.

Таблица 2

Пример способа	№	Структура	ЖХ/МС: m/z
Соединение 306	307		529,10 [M+H] <sup>+</sup>
Соединение 306	308		557,15 [M+H] <sup>+</sup>
Соединение 306	309		557,15 [M+H] <sup>+</sup>
Соединение 306	310		543,15 [M+H] <sup>+</sup>
Соединение 298	311		543,15 [M+H] <sup>+</sup>
Соединение 306	312		585,15 [M+H] <sup>+</sup>

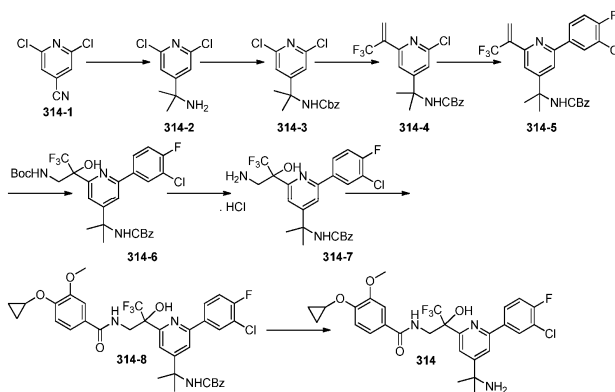
Пример 146. Получение соединения 313



К перемешиваемой смеси соединения 313-1 (45 мг, 0,092 ммоль) в ТГФ (1 мл) при к.т. в атмосфере Ar добавляли раствор t-BuMgCl в ТГФ (0,91 мл, 0,91 ммоль). Смесь охлаждали до к.т., промывали этилацетатом и нейтрализовали насыщ. раствором NH<sub>4</sub>Cl. Смесь перемешивали при к.т. в течение 20 мин и разделяли слои. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Органические слои сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем, а затем очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 313 в форме белого твердого вещества.

ЖХ/МС: m/z 549,15 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 147. Получение соединения 314



Метилмагния бромид (27 мл, 3,2 М в ТГФ, 87 ммоль) добавляли к раствору соединения 314-1 (5,0 г, 29 ммоль) в Et<sub>2</sub>O (80 мл) при 0°C. После перемешивания в течение 1 ч добавляли изопропоксид титана (8,2 мл, 29 ммоль) и нагревали реакционную смесь при 50°C в течение 2 ч. К смеси добавляли большие количества целита и охлаждали ее до к.т. Смесь подщелачивали 2н. NaOH и фильтровали через целит и промывали дихлорметаном. Разделяли слои, органический слой концентрировали. Смесь снова растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и экстрагировали 1н. раствором HCl (3×). Водные экстракты подщелачивали твердым K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и подвергали обратной экстракции этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили и концентрировали с получением неочищенного соединения 314-2 (3,25 г).

Неочищенное соединение 314-2 (3,28 г, 16 ммоль) растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Добавляли бензилхлорформат (2,3 мл, 16 ммоль) и DIPEA (3,0 мл, 18 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 3 ч. Смесь промывали 1н. HCl, соевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле, в результате чего получали соединение 314-3 в форме белого твердого вещества.

К перемешиваемой смеси соединения 314-3 (2 г, 5,9 ммоль) в ДМЭ (10 мл, дезоксигенированном перед использованием) добавляли 4,4,6-триметил-2-(3,3,3-трифторпроп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборинан (1,32 г, 5,9 ммоль) и раствор Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6 М, 3 мл), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (461 мг, 0,59 ммоль). Смесь перемешивали при 110°C в условиях обработки микроволновым излучением в течение 1 ч. Смесь разбавляли этилацетатом и водой. После этого следовала обычная процедура выделения продукта в водной среде с этилацетатом. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc:гексан 0-20%), в результате чего получали соединение 314-4 (1,3 г), которое использовали без дальнейшей очистки.

К перемешиваемой смеси соединения 314-4 (1,3 г, 3,2 ммоль) в ДМЭ (5 мл, дезоксигенированном перед использованием) добавляли 3-хлор-4-фторфенилбороновую кислоту (550 мг, 3,2 ммоль), раствор Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6 М, 1,5 мл) и PdCl<sub>2</sub>(dppf) (230 мг, 0,32 ммоль). Смесь перемешивали при 110°C в условиях обработки микроволновым излучением в течение 1 ч. Смесь разбавляли этилацетатом и водой. После этого следовала обычная процедура выделения продукта в водной среде с этилацетатом. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc:гексан 0-20%), в результате чего получали соединение 314-5.

ЖХ/МС: m/z 493,05 [M+H]<sup>+</sup>.

К перемешиваемой смеси трет-бутилгидроксикарбамата (2 г, 15 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0°C добавляли TsCl (2,8 г, 15 ммоль) и триэтанолamina (2,2 мл, 15,8 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин, а затем нагревали до к.т. в течение 5 мин. Смесь разбавляли дихлорметаном и промывали водой. После этого следовала обычная процедура выделения продукта в водной среде с дихлорметаном. Неочищенный продукт очищали при помощи силикагеля, в результате чего получали трет-бутил тозилоксикарбамат в форме белого твердого вещества.

К перемешиваемой смеси соединения 314-5 (950 мг, 1,9 ммоль) в смеси t-BuOH: вода (3:1, общий объем 3 мл) при к.т. добавляли дигидрат осмата калия (105 мг, 0,3 ммоль) и трет-бутил тозилоксикарбамат (1 г, 3,8 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, а затем разбавляли водой и ДХМ. После этого следовала обычная процедура выделения продукта в водной среде с дихлорметаном. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле, в результате чего получали 314-6 (1,3 г, чистота 80%).

ЖХ/МС: m/z 626,20 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединение 314-6 растворяли в растворе HCl (4н.) в диоксане (10 мл) при к.т. Смесь перемешивали при к.т. Смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенное соединение 314-7, которое использовали без дальнейшей очистки.

ЖХ/МС: m/z 526,05 [M+H]<sup>+</sup>.

К перемешиваемой смеси 4-циклопропокси-3-метоксибензойной кислоты (350 мг, 1,69 ммоль) в ДМФ (1,5 мл) добавляли NATU (642 мг, 1,69 ммоль) и DIPEA (735 мл, 4,2 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин. Добавляли соединение 314-7 в ДМФ (2 мл), а затем перемешивали в течение 10 мин. Реакционную смесь нейтрализовали 10% водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (10 мл), а затем разбавляли дихлорметаном. После этого следовала обычная процедура выделения продукта в водной среде с дихлорметаном. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 314-8 в форме белого твердого вещества.

ЖХ/МС: m/z 716,2 [M+H]<sup>+</sup>.

К перемешиваемой смеси соединения 314-8 (602 мг, 0,84 ммоль) в AcCN (3 мл) при к.т. добавляли NaI (630 мг, 4,2 ммоль) и триметилсилилхлорид (453 мг, 4,2 ммоль). Смесь нагревали до 60°C до исчезновения исходного материала. Смесь охлаждали до к.т. и очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc:гексан 0-50% и затем MeOH: ДХМ 0-20%). Продукт затем очищали препаративной ВЭЖХ, а затем превращали в соль HCl, в результате чего получали 314.

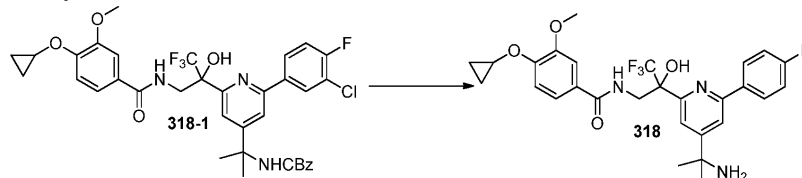
ЖХ/МС: m/z 582,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 148. Получение соединений 315-317.

Таблица 3

ПРИМЕР способа	№	Структура	ЖХ/МС: m/z
Соединение 314	315		570,10 [M+H] <sup>+</sup>
Соединение 314	316		556,10 [M+H] <sup>+</sup>
Соединение 314	317		600,15 [M+H] <sup>+</sup>

Пример 149. Получение соединения 318



К перемешиваемому раствору соединения 318-1 (40 мг, 0,028 ммоль) в смеси EtOAc:EtOH:HOAc (5 мл:1,0 мл:0,1 мл) добавляли Pd/C (20 мг). Смесь помещали в атмосферу водорода под давлением. Смесь перемешивали в течение нескольких часов до поглощения исходного материала. Смесь фильтровали через пробку из целита и промывали пробку этилацетатом (2×10 мл). Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали 318 в форме белого твердого вещества.

ЖХ/МС: m/z 548,15 [M+H]<sup>+</sup>.

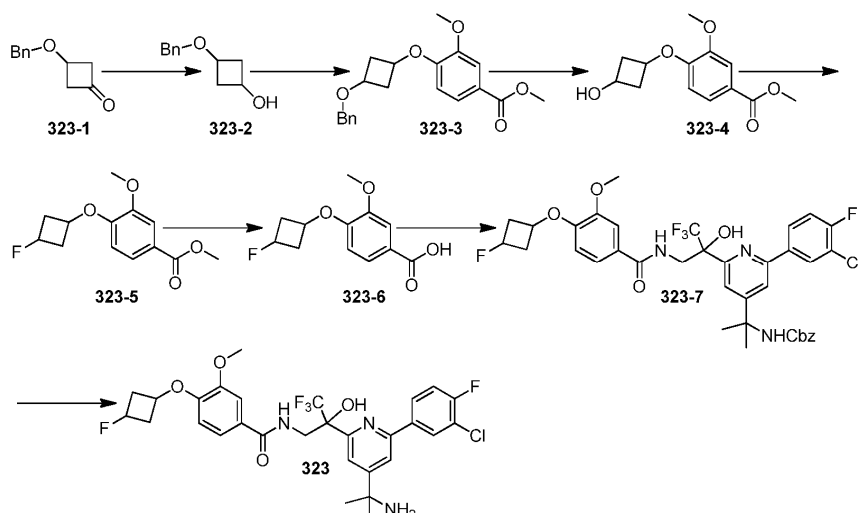
Пример 150. Получение соединений 319-322

Таблица 4

Пример способа	№	Структура	ЖХ/МС: m/z
Соединение 318	319		591,15 [M+H] <sup>+</sup>
Соединение 318	320		522,15 [M+H] <sup>+</sup>
Соединение 318	321		577,15 [M+H] <sup>+</sup>
Соединение 318	322		599,10 [M+H] <sup>+</sup>



## Пример 151. Получение соединения 323



К раствору соединения 323-1 (2,5 г, 14,2 ммоль) в ТГФ (10 мл) и MeOH (10 мл) добавляли  $\text{NaBH}_4$  (1,6 г, 42,1 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . Смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 30 мин. Реакционную смесь нейтрализовали 1,0 н. раствором  $\text{HCl}$  и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические растворы сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем (петролейный эфир:этилацетат 5:1), в результате чего получали соединение 323-2 в виде бесцветного масла (2,0 г, 79,1%).

Раствор соединения 323-2 (2,0 г, 11,2 ммоль), метил-4-гидрокси-3-метоксибензоата (2,1 г, 11,5 ммоль) и  $\text{PPh}_3$  (4,5 г, 17,3 ммоль) перемешивали в сухом ТГФ (40 мл) при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$ . По каплям добавляли DIAD (3,5 г, 17,5 ммоль) на протяжении 5 мин и оставляли раствор перемешиваться при  $50^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. После исчезновения исходного материала растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат 10:1), в результате чего получали соединение 323-3 в форме белого твердого вещества (2,8 г, 73,7%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  7,62-7,60 (dd,  $J=1,6$  Гц,  $J=10,0$  Гц, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,34-7,25 (m, 5H), 6,66 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 4,96-4,93 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,36-4,32 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,59-2,54 (m, 4H).

К смеси соединения 323-3 (2,8 г, 8,2 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  на угле (10%, 500 мг) в атмосфере  $\text{N}_2$ . Суспензию дегазировали под вакуумом и продували  $\text{H}_2$  (3×). Смесь перемешивали в атмосфере  $\text{H}_2$  (40 фунтов/кв. дюйм) при к.т. в течение 3 ч. Суспензию фильтровали через слой целита, а остаток на фильтре промывали метанолом (MeOH). Объединенные фильтраты концентрировали, в результате чего получали неочищенное соединение 323-4 (1,7 г, 84,5%) которое использовали без очистки.

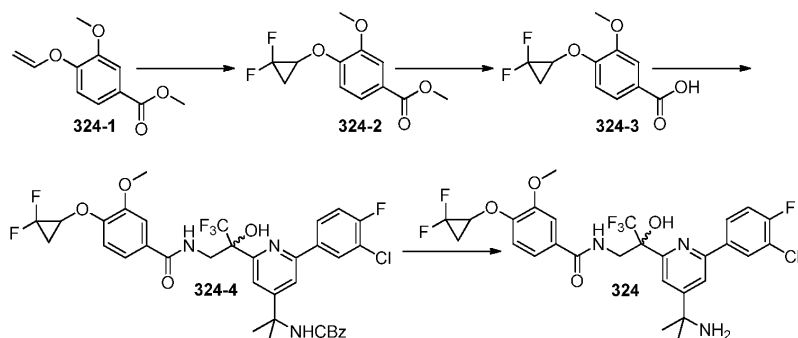
К смеси соединения 323-4 (1,7 г, 6,7 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли трифторид диметиламиносеры (DAST) (3 мл) при  $0^\circ\text{C}$ . Смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 30 мин. Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным водн.  $\text{NaHCO}_3$  при  $0^\circ\text{C}$ , а затем экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали до сухости. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат 15:1), в результате чего получали соединение 323-5 в форме белого твердого вещества (800 мг, 47,1%).

Раствор 323-5 (254 мг, 1,0 ммоль) и водн. гидроксида лития (2 N, 1 мл) в ТГФ (5 мл) перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь нейтрализовали с использованием 2н.  $\text{HCl}$  и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические растворы сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) и упаривали при пониженном давлении, в результате чего получали соединение 323-6 в форме белого твердого вещества (100 мг, 41,6%).

Соединение 323 получали аналогично получению 314.

ЖХ/МС:  $m/z$  614,15  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 152. Получение соединения 324



К перемешиваемой смеси соединения 324-1 (360 мг, 1,73 ммоль) и NaF (7,3 мг, 0,173 ммоль) в толуоле (2 мл) при нагревании с обратным холодильником по каплям добавляли триметилсилил-2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)ацетат в течение 1 ч. Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч, а затем охлаждали до к.т. Смесь концентрировали при пониженном давлении и загружали в колонку с силикагелем, в результате чего получали соединение 324-2.

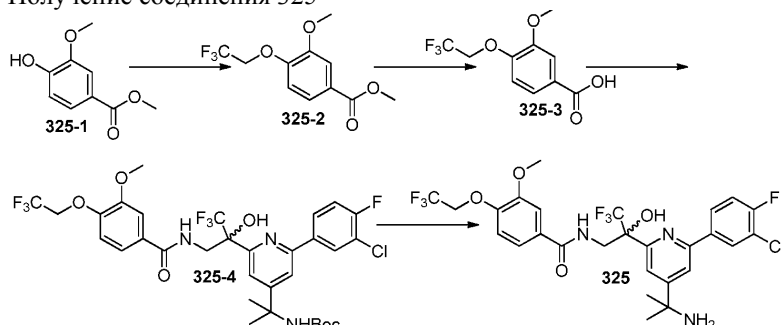
ЖХ/МС:  $m/z$  259,05  $[M+H]^+$ .

К перемешиваемой смеси соединения 324-2 (320 мг, 1,24 ммоль) в смеси ТГФ:вода (1,0 мл:0,2 мл) при к.т. Добавляли водн. LiOH (155 мг, 3,7 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 дней. Смесь разбавляли этилацетатом и подкисляли 10% водным раствором HCl. После этого следовала обычная процедура выделения продукта этилацетатом в водной среде. Неочищенное соединение 324-3 использовали без дальнейшей очистки.

Соединение 324 получали аналогично получению 314.

ЖХ/МС:  $m/z$  618,15  $[M+H]^+$ .

Пример 153. Получение соединения 325



К перемешиваемой смеси соединения 325-1 (0,5 г, 2,75 ммоль) в ДМФ (7 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,35 г, 4,12 ммоль) и 2,2,2-трифторэтил 1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафторбутан-1-сульфонат (837 мг, 2,2 ммоль). Смесь нагревали при 55°C в течение ночи, а затем разбавляли этилацетатом и промывали водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали при помощи колонки с силикагелем, в результате чего получали соединение 325-2 в форме белого твердого вещества.

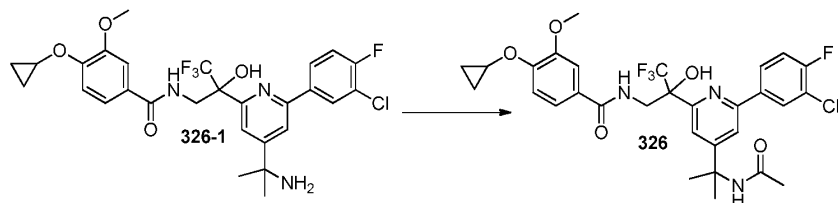
ЖХ/МС:  $m/z$  265,05  $[M+H]^+$ .

К перемешиваемой смеси соединения 325-2 (300 мг, 1,13 ммоль) в смеси ТГФ:вода (1 мл:0,1 мл) добавляли водн. раствор LiOH. Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь разбавляли этилацетатом и подкисляли 1н. водным раствором HCl. Водный слой экстрагировали этилацетатом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение 325-3 использовали без дальнейшей очистки.

Соединение 325 получали аналогично получению 314.

ЖХ/МС:  $m/z$  624,1  $[M+H]^+$ .

Пример 154. Получение соединения 326



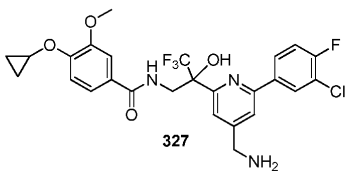
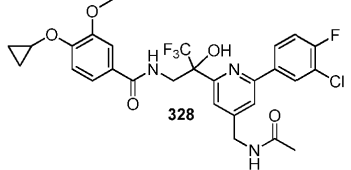
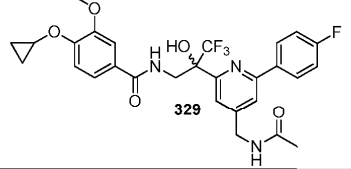
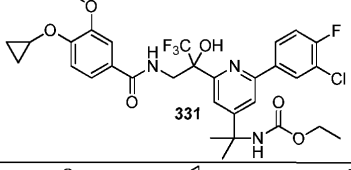
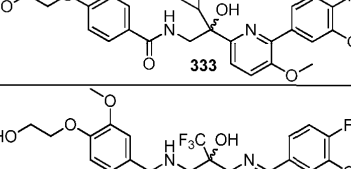
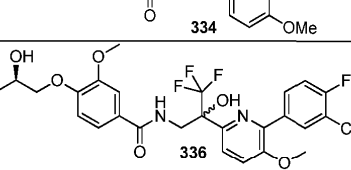
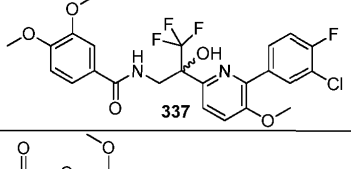
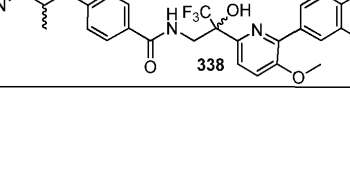

К перемешиваемой смеси уксусной кислоты (5 мг, 0,083 ммоль) в ДМФ (0,2 мл) добавляли NATU (3,1 мг, 0,083) и DIPEA (17 мг, 0,13 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 5 мин. Раствор 326-1 в ДМФ (0,8 мл) добавляли и перемешивали смесь в течение 10 мин. Реакционную смесь нейтрализовали

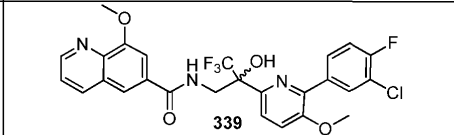
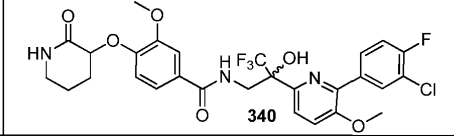
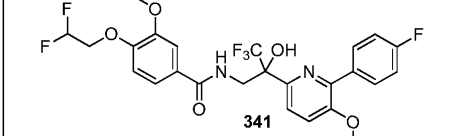
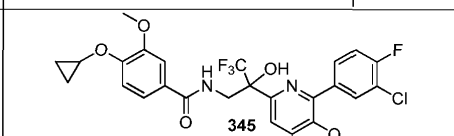
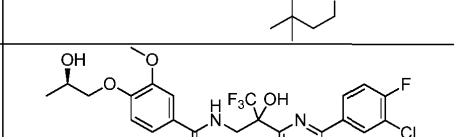
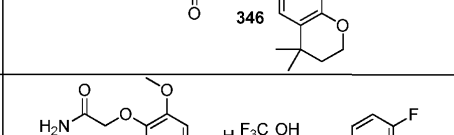
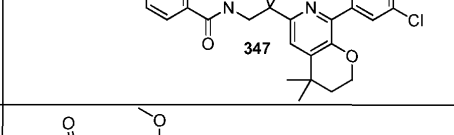
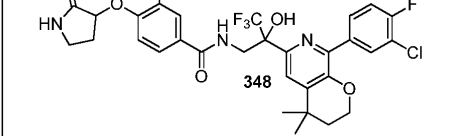
10% водн. раствором  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл). Смесь разбавляли дихлорметаном, после чего следовала обычная процедура извлечения продукта в водной среде с дихлорметаном. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали 326 в форме белого твердого вещества.

ЖХ/МС:  $m/z$  624,15  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

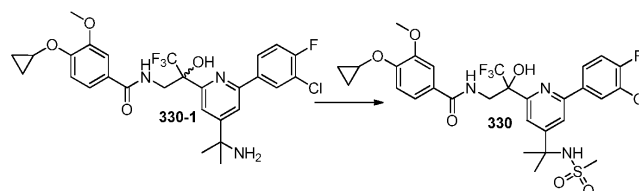
Пример 155. Получение соединений 327-329.

Таблица 5

Пример способа	Структура	ЖХ/МС: $m/z$
Соединение 314		554,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$
Соединение 326		596,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$
Соединение 326		562,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$
Соединение 330		654,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$
Соединение 306		501,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$
Соединение 314		559,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$
Соединение 334		573,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$
Соединение 334		529,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$
Соединение 334		586,05 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Соединение 334		550,05 [M+H] <sup>+</sup>
Соединение 334		612,1 [M+H] <sup>+</sup>
Соединение 334		545,15 [M+H] <sup>+</sup>
Соединение 334		609,10 [M+H] <sup>+</sup>
Соединение 334		627,15 [M+H] <sup>+</sup>
Соединение 334		626,15 [M+H] <sup>+</sup>
Соединение 334		652,2 [M+H] <sup>+</sup>
Соединение 334		598,1 [M+H] <sup>+</sup>

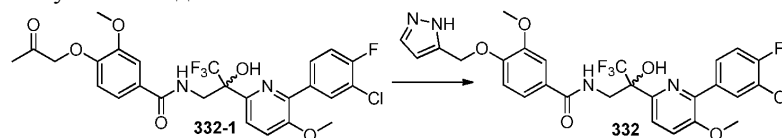
## Пример 156. Получение соединения 330



К перемешиваемой смеси соединения 330-1 (20 мг, 0,034 ммоль) в ДХМ (0,4 мл) добавляли триэтиламин (7 мг, 0,069 ммоль) и MsCl (1 каплю). Смесь перемешивали в течение 20 мин и медленно нагревали до к.т. Смесь разбавляли дихлорметаном и гасили реакцию насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub>. Водный слой экстрагировали дихлорметаном. Органические слои сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 330 в форме белого твердого вещества.

ЖХ/МС: m/z 660,10 [M+H]<sup>+</sup>.

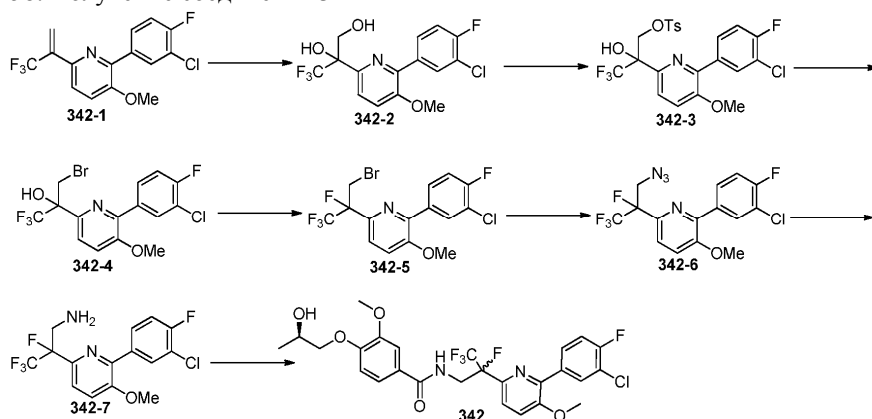
## Пример 157. Получение соединения 332



К перемешиваемой смеси соединения 332-1 (8 мг, 0,014 ммоль) в ДМФ (0,2 мл) добавляли ДМФ DMA (N,N-диметилацетамид 0,2 мл). Смесь перемешивали при 90°C до поглощения исходного материала. Неочищенную смесь концентрировали при пониженном давлении и использовали без дальнейшей очистки. К перемешиваемой смеси неочищенного продукта предыдущего этапа в ДХМ (0,5 мл) при 0°C добавляли гидразин моногидрат (0,1 мл) и HOAc (0,05 мл). Смесь нагревали до к.т., а затем нагревали с обратным холодильником в течение 30 мин. Смесь охлаждали до к.т. и гасили реакцию насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub>. Водный слой экстрагировали дихлорметаном, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 332 в форме белого твердого вещества.

ЖХ/МС: m/z 595,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 158. Получение соединения 342



К перемешиваемой смеси соединения 342-1 (50 мг, 0,15 ммоль) в смеси t-BuOH: вода (3:1, 1,3 мл) при 0°C добавляли N-метилморфолин N-оксид - NMO (26 мг, 0,23 ммоль) и дигидрат осмата калия (5,5 мг, 0,016 ммоль). Смесь нагревали до к.т. в течение ночи, а затем разбавляли дихлорметаном и водой. Водный слой экстрагировали дихлорметаном, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем, в результате чего получали соединение 342-2 в виде коричневатого масла (50 мг, 91% выход).

ЖХ/МС: m/z 366,0 [M+H]<sup>+</sup>.

К перемешиваемой смеси соединения 342-2 (50 мг, 0,136 ммоль) в ДХМ (1 мл) при 0°C добавляли TsCl (52 мг, 0,273 ммоль), триэтаноламин (60 мкл, 0,41 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (DMAP) (2 кристалла). Смесь нагревали до к.т. в течение 1 ч, а затем разбавляли дихлорметаном. Реакцию нейтрализовали насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub>. Водный слой экстрагировали дихлорметаном, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали при помощи колонки с силикагелем, в результате чего получали соединение 342-3 (65 мг, 92% выход).

ЖХ/МС: m/z 520,0 [M+H]<sup>+</sup>.

К перемешиваемой смеси соединения 342-3 (128 мг, 0,246 ммоль) в ацетоне (1 мл) добавляли LiBr (64 мг, 0,74 ммоль). Смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 2 ч и загружали в колонку с силикагелем, в результате чего получали соединение 342-4 в виде бесцветного масла (75 мг, 71% выход).

ЖХ/МС: m/z 427,95 [M+H]<sup>+</sup>.

К перемешиваемой смеси соединения 342-4 в ДХМ (1 мл) при 0°C добавляли трифторид диметиламиносеры (DAST) (58 мг, 0,44 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, а затем нагревали до к.т. в течение 5 мин. Реакционную смесь нейтрализовали холодным водн. раствором NaHCO<sub>3</sub>. Водный слой экстрагировали дихлорметаном, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали при помощи колонки с силикагелем, в результате чего получали соединение 342-5 (56 мг, 74% выход).

ЖХ/МС: m/z 429,95 [M+H]<sup>+</sup>.

К перемешиваемой смеси соединения 342-5 (50 мг, 0,116 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавляли тетрабутиламмония азид (330 мг, 1,2 ммоль) и тетрабутиламмония йодид (5 мг). Смесь перемешивали при 95°C в течение 4 ч. Смесь загружали на колонку с силикагелем и элюировали смесью гексан: EtOAc, в результате чего получали соединение 342-6 в виде бесцветного масла.

ЖХ/МС: m/z 393,0 [M+H]<sup>+</sup>.

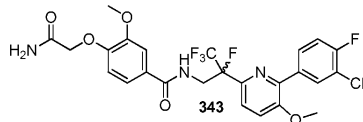
К перемешиваемой смеси соединения 342-6 (25 мг, 0,064 ммоль) в ТГФ:вода (10:1, 1,1 мл) добавляли трифенилфосфин (связанный с полимером, 167 мг, 0,64 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 30 мин, охлаждали до к.т. и фильтровали через пробку из целита. Пробку несколько раз промывали этилацетатом. Смесь концентрировали при пониженном давлении и использовали 342-7 без дальнейшей очистки.

ЖХ/МС: m/z 367,0 [M+H]<sup>+</sup>.

К перемешиваемой смеси (R)-4-(2-гидроксипропокси)-3-метоксибензойной кислоты (18 мг, 0,079 ммоль) в ДМФ (0,5 мл) добавляли НАТУ (36 мг, 0,095 ммоль) и DIPEA (35 мкл, 0,191 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин. добавляли раствор соединения 342-7 в ДМФ (0,5 мл) и перемешивали смесь при 70°C в течение 10 мин. Реакционную смесь нейтрализовали 10% водн. раствором  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл). Смесь разбавляли дихлорметаном, после чего следовала процедура выделения продукта в водной среде с дихлорметаном. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 342 в форме белого твердого вещества.

ЖХ/МС:  $m/z$  575,15  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

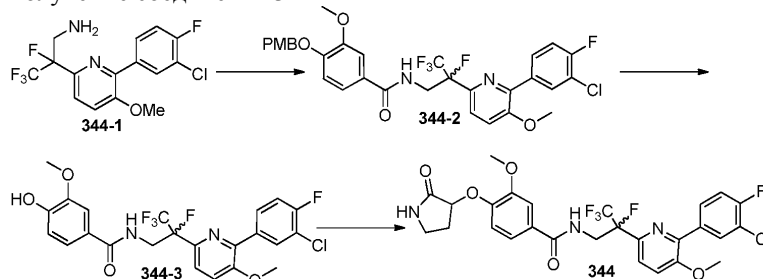
Пример 159. Получение соединения 343



Соединение 343 в соответствии со способом, описанным для 342.

ЖХ/МС:  $m/z$  574,10  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 160. Получение соединения 344



К перемешиваемой смеси 3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензойной кислоты (35 мг, 0,095 ммоль) в ДМФ (0,5 мл) добавляли НАТУ (45 мг, 0,114 ммоль) и DIPEA (35 мкл, 0,19 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин. Добавляли раствор 344-1 в ДМФ (0,5 мл) и перемешивали смесь в течение 10 мин. Реакционную смесь нейтрализовали 10% водн. раствором  $\text{NaHCO}_3$  (5 мл). Смесь разбавляли дихлорметаном, после чего следовала обычная процедура выделения продукта в водной среде с дихлорметаном. Неочищенный продукт очищали при помощи колонки с силикагелем, в результате чего получали соединение 344-2 в виде бесцветного масла.

ЖХ/МС:  $m/z$  637,15  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

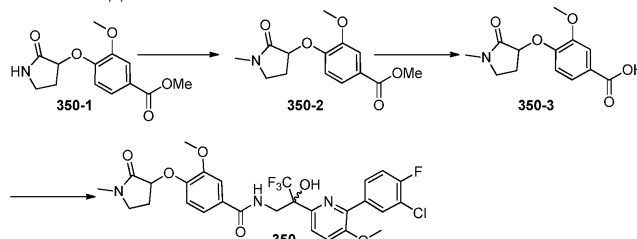
К перемешиваемой смеси соединения 344-2 в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУК (0,4 мл). Смесь перемешивали при к.т. до поглощения 344-2. Реакционную смесь нейтрализовали холодным насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Водный слой экстрагировали дихлорметаном, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали при помощи колонки с силикагелем, в результате чего получали соединение 344-3 в виде бесцветного масла.

ЖХ/МС:  $m/z$  517,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

К перемешиваемой смеси соединения 344-3 (30 мг, 0,058 ммоль) в ДХМ добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (47 мг, 0,145 ммоль) и 3-бромпирролидин-2-он (11,4 мг, 0,07 ммоль). Смесь нагревали под действием микроволнового излучения при 70°C в течение 1 ч. Смесь фильтровали через пробку из целита и промывали несколько раз дихлорметаном. Смесь концентрировали при пониженном давлении, а затем очищали методом ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 344 в форме белого твердого вещества.

ЖХ/МС:  $m/z$  600,15  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 161. Получение соединения 350



К перемешиваемой смеси соединения 350-1 (57 мг, 0,21 ммоль) в ТГФ (1 мл) при 0°C добавляли  $\text{NaNH}$  (17 мг, 0,43 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин, после чего добавляли йодометил (61 мг, 0,43 ммоль). Смесь нагревали до к.т., а затем разбавляли этилацетатом. Реакционную смесь нейтрализовали насыщ. раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Водный слой экстрагировали этилацетатом, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали при помощи колонки с силикагелем, в результате чего получали соединение 350-2.

ЖХ/МС:  $m/z$  280,05  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



Раствор *i*-PrMgCl (2,75 мл, 3,84 ммоль) в ТГФ добавляли по каплям к перемешиваемой смеси соединения 354-1 (1 г, 3,66 ммоль) при  $-45^{\circ}\text{C}$  в течение 5 мин. Смесь перемешивали в течение 1 ч, а затем добавляли циклобутанон (256 мг, 3,66 ммоль) в ТГФ (1 мл). Смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение ночи. Смесь разбавляли этилацетатом и гасили реакцию насыщ. раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Водный слой экстрагировали этилацетатом, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали при помощи колонки с силикагелем, в результате чего получали соединение 354-2 в виде бесцветного масла.

ЖХ/МС:  $m/z$  218  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

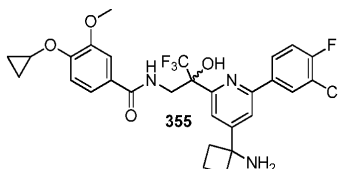
К перемешиваемой смеси соединения 354-2 (0,4 г, 1,83) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (4 мл) при  $0^{\circ}\text{C}$  добавляли по каплям  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (конц.) (490 мкл, 9,2 ммоль) в течение 5 мин. Смесь нагревали до к.т. в течение 1 ч, а затем нагревали до  $80^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин. Смесь охлаждали до к.т., а затем разбавляли этилацетатом. Реакционную смесь нейтрализовали насыщ. раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Водный слой экстрагировали этилацетатом, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали при помощи колонки с силикагелем, в результате чего получали соединение 354-3 в форме белого твердого вещества.

ЖХ/МС:  $m/z$  258,95  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Этапы 3-6 осуществляли аналогично получению соединения 314 с получением соединения 354.

ЖХ/МС:  $m/z$  636,15  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

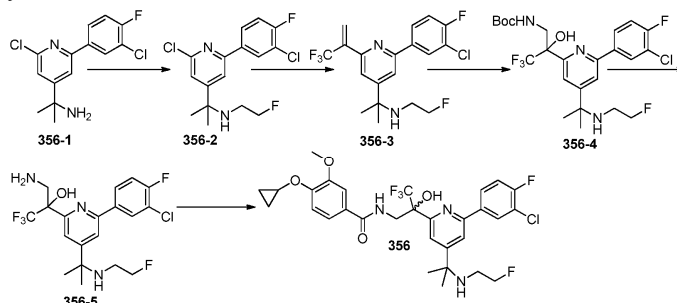
Пример 166. Получение соединения 355



К перемешиваемой смеси соединения 354 (16 мг, 0,025 ммоль) в 4н.  $\text{HCl}$  в диоксане (2 мл) добавляли 6н. водный раствор  $\text{HCl}$ . Смесь нагревали под действием микроволнового излучения при  $120^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч. Смесь охлаждали до к.т., разбавляли дихлорметаном и нейтрализовали холодным насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Водный слой экстрагировали дихлорметаном, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 355 в форме белого твердого вещества.

ЖХ/МС:  $m/z$  594,10  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 167. Получение соединения 356



К перемешиваемой смеси соединения 356-1 (0,3 г, 1 ммоль) в ДМФ при к.т. добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (488 мг, 1,5 ммоль),  $\text{NaI}$  (15 мг) и 1-бром-2-фторэтан (127 мг, 1 ммоль). Смесь нагревали до  $45^{\circ}\text{C}$  в течение ночи. Смесь разбавляли этилацетатом и нейтрализовали водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали при помощи колонки с силикагелем, в результате чего получали 356-2.

ЖХ/МС:  $m/z$  345,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Соединение 356 получали в 4 этапа с использованием способов, аналогичным процедуре получения 314.

ЖХ/МС:  $m/z$  628,15  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 168. Получение соединений 357-361 и 363.

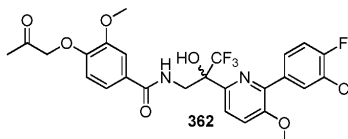
Таблица 6

Пример способа	Структура	ЖХ/МС: $m/z$
Соединение 327		572,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$



Соединение 334		591,10 [M+H] <sup>+</sup>
Соединение 306		501,10 [M+H] <sup>+</sup>
Соединение 352		568,15 [M+H] <sup>+</sup>
Соединение 327		520,15 [M+H] <sup>+</sup>
Соединение 383		553,10 [M+H] <sup>+</sup>

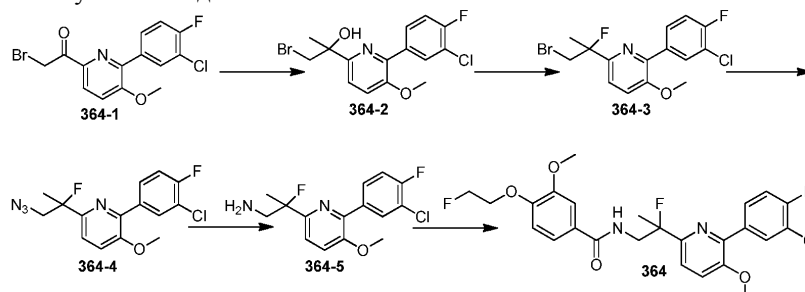
Пример 169. Получение соединения 362



К перемешиваемой смеси соединения 336 (20 мг, 0,035 ммоль) в ДХМ (1 мл) при к.т. добавляли периодиан Десса-Мартина (150 мг, 0,175 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, а затем нейтрализовали 5% NaHSO<sub>3</sub> и насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub>. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Органические слои сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали путем ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 362 в форме белого твердого вещества.

ЖХ/МС: m/z 571,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 170. Получение соединения 364



Метилмагния бромид (1,4 М в ТГФ, 0,50 мл, 0,68 ммоль) добавляли к раствору бромкетона (0,163 г, 0,45 ммоль) в ТГФ (2 мл) при 0°C. Через 30 мин Реакционную смесь нейтрализовали при помощи NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан), в результате чего получали соединение 364-2 (0,115 г, 68%).

ЖХ/МС: m/z 375,95 [M+H]<sup>+</sup>.

К раствору соединения 364-2 (0,115 г, 0,31 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 мл) при 0°C добавляли трифторид диметиламиносеры (DAST) (81 мкл, 0,61 ммоль). Раствор перемешивали в течение 1 ч. Смесь разбавляли

насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан), в результате чего получали соединение 364-3 (0,071 г, 61%).

ЖХ/МС:  $m/z$  377,95  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

К раствору соединения 364-3 (0,071 г, 0,19 ммоль) в ДМФ (1 мл) добавляли тетрабутиламмония азид (0,7 г, 0,94 ммоль). Раствор перемешивали в течение 3 ч при  $90^\circ\text{C}$ , а затем разбавляли этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан), в результате чего получили соединение 364-4 (0,054 г, 84%).

ЖХ/МС:  $m/z$  339,05  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

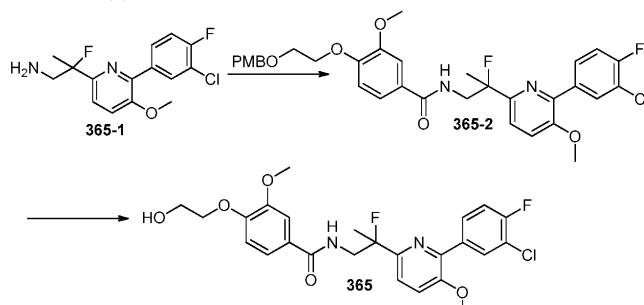
К раствору соединения 364-4 (0,054 г, 0,16 ммоль) в ТГФ (1 мл) и воде (1 капля) добавляли трифенилфосфин на полимерном носителе (0,5 г, 1,5 ммоль). Раствор перемешивали в течение 2 ч при  $60^\circ\text{C}$ . Смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали, чтобы удалить смолу. Органическую фазу промывали соевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением неочищенного соединения 364-5 (0,032 г, 63%), которое использовали без дальнейшей очистки.

ЖХ/МС:  $m/z$  313,00  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Диизопропилэтиламин (52 мкл, 0,31 ммоль) добавляли к раствору соединения 4-(2-фторэтоксид)-3-метоксибензойной кислоты (33 мг, 0,15 ммоль), соединения 364-5 (32 мг, 0,10 ммоль) и НВТУ (62 мг, 0,16 ммоль) в ДМФ (1 мл). Раствор перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали 1н.  $\text{HCl}$ , насыщ.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  и соевым раствором, сушили над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 364 (10,4 мг, 20%).

ЖХ/МС:  $m/z$  509,05  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 171. Получение соединения 365



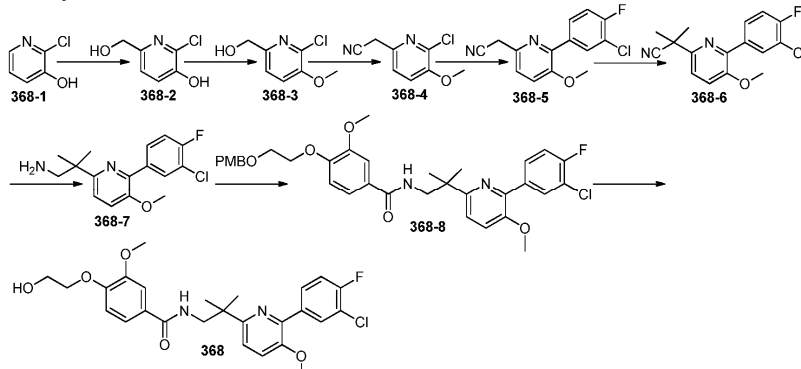
Диизопропилэтиламин (0,13 мл, 0,75 ммоль) добавляли к раствору 3-метокси-4-(2-((4-метоксибензил)окси)этоксид)бензойной кислоты (33 мг, 0,15 ммоль), соединения 365-1 (78 мг, 0,25 ммоль) и НАТУ (0,15 г, 0,40 ммоль) в ДМФ (1 мл). Раствор перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали 1н.  $\text{HCl}$ , насыщ.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  и соевым раствором, сушили над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан), в результате чего получали соединение 365-2.

ЖХ/МС:  $m/z$  627,20  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Соединение 365-2 освобождали от защиты при помощи ТФУК (0,25 мл) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,0 мл) при к.т. в течение 8 мин. Реакционную смесь гасили холодным  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали дихлорметаном. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 365 (10,4 мг, 8%).

ЖХ/МС:  $m/z$  507,01  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 172. Получение соединения 368



Соединение 368-1 (5,0 г, 39 ммоль) и твердый  $\text{NaHCO}_3$  (5,0 г, 60 ммоль) суспендировали в воде (40 мл) и нагревали до  $90^\circ\text{C}$ . Добавляли порциями формальдегид (10 мл) в течение 8 ч и нагревали реак-

ционную смесь при 90°C в течение ночи. Смесь охлаждали до 0°C и подкисляли до 1 бн. раствором HCl. Раствор перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и экстрагировали фильтрат этилацетатом с получением соединения 368-2 (4,9 г, 79%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,21 (d, J=4,6 Гц, 1H), 7,20 (d, J=4,6 Гц, 1H), 4,4 (s, 2H).

Йодометан (4,5 мл, 72 ммоль) добавляли к раствору соединения 368-2 (7,7 г, 48 ммоль) и карбоната калия (13 г, 144 ммоль) в ДМФ (60 мл). Смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли этилацетатом, промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан), в результате чего получали соединение 368-3 (2,57 г, 31%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,20 (s, 2H), 4,6 (d, J=6,0, 2H).

Метансульфонилхлорид (1,4 мл, 0,18 ммоль) добавляли к раствору соединения 368-3 (2,57 г, 15 ммоль) и диизопропилэтиламина (3,9 мл, 22 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 мл) при 0°C. Через 30 мин смесь разбавляли дихлорметаном, промывали 1н. HCl и солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток растворяли в ДМФ (10 мл) и обрабатывали цианидом натрия (2,2 г, 44 ммоль) при 80°C в течение 3 ч. Смесь разбавляли этилацетатом, и промывали органическую фазу водой и солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан), в результате чего получали соединение 368-4 (1,13 г, 41%).

ЖХ/МС: m/z 183,03 [M+H]<sup>+</sup>.

Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,45 г, 0,61 ммоль) добавляли к раствору соединения 368-4 (0,56 г, 3,1 ммоль), 3-хлор-4-фторфенилбороновой кислоты (0,80 г, 4,6 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (10 мл) и 1 М K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 мл). Реакционный сосуд нагревали под действием микроволнового излучения в течение 3 ч при 120°C. Смесь разбавляли этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан), в результате чего получали соединение 368-5 (0,70 г, 81%).

ЖХ/МС: m/z 277,05 [M+H]<sup>+</sup>.

Гидрид натрия (76 мг, 1,9 ммоль) добавляли к раствору соединения 368-5 (0,21 г, 0,76 ммоль) в ДМФ (1 мл). Через 5 мин добавляли йодометан (0,14 мл, 2,3 ммоль) и перемешивали смесь в течение 30 мин. Реакционную смесь нейтрализовали NH<sub>4</sub>Cl, разбавляли этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан), в результате чего получали соединение 368-6 (0,19 г, 81%).

ЖХ/МС: m/z 305,00 [M+H]<sup>+</sup>.

Алюмогидрид лития (1,8 мл, 1 М в ТГФ, 1,8 ммоль) добавляли к раствору соединения 368-6 (0,19 г, 0,61 ммоль) в ТГФ (5 мл) и перемешивали смесь при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь нейтрализовали путем добавления твердого декагидрата сульфата натрия и перемешивали в течение 10 мин. Твердые вещества фильтровали и концентрировали фильтрат, в результате чего получали соединение 368-7 (0,16 г, 85%).

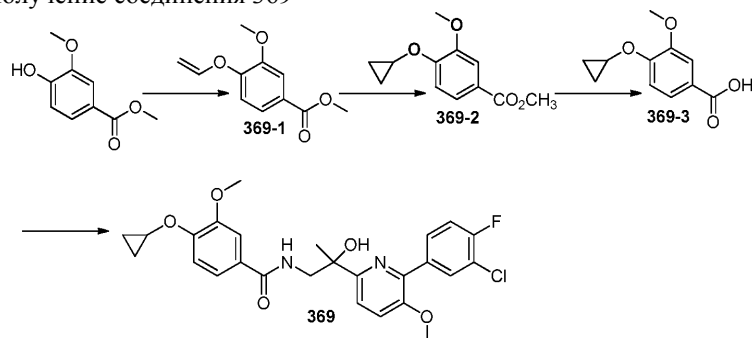
ЖХ/МС: m/z 309,05 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединения 368-8 и 368 получали аналогично соединению 365.

Соединение 368-8: ЖХ/МС: m/z 624,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединение 368: ЖХ/МС: m/z 503,15 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 173. Получение соединения 369



Метилваллинат (0,25 г, 1,4 ммоль) и винилацетат (0,25 мл, 2,7 ммоль) добавляли к [IrCl(cod)]<sub>2</sub> (9 мг, 0,014) и карбонату натрия (52 мг, 0,49 ммоль) в толуоле (1 мл). Смесь продували аргоном и перемешивали при 110°C в течение 1,5 ч, а затем разбавляли этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан), в результате чего получали соединение 369-1 (0,159 г, 55%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,61 (dd, J=1,6, 8,0 Гц, 1H), 7,0 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,63 (dd, J=6,0, 14 Гц, 1H), 4,87 (dd, J=2,4, 14 Гц, 1H), 4,55 (dd, J=2,0, 6,0 Гц, 1H), 2,92 (s, 2H), 3,91 (s, 3H).

Диэтилцинк (9 мл, 9,0 ммоль) добавляли по каплям к раствору соединения 369-1 (0,234 г,

1,1 ммоль) и дийодоэтана (0,72 мл, 9,0 ммоль) в дихлорэтано (3 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, а затем разбавляли этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан), в результате чего получали соединение 369-2 (0,121 г, 55%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,61 (dd, J=1,6, 8,0 Гц, 1H), 7,0 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,63 (dd, J=6,0, 14 Гц, 1H), 4,87 (dd, J=2,4, 14 Гц, 1H), 4,55 (dd, J=2,0, 6,0 Гц, 1H), 3,92 (s, 3H).

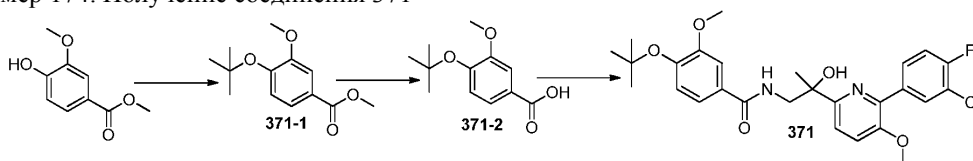
2н. гидроксид натрия (1 мл) добавляли к раствору соединения 369-2 (58 мг) в метаноле (3 мл) и перемешивали смесь при к.т. в течение ночи. Смесь подкисляли 1н. HCl и экстрагировали этилацетатом, в результате чего получали соединение 369-3 (50 мг, 86%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,78 (d, J=1,95 Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,30 (d, J=1,95 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,80-3,83 (m, 1H), 0,85-0,89 (m, 4H).

Соединение 369 получали аналогично соединению 364.

ЖХ/МС: m/z 501,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 174. Получение соединения 371



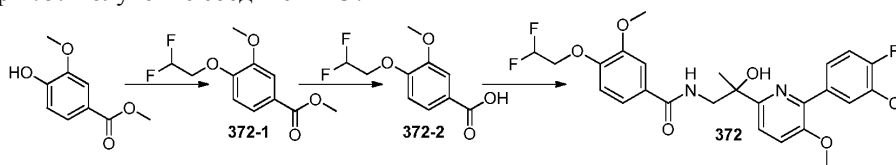
Изобутилен (10 мл, 105 ммоль) добавляли к раствору метилваллината (1 г, 5,5 ммоль) и H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (3 капли) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 мл) в запечатанном сосуде при -40°C. Смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение 2-3 дней. Смесь разбавляли этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан), в результате чего получали соединение 371-2 (0,161 г, 12%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,71 (d, J=6,26 Гц, 1H), 7,63 (d, J=1,96 Гц, 1H), 7,09 (d, J=8,26 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 1,41 (s, 9H).

Соединение 371 получали аналогично соединению 364.

ЖХ/МС: m/z 517,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 175. Получение соединения 372



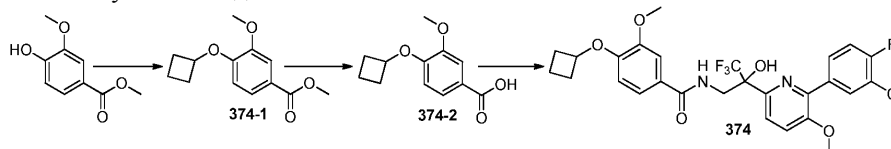
Фторид калия (0,10 г, 1,7 ммоль) и метилваллинат (0,31 г, 1,7 ммоль) смешивали в метаноле (5 мл) в течение 15 мин. Смесь концентрировали, упаривали с диэтиловым эфиром (2×). Остаток растворяли в ДМСО (2,0 мл) и добавляли к дифторйодоэтано (0,36 г, 1,9 ммоль) в сосуде. Сосуд продували аргоном, запечатывали и нагревали при 120°C в течение ночи. Смесь разбавляли этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан), в результате чего получали соединение 372-1 (0,060 г, 14%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,66 (dd, J=1,95, 8,41 Гц, 1H), 7,59 (d, J=1,95 Гц, 1H), 6,92 (d, J=8,41 Гц, 1H), 6,00-6,30 (m, 1H), 4,24-4,31 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,91 (s, 3H).

Соединение 372 получали аналогично 364.

ЖХ/МС: m/z 525,10 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 176. Получение соединения 374



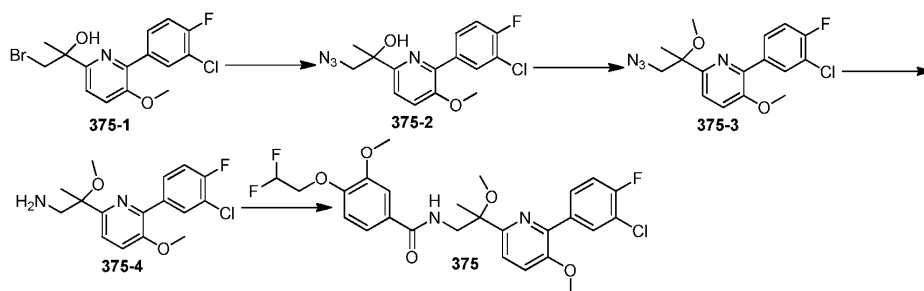
Йодид натрия (1 мг) добавляли к раствору метилваллината (0,26 г, 1,4 ммоль), бромциклобутана (0,40 мл, 4,3 ммоль), карбоната калия (0,98 г, 4,3 ммоль) в N-метил-2-пирролидоне (NMP) (1,5 мл). Смесь нагревали под действием микроволнового излучения при 180°C в течение 1,5 ч, а затем разбавляли этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан), в результате чего получали соединение 374-1 (0,18 г, 54%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,3 (d, J=8,41 Гц, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,74 (d, J=8,41 Гц, 1H), 4,4-4,7 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,89 (s, 3H).

Соединение 372-2 гидролизуют аналогично 369, соединение 372 получали аналогично 364.

ЖХ/МС:  $m/z$  568,9  $[M+H]^+$ .

Пример 177. Получение соединения 375



Тетрабутиламмония азид (0,33 г, 0,57 ммоль) добавляли к соединению 375-1 (60 мг, 0,16 ммоль) в ДМФ (1 мл) и нагревали смесь при 80°C в течение 5 ч. Смесь разбавляли этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан), в результате чего получали соединение 375-2 (0,052 г, 96%).

ЖХ/МС:  $m/z$  337,05  $[M+H]^+$ .

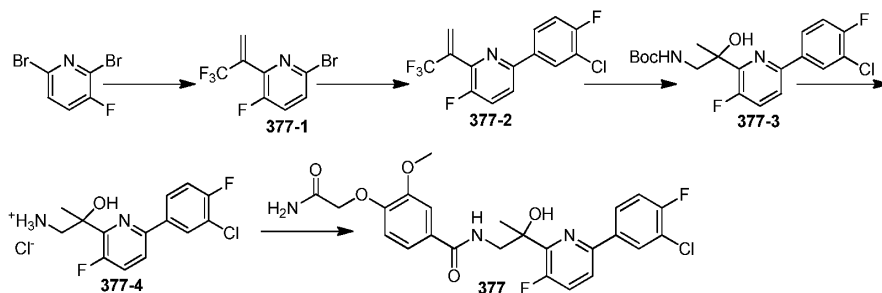
$\text{NaN}$  (12 мг, 0,31 ммоль) добавляли к соединению 375-2 (52 мг, 0,15 ммоль) в ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 15 мин. добавляли йодометан (30 мкл, 0,46 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 2 ч. Смесь разбавляли этилацетатом, промывали органическую фазу водой и соевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан), в результате чего получали соединение 375-3 (0,052 г, 98%).

ЖХ/МС:  $m/z$  351,05  $[M+H]^+$ .

Соединение 375 получали аналогично соединению 364.

ЖХ/МС:  $m/z$  539,15  $[M+H]^+$ .

Пример 178. Получение соединения 377



$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (20 мг, 0,02 ммоль) добавляли к раствору 2,6-дихлор-3-фторпиридина (0,20 г, 0,78 ммоль) и 1-(трифторметил)винилбороновой кислоты гексиленгликолевого эфира (0,18 г, 0,86 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0,5 мл) и 1 М  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,25 мл). Смесь нагревали под действием микроволнового излучения в течение 1 ч при 110°C. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, органическую фазу промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан), в результате чего получали соединение 377-1 (0,10 г, 47%).

ЖХ/МС:  $m/z$  271,90  $[M+H]^+$ .

$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (75 мг, 0,091 ммоль) добавляли к соединению 377-1 (0,493 г, 1,8 ммоль) и 3-хлор-4-фторфенилбороновой кислоте (0,38 г, 2,7 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (2 мл) и 1 М  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,5 мл). Смесь нагревали под действием микроволнового излучения при 110°C в течение 30 мин. Смесь нагревали под действием микроволнового излучения в течение 1 ч при 110°C. Смесь разбавляли этилацетатом, органическую фазу промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан), в результате чего получали соединение 377-2 (0,286 г, 33%).

ЖХ/МС:  $m/z$  319,95  $[M+H]^+$ .

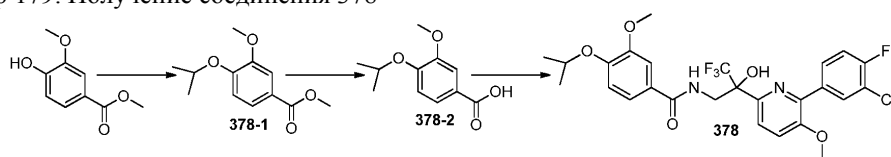
Осмаг калия (50 мг, 0,13 ммоль) добавляли к суспензии соединения 377-2 (0,286 г, 0,89 ммоль) и трет-бутил(тозилокси)карбамата (0,36 г, 1,3 ммоль) в т-бутаноле (2 мл) и воде (0,6 мл) и перемешивали смесь в течение ночи при к.т. Неочищенный продукт выливали без дополнительной обработки на колонку с силикагелем и хроматографировали (этилацетат:гексан), в результате чего получали соединение 377-3. (0,162 г, 40%).

ЖХ/МС:  $m/z$  398,83  $[M+H]^+$ .

4н.  $\text{HCl}$  в диоксане (2 мл) добавляли к соединению 377-3 (0,16 г) и перемешивали смесь при к.т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали, в результате чего получали соединение 377-4, которое использовали без дальнейшей очистки. Соединение 377 получали аналогично соединению 364.

ЖХ/МС:  $m/z$  506,20  $[M+H]^+$ .

Пример 179. Получение соединения 378



NaH (0,13 г, 3,1 ммоль) добавляли к раствору метилваллината (0,44 г, 2,4 ммоль) и 2-йодопропана (1,2 мл, 12 ммоль) в ДМФ (3,0 мл) и нагревали смесь при 65°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли этилацетатом, органическую фазу промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан), в результате чего получали соединение 378-1 (0,50 г, 93%).

$^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,65 (dd,  $J=1,95$ , 8,6 Гц, 1H), 7,55 (d,  $J=1,96$  Гц, 1H), 6,90 (d,  $J=8,6$  Гц, 1H), 4,61-4,66 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,39 (s, 3H).

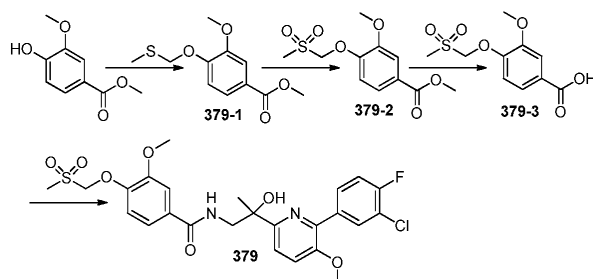
Соединение 378-1 гидролизовали аналогично соединению 369, в результате чего получали 378-2.

$^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,74 (dd,  $J=1,95$ , 8,6 Гц, 1H), 7,60 (d,  $J=1,96$  Гц, 1H), 6,92 (d,  $J=8,6$  Гц, 1H), 4,65-4,68 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,39 (s, 3H).

Соединение 378 получали аналогично 364.

ЖХ/МС:  $m/z$  557,10  $[M+H]^+$ .

Пример 180. Получение соединения 379



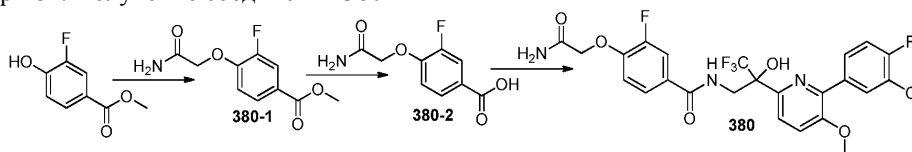
NaH (0,13 г, 3,1 ммоль) добавляли к раствору метилваллината (0,44 г, 2,4 ммоль) и хлорметилметилсульфида (0,24 мл, 2,8 ммоль) в ДМФ (3,0 мл) и перемешивали смесь в течение 1 ч. Смесь разбавляли этилацетатом, органическую фазу промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан), в результате чего получали соединение 379-1 (0,57 г, 92%).

МСРВА (0,9 г, 5,2 ммоль) добавляли к соединению 379-1 (0,576 г, 2,4 ммоль) в  $CH_2Cl_2$  (3 мл) и перемешивали смесь при к.т. в течение 1 ч. Смесь промывали  $Na_2CO_3$ , сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан), в результате чего получали соединение 379-2 (0,40 г, 70%).

Соединение 379-2 гидролизовали аналогично соединению 369, в результате чего получали соединение 379-3. Соединение 379 получали аналогично 364.

ЖХ/МС:  $m/z$  553,10  $[M+H]^+$ .

Пример 181. Получение соединения 380



2-Бромацетамид (0,46 г, 3,4 ммоль) добавляли к метил-3-фтор-4-гидроксибензоату (0,29 г, 1,7 ммоль) и карбонату калия (0,70 г, 5,0 ммоль) в ДМФ (1 мл) и нагревали смесь до 65°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли этилацетатом, органическую фазу промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и концентрировали. Соединение 380-1 кристаллизовали из этилацетата и собирали фильтрацией (0,27 г, 71%).

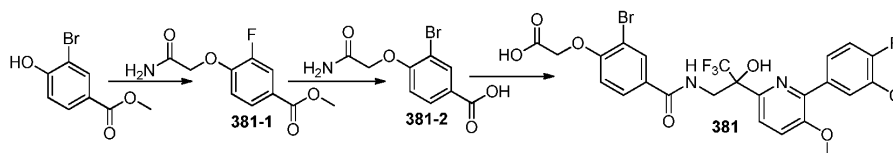
$^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  7,67-7,42 (m, 2H), 7,50 (br. s, 1H), 7,38 (br. s, 1H), 7,11 (t,  $J=8,62$  Гц, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,79 (s, 3H).

Соединение 380-1 гидролизовали аналогично соединению 369, в результате чего получали соединение 380-2.

$^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  7,63-7,69 (m, 2H), 7,49 (br. s, 1H), 7,38 (br. s, 1H), 7,08-7,11 (m, 1H), 4,61 (s, 2H). Соединение 380 получали аналогично 364.

ЖХ/МС:  $m/z$  560,05  $[M+H]^+$ .

Пример 182. Получение соединения 381



2-Бромиацетамид (0,46 г, 3,4 ммоль) добавляли к метил-3-бром-4-гидроксибензоату (0,46 г, 1,7 ммоль) и карбонату калия (0,70 г, 5,0 ммоль) в ДМФ (1 мл) и нагревали смесь до 65°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли этилацетатом, органическую фазу промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан), в результате чего получали соединение 381-1 (0,091 г, 24%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  7,95 (d,  $J=2,34$  Гц, 1H), 7,90 (dd,  $J=2,34, 8,61$  Гц, 1H), 7,45 (br. s, 1H), 7,34 (br. s, 1H), 7,06 (d,  $J=8,61$  Гц, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,78 (s, 3H).

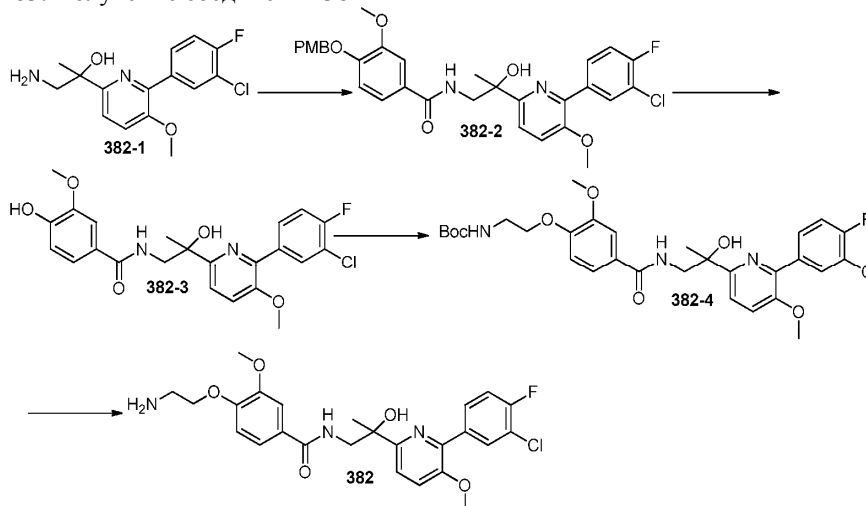
Соединение 381-1 гидролизовали аналогично 369-2, в результате чего получали соединение 381-2.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,12 (d,  $J=2,34$  Гц, 1H), 7,87 (dd,  $J=2,35, 6,0$  Гц, 1H), 7,15 (d,  $J=6,0$  Гц, 1H), 4,87 (s, 2H).

Соединение 381 получали аналогично 364.

ЖХ/МС:  $m/z$  621,76  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 183. Получение соединения 382



Диизопропилэтиламин (0,15 мл, 0,84 ммоль) добавляли к раствору соединения 382-1 (0,10 г, 0,34 ммоль), 3-метокси-4-(2-((метосибензил)окси)этокси)бензойной кислоты (0,15 г, 0,51 ммоль) и (0,25 г, 0,67 ммоль) в ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь разбавляли этилацетатом, органическую фазу промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан), в результате чего получали соединение 382-2 (0,15 г, 76%).

ЖХ/МС:  $m/z$  581,15  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Соединение 382-2 освобождали от защиты аналогично соединению 368, в результате чего получали соединение 382-3.

ЖХ/МС:  $m/z$  461,10  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

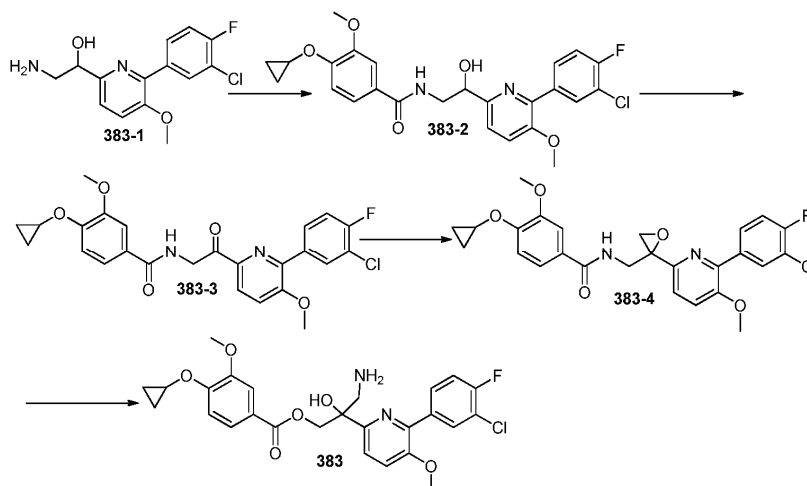
Карбонат цезия (0,11 г, 0,33 ммоль) добавляли к раствору соединения 382-3 (0,050 г, 0,11 ммоль) и 2-(Вос-амино)этилбромид (0,048 г, 0,22 ммоль) в ДМФ (1 мл). Смесь нагревали под действием микроволнового излучения при 70°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли этилацетатом, органическую фазу промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан), в результате чего получали соединение 382-4 (39 мг, 60%).

ЖХ/МС:  $m/z$  604,20  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Хлороводородную кислоту в диоксане (1,5 мл, 4н.) добавляли к соединению 382-4 (39 мг, 0,077 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 382 (8 мг, 25%).

ЖХ/МС:  $m/z$  503,95  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 184. Получение соединения 383



Соединение 383-1 получали аналогично соединению 364 с получением 383-2.

ЖХ/МС:  $m/z$  487,10  $[M+H]^+$ .

Перйодинан Десса-Мартина (0,58 г, 1,4 ммоль) добавляли к соединению 383-2 (0,337 г, 0,69 ммоль) в  $CH_2Cl_2$  (10 мл) и перемешивали смесь при к.т. в течение 1 ч. Смесь разбавляли дихлорметаном, промывали  $Na_2CO_3$  и соевым раствором, сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан) с получением соединения 383-3 (0,144 г, 43%).

ЖХ/МС:  $m/z$  485,10  $[M+H]^+$ .

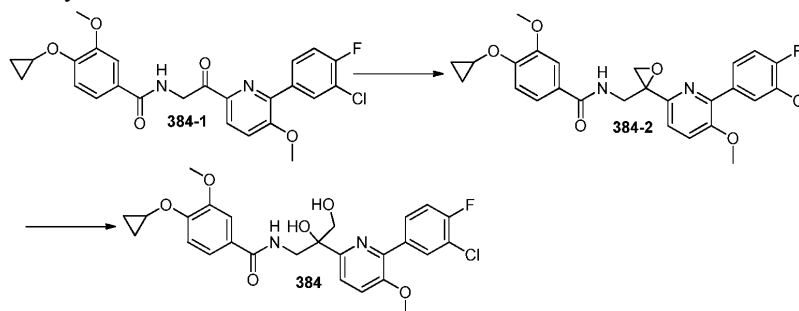
Трет-бутоксид калия (40 мг, 0,36 ммоль) добавляли к триметилсульфония йодиду (65 мг, 0,30 ммоль) в ДМСО (1 мл) и перемешивали смесь при к.т. в течение 30 мин. Добавляли соединение 383-3 (0,144 г, 0,30 ммоль) в ДМСО (0,5 мл) и перемешивали смесь в течение 1 ч. Смесь разбавляли этилацетатом, органическую фазу промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан), в результате чего получали соединение 383-4 (0,050 г, 33%).

ЖХ/МС:  $m/z$  499,15  $[M+H]^+$ .

Соединение 383-4 (0,050 г, 0,10 ммоль) растворяли в 6 н. HCl (1 мл) и MeOH (1 мл) и нагревали при 60°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали и очищали неочищенный продукт обращенно-фазовой ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 383 (14 мг, 28%).

ЖХ/МС:  $m/z$  517,10  $[M+H]^+$ .

Пример 185. Получение соединения 384



трет-Бутоксид калия (81 мг, 0,72 ммоль) добавляли к триметилсульфония йодиду (0,13 г, 0,60 ммоль) в ДМСО (1 мл) и перемешивали смесь при к.т. в течение 30 мин. Добавляли соединение 384-1 (0,329 г, 0,60 ммоль) в ДМСО (0,5 мл) и перемешивали смесь в течение 1 ч. Смесь разбавляли этилацетатом, органическую фазу промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан), в результате чего получали соединение 384-2 (0,11 г, 37%).

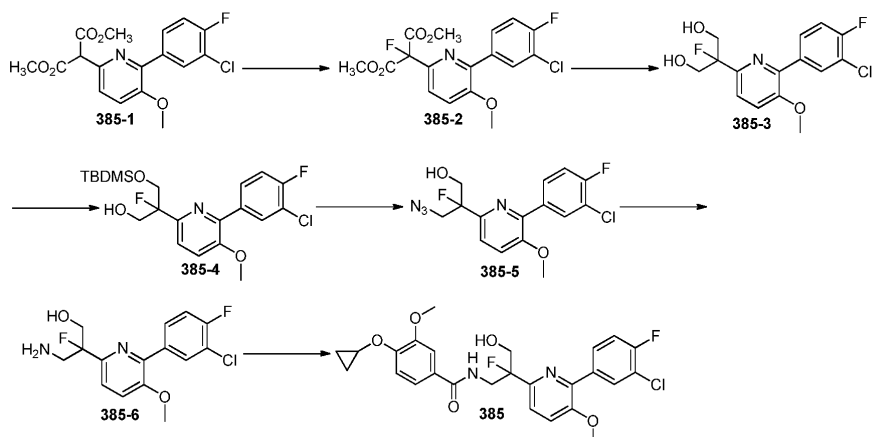
ЖХ/МС:  $m/z$  499,15  $[M+H]^+$ .

Соединение 384-2 (0,11 г, 0,22 ммоль) растворяли в 6н. HCl (1 мл) и MeOH (1 мл) и нагревали при 60°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали и обрабатывали 2н. NaOH (2 мл) в MeOH (2 мл) в течение 2 ч. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 384 (17 мг, 5%).

ЖХ/МС:  $m/z$  517,10  $[M+H]^+$ .

Пример 186. Получение соединения 385





Диизопропиламид лития (LDA) (2 M: в ТГФ, 1,4 мл, 2,8 ммоль) добавляли по каплям к раствору соединения 385-1 (0,93 г, 2,5 ммоль) в ТГФ (10 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  и перемешивали смесь при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 15 мин. Добавляли N-фторбензолсульфонимид (1,2 г, 3,8 ммоль) и перемешивали смесь в течение 3 ч. Смесь нагревали до к.т. и нейтрализовали реакционную смесь 1н. соляной кислотой. Смесь экстрагировали этилацетатом и промывали органические экстракты солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан), в результате чего получали соединение 385-2 (0,57 г, 59%).

ЖХ/МС:  $m/z$  386,10  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Борогидрид натрия (0,12 г, 3,1 ммоль) добавляли к раствору соединения 385-2 (0,14 г, 0,36 ммоль) в EtOH. Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь нейтрализовали 1н. HCl и экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан), в результате чего получали соединение 385-3 (0,040 г, 33%).

ЖХ/МС:  $m/z$  330,00  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Соединение 385-3 (25 мг, 0,076 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляли к NaH (3,0 мг, 0,076 ммоль) в ТГФ (0,5 мл) и перемешивали реакционный раствор в течение 30 мин. TBDMSCl (11 мг, 0,076 ммоль) добавляли и перемешивали смесь при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь нейтрализовали 1н. HCl и экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан), в результате чего получали соединение 385-4 (0,014 г, 41%).

ЖХ/МС:  $m/z$  444,10  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (45 мкл, 0,27 ммоль) добавляли к раствору соединения 385-4 (60 мг, 0,14 ммоль) и 2,6-лутидина (47 мкл, 0,40 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Смесь нагревали до к.т. Реакционную смесь нейтрализовали 1н. соляной кислотой и экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный трифлат сразу растворяли в N-метил-2-пирролидоне (0,5 мл), добавляли тетрабутиламмония азид (0,39 г, 1,4 ммоль) и нагревали смесь при  $65^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч. Смесь разбавляли этилацетатом, органические экстракты промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан), в результате чего получали соединение 385-5 (0,057 г, 114%).

ЖХ/МС:  $m/z$  355,05  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

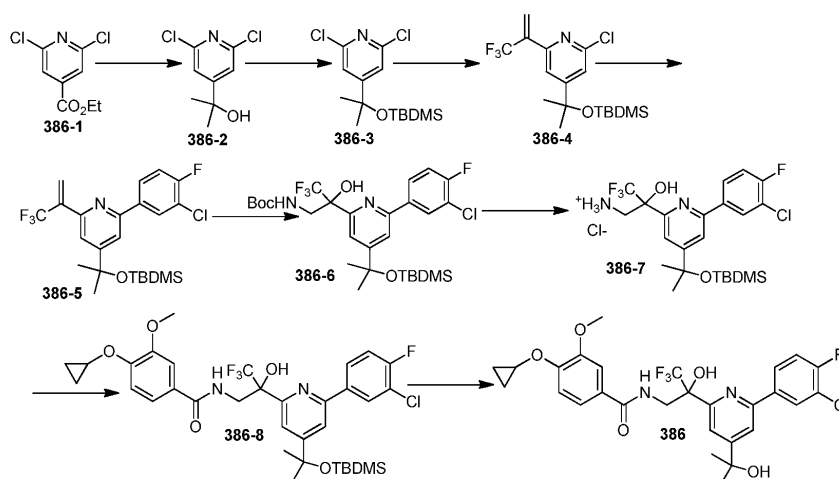
Соединение 385-5 восстанавливали аналогично соединению 364, в результате чего получали соединение 385-6.

ЖХ/МС:  $[\text{M}+\text{H}]$  329,00.

Диизопропилэтиламин (62 мкл, 0,36 ммоль) добавляли к раствору соединения 385-6 (54 мг, 0,12 ммоль), 4-циклопропокси-3-метоксибензойной кислоты (37 мг, 0,18 ммоль) и HBTU (81 мг, 0,21 ммоль) в ДМФ (1 мл) и перемешивали смесь при к.т. в течение 1 ч. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали 1н. соляной кислотой, бикарбонатом натрия, водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 385 (14 мг, 22%).

ЖХ/МС:  $m/z$  520,15  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 187. Получение соединения 386



Метилмагния бромид (1,4 М в ТГФ, 6,0 мл, 8,4 ммоль) добавляли к раствору этил-2,6-дихлоризоникотината (0,74 г, 3,4 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь нейтрализовали 1н. соляной кислотой и экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан), в результате чего получали соединение 386-2 (0,63 г, 88%).

ЖХ/МС:  $m/z$  206,00  $[M+H]^+$ .

TBDMSO $t$ - трет-бутилдиметилсиллтрифторметансульфонат (2,6 мл, 12 ммоль) добавляли по каплям к раствору соединения 386-2 (0,80 г, 3,9 ммоль) и 2,6-лутидина (2,3 мл, 19 ммоль) в  $CH_2Cl_2$  (20 мл) и перемешивали смесь при к.т. в течение 3 ч. Реакционную смесь нейтрализовали 1н. соляной кислотой и экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан), в результате чего получали соединение 386-3 (1,2 г, 96%).

ЖХ/МС:  $m/z$  320,05  $[M+H]^+$ .

Соединения 386-4, 386-5, 386-6, 386-7 и 386-8 получали аналогично соединению 377.

386-4: ЖХ/МС:  $m/z$  350,10  $[M+H]^+$ .

386-5: ЖХ/МС:  $m/z$  474,15  $[M+H]^+$ .

386-6: ЖХ/МС:  $m/z$  607,20  $[M+H]^+$ .

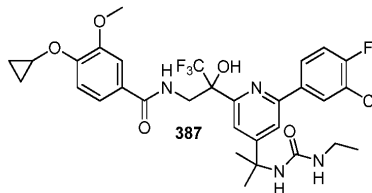
386-7: ЖХ/МС:  $m/z$  507,15  $[M+H]^+$ .

386-8: ЖХ/МС:  $m/z$  697,25  $[M+H]^+$ .

Тетрабутиламмония фторид (ТВАФ) (1 М в ТГФ, 0,13 мл, 0,13 ммоль) добавляли к раствору соединения 386-8 (25, мг, 0,043 ммоль) и перемешивали смесь при к.т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали и очищали 386 обращенно-фазовой ВЭЖХ (5 мг, 20%).

ЖХ/МС:  $m/z$  583,20  $[M+H]^+$ .

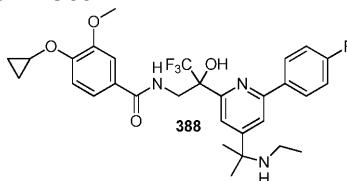
Пример 188. Получение соединения 387



Соединение 314 (10 мг, 0,021 ммоль) растворяли в  $CH_2Cl_2$  (1 мл), добавляли этилизоцианат (10 мкл, 0,12 ммоль) и перемешивали смесь при к.т. в течение 5 ч. Реакционную смесь нейтрализовали метанолом (2 мл) и концентрировали. Соединение 314 очищали методом ВЭЖХ (4,1 мг, 40%).

ЖХ/МС:  $m/z$  653,20  $[M+H]^+$ .

Пример 189. Получение соединения 388

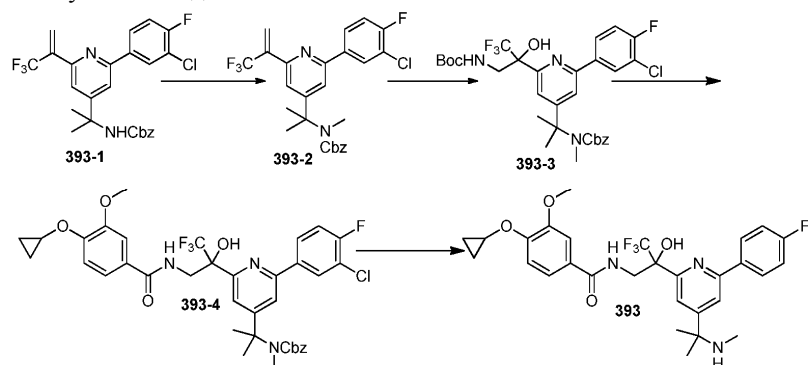


Триацетоксиборогидрид натрия (48 мг, 0,23 ммоль) добавляли к раствору соединения 318 (28 мг, 0,051 ммоль) и ацетальдегида (9 мкл, 0,16 ммоль) в  $CH_2Cl_2$  (1 мл). Дополнительные количества ацетальдегида и восстанавливающего агента добавляли каждые 30 мин в течение 5 ч. Реакционную смесь нейтрализовали хлоридом аммония и экстрагировали дихлорметаном. Соединение 388 очищали обращенно-

фазовой ВЭЖХ (14 мг, 50%).

ЖХ/МС:  $m/z$  576,20  $[M+H]^+$ .

Пример 190. Получение соединения 393



NaN (9 мг, 0,22 ммоль) добавляли к раствору соединения 393-1 (72 мг, 0,15 ммоль) в ДМФ (1 мл) и перемешивали в течение 15 мин. Добавляли йодометан (18 мкл, 0,29 ммоль) и перемешивали смесь при к.т. в течение 3 ч. Реакционную смесь нейтрализовали насыщ.  $NH_4Cl$  и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали водой и соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан), в результате чего получали соединение 393-2 (51 мг, 66%).

ЖХ/МС:  $m/z$  507,10  $[M+H]^+$ .

Осмаг калия (6 мг, 0,015 ммоль) добавляли к раствору соединения 393-2 (51 мг, 0,10 ммоль) и трет-бутил (тозилокси)карбамата (41 мг, 0,15 ммоль) в *t*-бутаноле (1 мл) и воде (0,33 мл) и перемешивали раствор в течение ночи при к.т. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан), в результате чего получали соединение 393-3 (0,025 г, 50%).

ЖХ/МС:  $m/z$  640,20  $[M+H]^+$ .

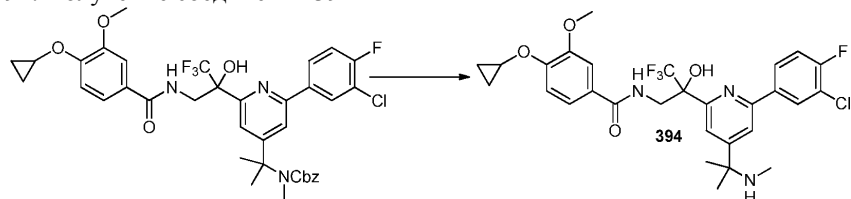
HCl (4N в диоксане, 1 мл) добавляли к соединению 393-3 (0,025 г, 0,039 ммоль) и перемешивали смесь в течение 1 ч. Растворитель удаляли путем выпаривания, и добавляли 4-циклопропокси-3-метоксибензойную кислоту (24 мг, 0,12 ммоль), NATU (60 мг, 0,16 ммоль), и диизопропилэтиламин (40 мкл, 0,23 ммоль) и перемешивали смесь при к.т. в течение 1,5 ч. Неочищенный продукт разбавляли этилацетатом и промывали 1n. HCl, бикарбонатом натрия и соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением соединения 393-4 (12 мг, 41%).

ЖХ/МС:  $m/z$  730,15  $[M+H]^+$ .

Pd/C (10%, 3 мг) добавляли к раствору соединения 393-4 (12 мг, 0,025 ммоль) в EtOH (3 мл) и перемешивали смесь в атмосфере водорода в течение 2 ч. Катализатор удаляли фильтрацией и очищали неочищенный продукт обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением соединения 393 (2,5 мг, 28%).

ЖХ/МС:  $m/z$  563,20  $[M+H]^+$ .

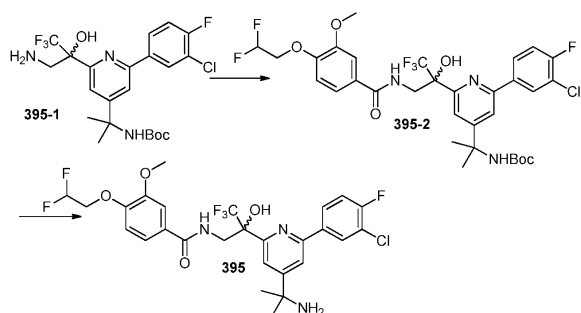
Пример 191. Получение соединения 394



Йодид натрия (40 мг, 0,27 ммоль) добавляли к раствору соединения 393-4 (40 мг, 0,55 ммоль) и хлортриметилсилана (35 мкл, 0,27 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) и перемешивали смесь при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным раствором  $Na_2(SO_2)_3$  и соевым раствором, сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали. Продукт очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением соединения 394.

ЖХ/МС:  $m/z$  597,15  $[M+H]^+$ .

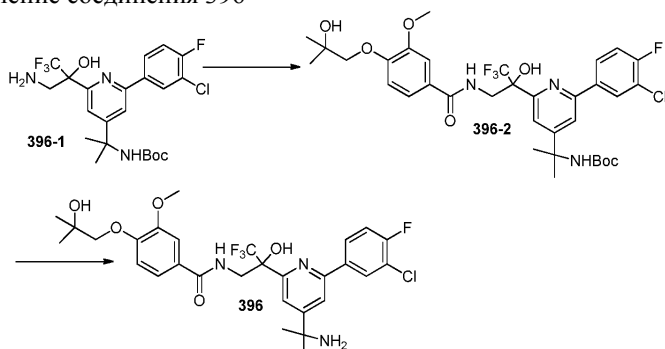
Пример 192. Получение соединения 395



Соединение 395-2 получали аналогично соединению 364. ЖХ/МС:  $m/z$  706,20  $[M+H]^+$ .

Соединение 395 получали аналогично 396. ЖХ/МС:  $m/z$  607,10  $[M+H]^+$ .

Пример 193. Получение соединения 396

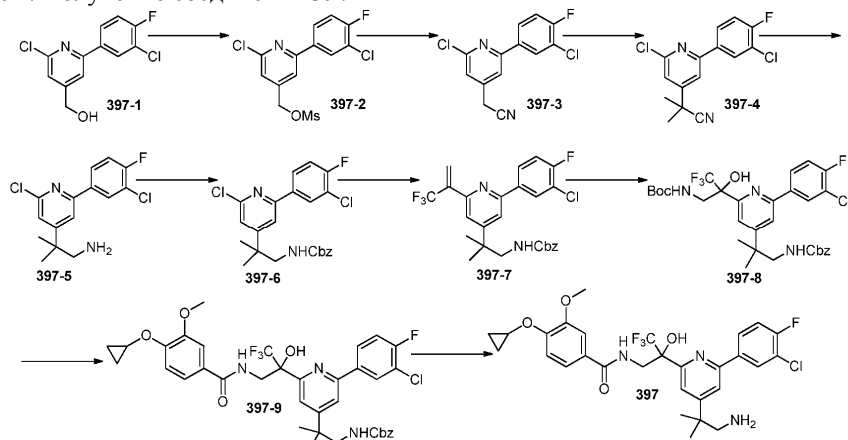


Соединение 396-2 получали аналогично соединению 364. ЖХ/МС:  $m/z$  714,20  $[M+H]^+$ .

HCl (4н. в диоксане, 2 мл) добавляли к соединению 396-2 (80 мг, 0,11 ммоль) и перемешивали смесь в течение 2 ч. Смесь концентрировали для удаления летучих компонентов и очищали соединение 396 обращенно-фазовой ВЭЖХ (11 мг, 15%).

ЖХ/МС:  $m/z$  615,15  $[M+H]^+$ .

Пример 194. Получение соединения 397



Метансульфонилхлорид (0,30 мл, 4,0 ммоль) добавляли по каплям к раствору соединения 397-1 (0,70 г, 2,7 ммоль) и диизопропилэтиламина (0,93 мл, 5,3 ммоль) в  $CH_2Cl_2$  (30 мл) при  $0^\circ C$  в течение 30 мин. Смесь промывали 1н. HCl и соевым раствором, сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан) с получением соединения 397-2 (0,59 г, 85%).

ЖХ/МС:  $m/z$  349,95  $[M+H]^+$ .

Цианид натрия (0,14 г, 2,8 ммоль) добавляли к раствору соединения 397-2 (0,59 г, 2,3 ммоль) в этаноле (10 мл) и воде (2 мл). Смесь нагревали при  $50^\circ C$  в течение 30 мин. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой и соевым раствором, сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан) с получением соединения 397-3 (0,15 г, 23%).

ЖХ/МС:  $m/z$  280,95  $[M+H]^+$ .

NaH (65 мг, 1,6 ммоль) добавляли к раствору соединения 397-3 (0,15 г, 0,54 ммоль) в ДМФ (1 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Добавляли по каплям йодометан (0,16 мл, 3,0 ммоль) и перемешивали смесь при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовали  $NH_4Cl$  и экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты промывали водой и соевым раствором, сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (элюент: этилацетат:гексан) с полу-

чением соединения 397-4 (0,123 г, 72%).

ЖХ/МС:  $m/z$  308,95  $[M+H]^+$ .

Боран-диметилсульфид (0,11 мл, 0,11 ммоль) добавляли по каплям к раствору соединения 397-4 (0,123 г, 3,9 ммоль) в ТГФ (2 мл) и нагревали смесь при 55°C в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовали бн. раствором HCl и нагревали при 55°C в течение 15 мин. Летучие компоненты удаляли путем выпаривания и использовали 397-5 без дальнейшей очистки.

ЖХ/МС:  $m/z$  313,00  $[M+H]^+$ .

Бензилхлорформиат (85 мкл, 0,59 ммоль) добавляли по каплям к раствору соединения 397-5 (3,9 ммоль) и диизопропилэтиламина (0,20 мл, 1,2 ммоль) в  $CH_2Cl_2$  (2 мл) и перемешивали смесь при к.т. в течение 1 ч. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой и соевым раствором, сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан) с получением соединения 397-6 (0,15 г, 87%).

ЖХ/МС:  $m/z$  447,05  $[M+H]^+$ .

Соединение 397-7 получали аналогично соединению 364. ЖХ/МС:  $m/z$  507,10  $[M+H]^+$ .

Соединение 397-8 получали аналогично соединению 377. ЖХ/МС:  $m/z$  640,15  $[M+H]^+$ .

Соединение 397-9 получали аналогично соединению 377. ЖХ/МС:  $m/z$  730,15  $[M+H]^+$ .

Соединение 397 получали аналогично соединению 394. ЖХ/МС:  $m/z$  597,20  $[M+H]^+$ .

Пример 195. Получение соединений 366, 367, 370, 373, 376, 389-391 и 392

Таблица 7

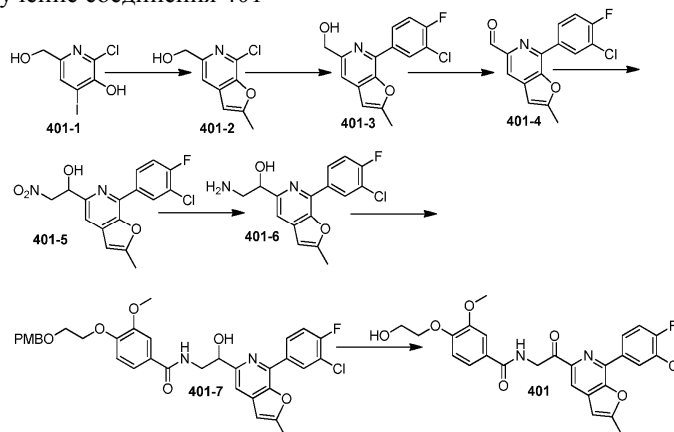
Пример способа	структура	ЖХ/МС: $m/z$
Соединение 365		533,10 $[M+H]^+$
Соединение 424		500,1 $[M+H]^+$
Соединение 369		555,10 $[M+H]^+$
Соединение 364		579,05 $[M+H]^+$
Соединение 364		515,05 $[M+H]^+$



К перемешиваемой смеси соединения 400-1 (50 мг, 0,088 ммоль, полученного в ходе получения 314) в ДМФ (2,0 мл) добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (143 мг, 0,44 ммоль) и  $\text{MeI}$  (38 мг, 0,264 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. до поглощения исходного материала. Неочищенный продукт разбавляли  $\text{EtOAc}$  и водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Соединение 400 очищали путем ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 400 в форме белого твердого вещества.

ЖХ/МС:  $m/z$  610,15  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 200. Получение соединения 401



К перемешиваемой смеси соединения 401-1 (460 мг, 1,6 ммоль) в ДМФ (2,5 мл, дезоксигенированного) добавляли  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (32 мг, 0,045 ммоль),  $\text{CuI}$  (26 мг, 0,136 ммоль), пиперидин (0,35 мл) и триметил(проп-2-ин-1-ил)силан (180 мг, 1,6 ммоль). Смесь обрабатывали микроволновым излучением при  $60^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. Смесь охлаждали до к.т. и разбавляли этилацетатом. Смесь промывали солевым раствором, водой и  $\text{NaHCO}_3$ . Смесь сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали при помощи колонки с силикагелем, в результате чего получали соединение 401-2 в виде желтого твердого вещества.

ЖХ/МС:  $m/z$  198,05  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

К перемешиваемой смеси соединения 401-2 (110 мг, 0,56 ммоль) в ДМЭ (3 мл, дезоксигенированного) добавляли (3-хлор-4-фторфенил)бороновую кислоту (191 мг, 1,1 ммоль),  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$  и раствор  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,6 мл, 3,7 М). Смесь обрабатывали микроволновым излучением при  $110^\circ\text{C}$  в течение 4 ч. Смесь разбавляли этилацетатом и водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали при помощи колонки с силикагелем, в результате чего получали соединение 401-3 в форме белого твердого вещества.

ЖХ/МС:  $m/z$  292,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

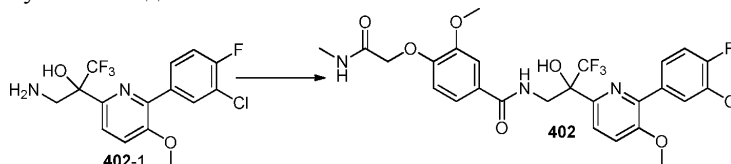
Соединение 401-6 получали в три этапа с использованием способов, аналогичным применявшимся для получения 302.

ЖХ/МС:  $m/z$  321,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Соединение 401-6 подвергали сочетанию с 3-метокси-4-(2-((4-метоксибензил)окси)этокси)-бензойной кислотой с последующим окислением спиртовой группы и удалением защиты, в результате чего получали соединение 401.

ЖХ/МС:  $m/z$  513,05  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

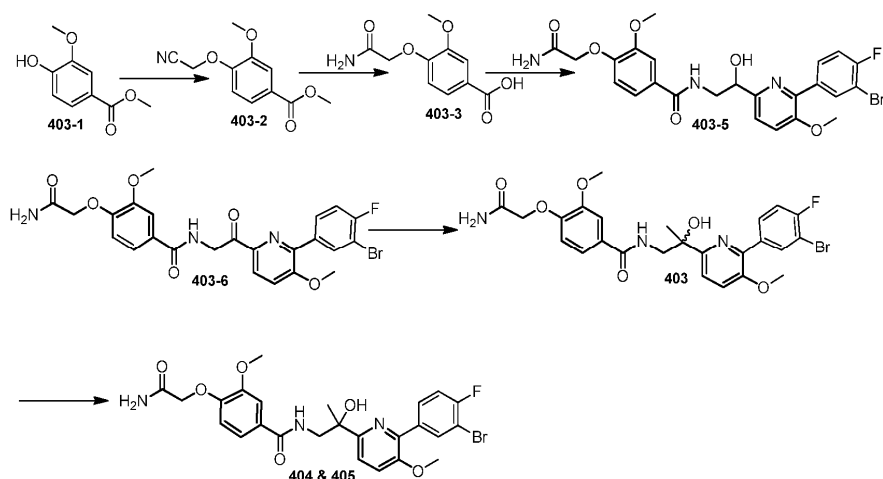
Пример 201. Получение соединения 402



Диизопропилэтиламин (24 мкл, 0,14 ммоль) добавляли к раствору соединения 402-1 (21 мг, 0,045 ммоль), 3-метокси-4-[(метилкарбамоил) метокси]бензойной кислоты (22 мг, 0,090 ммоль) и  $\text{NATU}$  (38 мг, 0,099 ммоль) в ДМФ (1 мл) и перемешивали смесь при к.т. в течение 2 ч. Смесь разбавляли этилацетатом, промывали 1н.  $\text{HCl}$ , водой и солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением соединения 402 (7,5 мг).

ЖХ/МС:  $m/z$  586,05  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 202. Получение соединений 403, 404 и 405



К раствору соединения 403-1 (6,0 г, 32,97 ммоль) и  $K_2CO_3$  (9,12 г, 66,1 ммоль) в ДМФ (50 мл) по каплям добавляли 2-бромацетонитрил (4,98 г, 39,52 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при низком давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (5-10% этилацетат:петролейный эфир), в результате чего получали соединение 402-2 в виде бесцветного масла (5,1 г, 70%).

К раствору соединения 402-2 (8,0 г, 36,2 ммоль) в  $MeOH:H_2O$  (2:1, 90 мл) добавляли NaOH (2,9 г, 72,4 ммоль) и перемешивали смесь при 50°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Водный слой подкисляли до pH 4,0 с использованием 2,0 М раствора HCl. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×150 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при низком давлении, в результате чего получали соединение 403-3 (5,6 г, 70%).

К раствору соединения 403-3 (530 мг, 2,35 ммоль) в ДМФ (15 мл) добавляли DIPEA (590 мг, 7,04 ммоль) и NATU (885 мг, 2,35 ммоль) и перемешивали смесь при к.т. в течение 30 мин. Смесь обрабатывали 2-амино-1-(6-(3-бром-4-фторфенил)-5-метоксипиридин-2-ил)этанолом (403-4, 800 мг, 2,35 ммоль) и перемешивали смесь при к.т. в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при низком давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат 1:1), в результате чего получали соединение 403-5 (1,0 г, 77,5%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  547,9  $[M+H]^+$ .

К раствору соединения 403-5 (600 мг, 1,10 ммоль) в ДХМ (20 мл) порциями добавляли DMP (диметилфталат) (948 мг, 2,2 ммоль) и перемешивали смесь при к.т. в течение 1 ч. Смесь промывали насыщенным раствором  $Na_2S_2O_3$  и солевым раствором. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при низком давлении. Остаток очищали хроматографией, в результате чего получали соединение 403-6 в форме белого твердого вещества (400 мг, 66,7%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  546,1  $[M+H]^+$ .

К раствору соединения 403-6 (400 мг, 0,73 ммоль) в ТГФ (20 мл) по каплям добавляли  $CH_3MgBr$  (2,4 мл, 7,3 ммоль) и перемешивали смесь при к.т. в течение 30 мин. Реакционную смесь нейтрализовали водой и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при низком давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 403 (60 мг) в форме белого твердого вещества.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  562,1  $[M+H]^+$ .

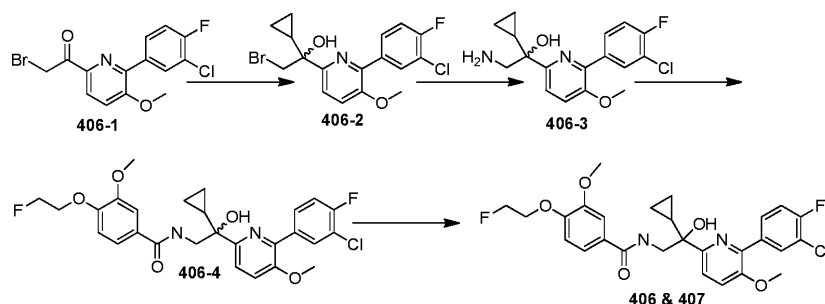
Соединение 403 (-45 мг) отделяли методом сверхкритической жидкостной хроматографии, в результате чего получали два изомера: 404 (10,0 мг) и 405 (12,5 мг).

404: Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  562,1  $[M+H]^+$ .

405: Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  562,0  $[M+H]^+$ .

Пример 203. Получение соединений 406 и 407





К раствору соединения 406-1 (540 мг, 1,53 ммоль) в ТГФ (4 мл) по каплям добавляли циклопропилмагния бромид (4 мл, 0,5 М в ТГФ) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовали водой и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при низком давлении. Остаток очищали хроматографией (петролейный эфир:этилацетат 10:1), в результате чего получали соединение 406-2 (400 мг, 70%).

Соединение 406-2 (400 мг, 1,0 ммоль) обрабатывали концентрированным раствором аммиака в воде (10 мл) и этанолом (10 мл) в автоклаве. После запечатывания смесь нагревали до 80°C в течение 10 ч при перемешивании. Смесь охлаждали до к.т. и разбавляли этилацетатом (30 мл). Смесь промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при низком давлении, в результате чего получали соединение 406-3, которое использовали без дальнейшей очистки.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+): m/z 337,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединение 406-6 получали по существу, как описано в процедуре получения соединения 403 с использованием 4-(2-фторэтокси)-3-метоксибензойной кислоты и соединения 406-3. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (этилацетат:петролейный эфир 1:1), в результате чего получали соединение 406-4 в форме белого твердого вещества (201 мг, 73%).

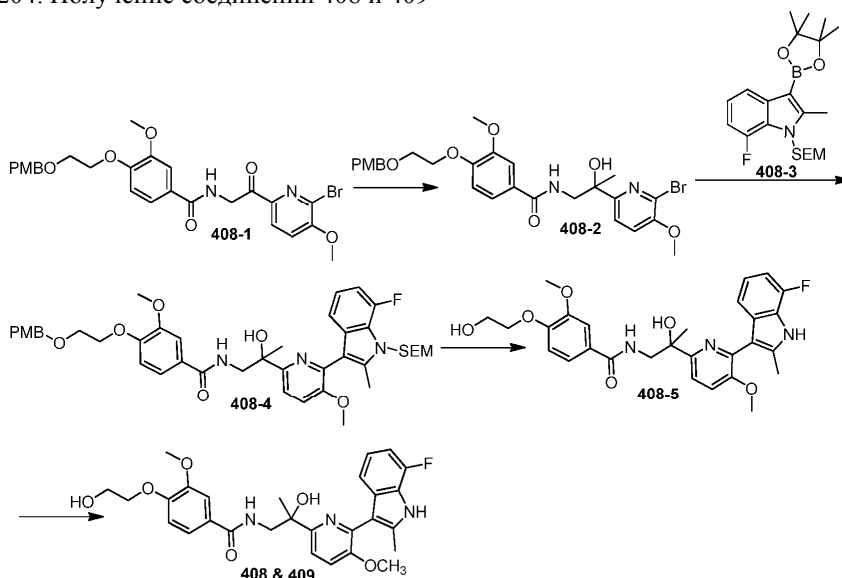
Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+): m/z 533,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединение 406-4 отделяли методом сверхкритической жидкостной хроматографии, в результате чего получали два изомера: 406 (60 мг) и 407 (65 мг).

406: Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+): m/z 533,1 [M+H]<sup>+</sup>.

407: Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+): m/z 533,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 204. Получение соединений 408 и 409



К раствору соединения 408-1 (560 мг, 0,2 ммоль) в ТГФ (4 мл) добавляли MeMgCl (1 мл, 3 М в Et<sub>2</sub>O). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовали СВг<sub>4</sub> (5 г) в ТГФ (10 мл). Смесь разбавляли этилацетатом (50 мл). Раствор промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при низком давлении. Остаток очищали силикагелем, в результате чего получали 408-2 (402 мг, 70%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+): m/z 577,1 [M+H]<sup>+</sup>.

В атмосфере N<sub>2</sub> в колбу объемом 50 мл с магнитной мешалкой помещали соединения 208-3 (300 мг, 0,75 ммоль), 408-2 (290 мг, 0,5 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (8 мг, 1 ммоль%), KF (180 мг, 3,0 ммоль) и смесь диоксан:Н<sub>2</sub>O (20 мл:5 мл). Смесь перемешивали в течение 10 ч при 100°C. Смесь охлаждали до к.т. и разбавляли водой (50 мл) и этилацетатом (50 мл). Отделяли органический слой и экстрагировали водную

фазу этилацетатом (2×20 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат 10:1), в результате чего получали соединение 408-3 в виде твердого вещества (280 мг, 70%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+): m/z 774,5 [M+H]<sup>+</sup>.

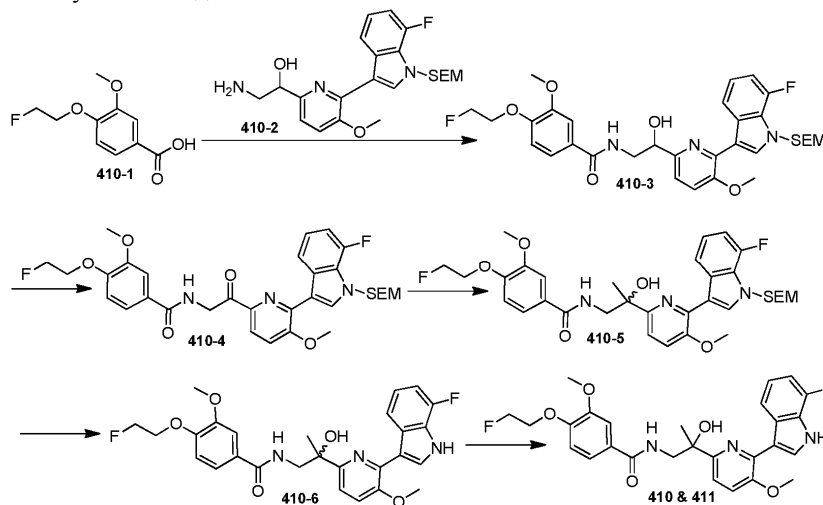
К раствору соединения 408-3 (280 мг, 0,36 ммоль) в диоксане (8 мл) добавляли конц. HCl (2 мл). Смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до к.т. и разбавляли водой (15 мл) и этилацетатом (20 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при низком давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 408-4 (189 мг).

Соединение 408-4 (189 мг) отделяли методом сверхкритической жидкостной хроматографии, в результате чего получали два энантиомера: 408 (60 мг) и 409 (65 мг).

408: Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+): m/z 524,1 [M+H]<sup>+</sup>.

409: Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+): m/z 524,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 205. Получение соединений 410 и 411



Соединение 410-3 получали по существу, как описано в процедуре получения 403 с использованием соединений 410-1 и 410-2. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:ацетон 5:1), в результате чего получали 410-3 (1,8 г, 89%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+): m/z 628,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединение 410-4 получали по существу, как описано в процедуре получения соединения 403. Получали неочищенное соединение 410-4 (0,8 г, 52,3%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+): m/z 626,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединение 410-5 получали по существу, как описано в процедуре получения соединения 403. Неочищенное соединение 410-5 очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:ацетон 5:1), в результате чего получали соединение 410-5 (496 г, 51%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+): m/z 642,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединение 410-5 получали по существу, как описано в процедуре получения 403. Неочищенное соединение 410-6 очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали 410-6 (302 мг, 70%).

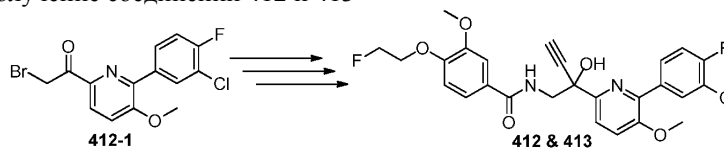
Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+): m/z 512,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединение 410-5 отделяли методом сверхкритической жидкостной хроматографии, в результате чего получали 410 (30 мг) и 411 (28 мг).

410: Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+): m/z 512,1 [M+H]<sup>+</sup>.

411: Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+): m/z 512,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 206. Получение соединений 412 и 413

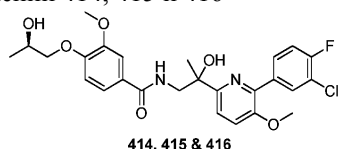


Соединения 412 и 413 получали по существу, как описано в процедуре получения соединения 403 с использованием соединения 412-1 и этинилмагний бромида. Продукт очищали путем препаративной ВЭЖХ и разделения методом сверхкритической жидкостной хроматографии (SFC). Соединения 412 (30 мг) и 413 (32 мг) получали в виде белых твердых веществ.

412: Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+): m/z 516,9 [M+H]<sup>+</sup>.

413: Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+): m/z 516,9 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 207. Получение соединений 414, 415 и 416

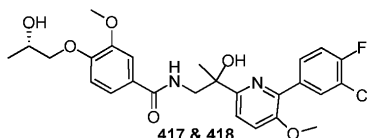


Рацемическое соединение 414 получали по существу, как описано в процедуре получения соединения 403 с использованием соединения 412-1 и (R)-4-(2-гидроксипропокси)-3-метоксибензойной кислоты. Соединение 414 получали в форме белого твердого вещества (150 мг). Соединение 414 отделяли методом сверхкритической жидкостной хроматографии (SFC), в результате чего получали два энантиомера: 415 (35 мг) и 416 (38 мг).

415: Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  519,1  $[M+H]^+$ .

416: Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  519,0  $[M+H]^+$ .

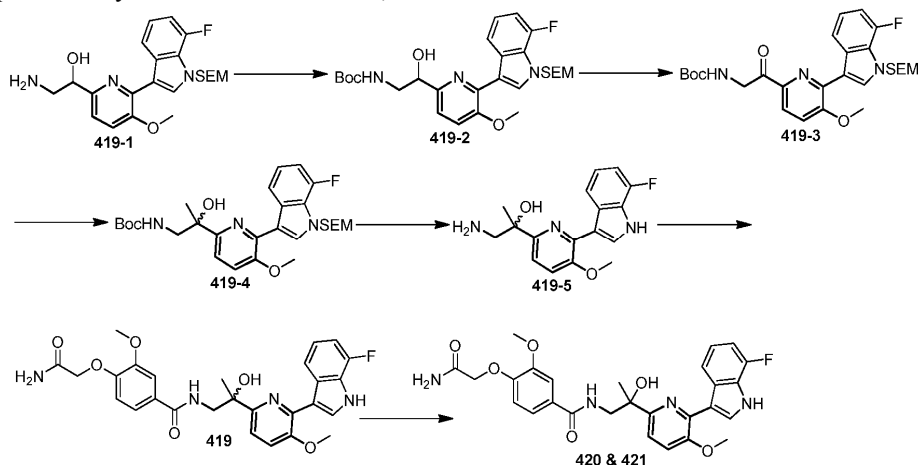
Пример 208. Получение соединений 417 и 418



Соединения 417 и 418 получали по существу, как описано в процедуре получения соединения 403 с использованием соединения 412-1 и (S)-4-(2-гидроксипропокси)-3-метоксибензойной кислоты. Соединения 417 (36 мг) и 418 (39 мг).

417: Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  518,9  $[M+H]^+$ . 418: Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  518,9  $[M+H]^+$ .

Пример 209. Получение соединений 419, 420 и 421



К раствору соединения 419-1 (1,0 г, 2,32 ммоль) в смеси диоксан:  $H_2O$  (4:1, 20 мл) добавляли одной порцией  $NaHCO_3$  (584,6 мг, 6,96 ммоль) и порциями  $Boc_2O$  (657,5 мг, 3,02 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, а затем разбавляли водой (50 мл) и этилацетатом (50 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом ( $2 \times 50$  мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат 4:1), в результате чего получали соединение 419-2 (1,2 г, 97%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  532,3  $[M+H]^+$ .

К раствору соединения 419-2 (1,2 г, 2,26 ммоль) в ДХМ (20 мл) порциями добавляли DMP (диметилфталат) (1,95 г, 4,52 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовали насыщ. раствором  $Na_2SO_3$  (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном ( $3 \times 50$  мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при низком давлении. Остаток очищали хроматографией, в результате чего получали соединение 419-3 в форме белого твердого вещества (1,0 г, 83,3%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  530,3  $[M+H]^+$ .

К раствору соединения 419-3 (1,0 г, 1,89 ммоль) в ТГФ (15 мл) по каплям добавляли  $CH_3MgBr$  (6,30 мл, 18,90 ммоль) при  $0^\circ C$  и перемешивали смесь при к.т. в течение 30 мин. Реакционную смесь нейтрализовали водой и экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 30$  мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при низком давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:этилацетат 3:1-2:1), в результате чего получали соединение 419-4 в форме белого твердого вещества (605 мг, 58,3%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  546,2  $[M+H]^+$ .

К раствору соединения 419-4 (600 мг, 1,1 ммоль) в диоксане (16 мл) добавляли конц. HCl (8 мл). Смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. После охлаждения до к.т. смесь нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при низком давлении, в результате чего получали соединение 419-5 (301 мг, 87%).

Соединение 419 получали по существу, как описано в процедуре получения соединения 403 с использованием соединения 419-5 и 4-(2-амино-2-оксоэтокси)-3-метоксибензойной кислоты. Соединение 491 получали в форме белого твердого вещества (90 мг).

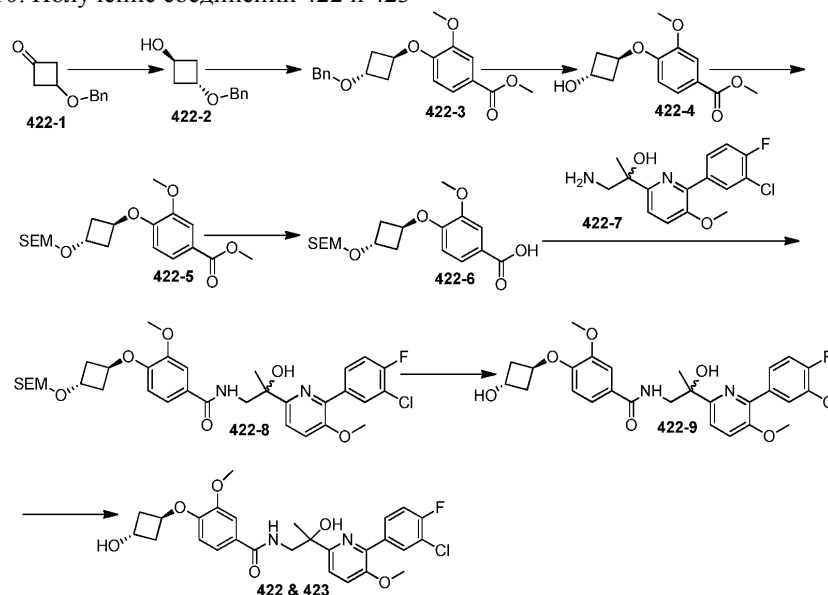
Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  523,1  $[M+H]^+$ .

Соединение 419 (90 мг, 0,172 ммоль) отделяли методом сверхкритической жидкостной хроматографии, в результате чего получали два энантиомера: 420 (15,0 мг) и 421 (22,0 мг).

420: Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  523,1  $[M+H]^+$ .

421: Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  523,1  $[M+H]^+$ .

Пример 210. Получение соединений 422 и 423



К раствору соединения 422-1 (100 мг, 0,575 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли NaBH<sub>4</sub> (44 мг, 1,1 ммоль) и перемешивали смесь при к.т. в течение 30 мин. Реакционную смесь нейтрализовали водой и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при низком давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией (петролейный эфир:этилацетат от 20:1 до 5:1), в результате чего получали соединение 422-2 (90 мг, 89,1%).

К раствору соединения 422-2 (534 мг, 3,0 ммоль), метил-4-гидрокси-3-метоксибензоата (546 мг, 3,0 ммоль) и PPh<sub>3</sub> (786 мг, 3,0 ммоль) в ТГФ (15 мл) при 0°C по каплям добавляли DIAD (606 мг, 3,0 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь нейтрализовали насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub>. Смесь экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при низком давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, в результате чего получали соединений 422-3 (667 мг, 66%).

Раствор соединения 422-3 (2,0 г, 5,85 ммоль) и Pd(OH)<sub>2</sub> (0,2 г) в MeOH (20 мл) перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> (50 фунтов/кв. дюйм) при к.т. в течение ночи. Смесь фильтровали, фильтрат упаривали, в результате чего получали неочищенное соединение 422-4 (1,5 г), которое использовали без дальнейшей очистки.

К раствору соединения 422-4 (150 мг, 0,597 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0°C добавляли NaH (47,8 мг, 1,195 ммоль) и перемешивали смесь при 0°C в течение 0,5 ч. Смесь обрабатывали SEMCl (149 мг, 0,896 ммоль) и давали смеси нагреться до к.т. в течение 30 мин. Реакционную смесь нейтрализовали водой и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат 20:1), в результате чего получали соединение 422-5 (110 мг, 48,2%).

К раствору соединения 422-5 (600 мг, 1,57 ммоль) в смеси растворителей ТГФ:H<sub>2</sub>O (1:1, 10 мл) добавляли NaOH (126 мг, 3,14 ммоль в 2 мл воды). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Органический растворитель выпаривали при пониженном давлении, водный слой подкисляли до pH 4-5 1 M рас-

твором HCl. Смесь экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при низком давлении, в результате чего получали соединение 422-6 (480 мг, 83,0%).

Соединение 422-8 получали по существу, как описано в процедуре получения соединения 403 с использованием соединений 422-6 и 422-7. Соединение 422-8 получали в форме белого твердого вещества (180 мг, 66,9%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  661,0  $[M+H]^+$ .

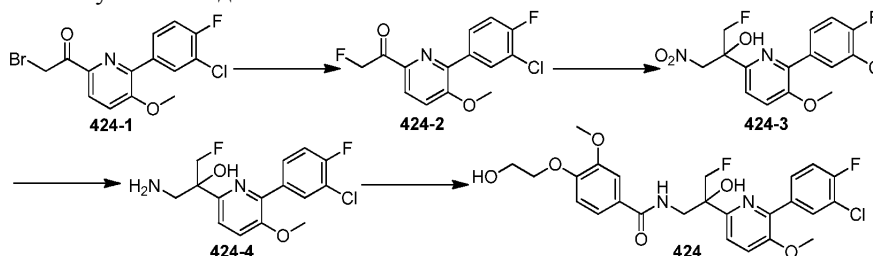
Суспензию соединения 422-8 (180 мг, 0,273 ммоль) в смеси HCl: диоксан (4 М, 15 мл) перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенное соединение 422-9. Остаток разбавляли насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при низком давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат от 5:1 до 1:1), в результате чего получали соединение 422-9 (90 мг, 62,3%).

Соединение 422-9 (90 мг) разделяли методом SFC (сверхкритической жидкостной хроматографии), в результате чего получали два энантиомера: 422 (25 мг) и 423 (27 мг).

422: Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  531,0  $[M+H]^+$ .

423: Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  531,0  $[M+H]^+$ .

Пример 211. Получение соединения 424



К раствору соединения 424-1 (1,05 г, 3,0 ммоль) и 18-краун-6 (800 мг, 3,1 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (50 мл) добавляли CsF (900 мг, 6,0 ммоль). Смесь нагревали до температуры дефлегмации в течение 1 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:этилацетат 10:1) с получением соединения 424-2 в форме белого твердого вещества (360 мг, 40%).

В 50 мл круглодонную колбу с магнитной мешалкой помещали 424-2 (360 мг, 1,2 ммоль), MeNO<sub>2</sub> (5 мл) и Et<sub>3</sub>N (303 мг, 3,0 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 10 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:ДХМ 2:1), в результате чего получали соединение 424-3 (270 мг, 63%).

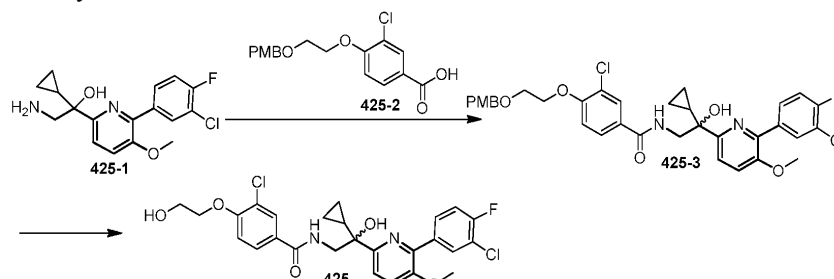
К перемешиваемой смеси соединения 424-3 (271 мг, 0,75 ммоль) и NiCl<sub>2</sub> (127 мг, 1 ммоль) в MeOH (10 мл) порциями добавляли NaBH<sub>4</sub> (380 мг, 1,0 ммоль) до поглощения исходных материалов. Смесь концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали колоночной хроматографией (этилацетат:EtOH 10:1), в результате чего получали соединение 424-4 в виде бесцветного масла (130 мг, 50%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  328,8  $[M+H]^+$ .

Соединение 424 получали по существу, как описано в процедуре получения 403 с использованием соединения 424-4 и 4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксибензойной кислоты. Продукт очищали препаративной ВЭЖХ. Соединение 424 получали в форме белого твердого вещества (180 мг, 66,9%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  523,2  $[M+H]^+$ .

Пример 212. Получение соединения 425



Соединение 425-3 получали по существу, как описано в процедуре получения соединения 403 с использованием соединений 425-1 и 425-2. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:этилацетат 1:1), в результате чего получали 425-3 (190 мг).

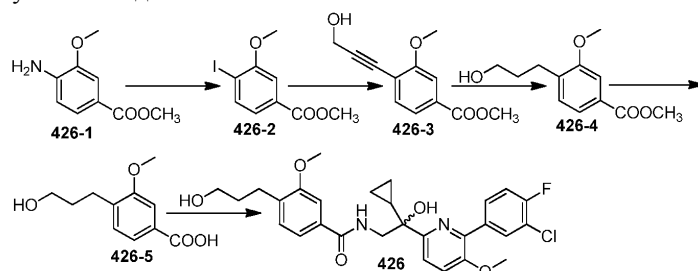
Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  654,9  $[M+H]^+$ .

К раствору соединения 425-3 (190 мг, 0,29 ммоль) в диоксане (15 мл) добавляли конц. HCl (5,0 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстра-

гировали этилацетатом (3×10 мл). Органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при низком давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали 425 (21 мг, 13,5%) в форме белого твердого вещества.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  534,9  $[M+H]^+$ .

Пример 213. Получение соединения 426



К перемешиваемому раствору соединения 426-1 (16,2 г, 90 ммоль) в HCl (6 N, 300 мл) при 0°C добавляли раствор NaNO<sub>2</sub> (6,90 г, 99 ммоль) в воде (15 мл) по каплям. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, а затем обрабатывали раствором KI (75 г, 450 ммоль) в воде (150 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин, а затем экстрагировали этилацетатом (4×100 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при низком давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:этилацетат 10:1), в результате чего получали соединение 426-2 (21,2 г, 80,5%) в форме светло-желтого твердого вещества.

К суспензии of 426-2 (8,77 г, 30 ммоль), CuI (1,14 г, 6 ммоль), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (1,05 г, 1,5 ммоль) и NEt<sub>3</sub> (21 мл, 150 ммоль) в ТГФ (150 мл) добавляли пропиловый спирт (3,36 г, 60 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, а затем фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали до сухости и разбавляли остаток этилацетатом (200 мл). Раствор промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при низком давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат 1:1), в результате чего получали 426-3 (5,1 г, 77,3%) в форме светло-желтого твердого вещества.

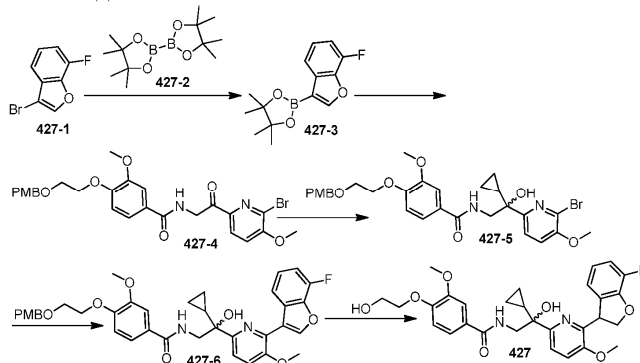
К раствору соединения 426-3 (2,2 г, 10 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли Pd/C (0,5 г) в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь дегазировали и снова заполняли водородом (3×). Смесь перемешивали в атмосфере N<sub>2</sub> (40 фунтов/кв. дюйм) в течение ночи. Смесь фильтровали через слой целита и концентрировали фильтрат в вакууме, в результате чего получали неочищенное соединение 426-4. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат 1:1), в результате чего получали соединение 426-4 (1,62 г, 72,3%) в виде светло-желтого масла.

К раствору соединения 426-4 (0,67 г, 3 ммоль) в EtOH (7,5 мл) и воде (2,5 мл) добавляли NaOH (0,48 г, 12 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч, охлаждали до 0°C и подкисляли до 5 раствором HCl (2 M). Смесь экстрагировали этилацетатом (4×50 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, в результате чего получали соединение 426-5 (0,50 г, 80,0%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали без дальнейшей очистки.

Соединение 426 получали по существу, как описано в процедуре получения 403 с использованием соединения 426-5 и 2-амино-1-(6-(3-хлор-4-фторфенил)-5-метоксипиридин-2-ил)-1-циклопропилэтанола. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 426 (35 мг, 13,3%) в форме белого твердого вещества.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  529,0  $[M+H]^+$ .

Пример 214. Получение соединения 427



К суспензии соединения 427-1 (1,0 г, 4,67 ммоль) в диоксане (30 мл) добавляли 427-2 (2,37 г, 9,346 ммоль), CsOK (1,37 г, 14,0 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,346 г, 0,467 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 16 ч. Смесь охлаждали до к.т., вливали в воду (100 мл) и экстрагировали

дихлорметаном (3×50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при низком давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:этилацетат 50:1), в результате чего получали соединение 427-3 (1,4 г, содержит 0,3-0,4 г соединения 427-2).

К раствору соединения 427-4 (310 мг, 0,554 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0°C добавляли по каплям циклопропилмагний бромид (11 мл, 0,5 М в ТГФ). Смесь перемешивали в течение 1 ч, а затем нагревали до к.т. Реакционную смесь нейтрализовали насыщ. раствором NH<sub>4</sub>Cl (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и солевым раствором. Органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при низком давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (30% этилацетата в петролейном эфире), в результате чего получали соединение 427-5 (170 мг, 51,0%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+): m/z 601,1 [M+H]<sup>+</sup>.

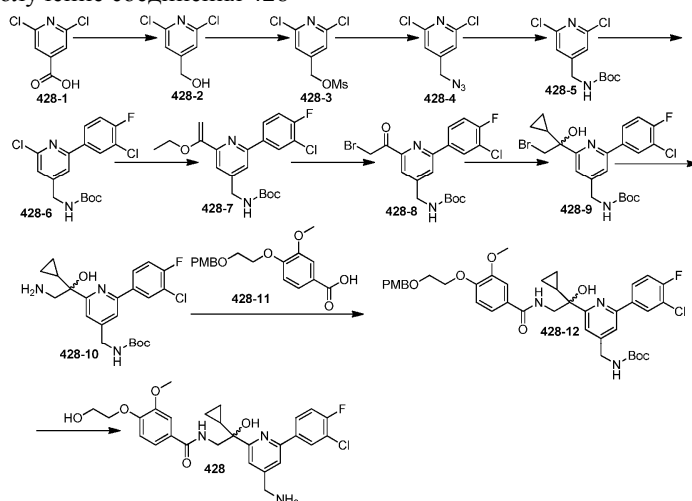
К суспензии соединения 427-5 (120 мг, 0,2 ммоль) в смеси диоксана и H<sub>2</sub>O (9:1, 10 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (195,6 мг, 0,6 ммоль), соединение 427-3 (108,6 мг, 0,3 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (16,3 мг, 0,02 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до к.т., вливали в воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при низком давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (10-30% этилацетата в петролейном эфире), в результате чего получали соединение 427-6 (121 мг, 92,2%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+): m/z 657,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Суспензию соединения 427-6 (121 мг, 0,184 ммоль) и Pd/C (20 мг) в MeOH (20 мл) перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> (баллон) при к.т. в течение ночи. Раствор фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 427 (17 мг, 10,1%) в форме белого твердого вещества.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+): m/z 539,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 215. Получение соединения 428



Соединение 428-2 получали, как описано в источнике Mello с соавт., J. Am. Chem. Soc. (2005), 127(29):10124-10125, который включен в настоящий текст посредством ссылки с ограниченной целью использования содержащегося в нем описания получения соединения 428-2. Соединение 428-3 получали, как описано в публикации РСТ № WO 2002/034745, опубликованной 2 мая 2002 г., которая включена в настоящий текст посредством ссылки с ограниченной целью использования содержащегося в нем описания получения соединения 428-3.

К раствору соединения 428-3 (8 г, 38 ммоль) в ДМФ (100 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9,5 г, 69 ммоль) и NaN<sub>3</sub> (3 г, 46 ммоль) при к.т. Раствор перемешивали в течение 2 ч, вливали в H<sub>2</sub>O (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при низком давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:этилацетат 10:1), в результате чего получали соединение 428-4 (5,1 г, 66,1%).

К раствору соединения 428-4 (5 г, 23,4 ммоль) в EtOH (50 мл) добавляли Вос<sub>2</sub>O (6,11 г, 28 ммоль) и Pd/C (1 г) при к.т. в атмосфере N<sub>2</sub>. Раствор дегазировали и снова наполняли H<sub>2</sub> (3×). Смесь перемешивали при к.т. в атмосфере H<sub>2</sub> (баллон) в течение 18 ч. Раствор фильтровали, а фильтрат концентрировали до сухости. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат 10:1), в результате чего получали соединение 428-5 (2,2 г, 34,4%).

К раствору соединения 428-5 (2,2 г, 7,9 ммоль) и (3-хлор-4-фторфенил)бороновой кислоты (1,39 г, 7,9 ммоль) в смеси диоксана и H<sub>2</sub>O (20 мл/5 мл) добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (289 г, 0,395 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>

(1,63 г, 11,85 ммоль). Смесь дегазировали и снова наполняли  $N_2$  (3×). Смесь перемешивали в атмосфере  $N_2$  при 40°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до к.т. и разбавляли этилацетатом (100 мл) и водой (100 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при низком давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат 10:1), в результате чего получали соединение 428-6 (2,923 г, 100%) в форме белого твердого вещества.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  370,8  $[M+H]^+$ .

К раствору соединения 428-6 (1,2 г, 3,24 ммоль), трибутил(1-этоксивинил)станнана (2,34 г, 6,48 ммоль) и KF (751 мг, 12,96 ммоль) в ДМФ (15 мл) добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (237 мг, 0,324 ммоль) в атмосфере  $N_2$ . Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. После охлаждения до к.т. смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и водой (50 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при низком давлении, в результате чего получали неочищенное соединение 428-7 (1,35 г, неочищенное), которое использовали на следующем этапе без дополнительной обработки.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  407,1  $[M+H]^+$ .

Соединение 428-7 (1,315 г, 3,24 ммоль) растворяли в ТГФ (20 мл) и  $H_2O$  (2 мл). Раствор обрабатывали N-бромсукцинимидом (NBS) (1,13 г, 6,4 ммоль) при к.т. и перемешивали в течение 20 мин. Смесь концентрировали при низком давлении, а остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат 10:1), в результате чего получали соединение 428-8 (1,4 г, 94,5%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  459,1  $[M+H]^+$ .

Соединение 428-9 получали по существу, как описано в процедуре получения соединения 406 с использованием соединения 428-8. Неочищенное соединение 428-9 (410 мг, 63%) использовали без дополнительной обработки на следующем этапе. Соединение 428-10 получали по существу, как описано в процедуре получения 406 с использованием неочищенного 428-9. Неочищенное соединение 428-10 (205 мг, 57,6%) использовали без дополнительной обработки на следующем этапе.

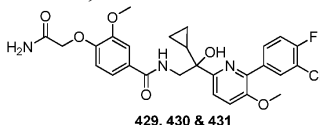
Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  436,3  $[M+H]^+$ .

Соединение 428-11 получали по существу, как описано в процедуре получения соединения 406 с использованием неочищенного 428-10 и 3-метокси-4-(2-((4-метоксибензил)окси)этокси)бензойной кислоты. Неочищенное соединение 428-11 очищали колоночной хроматографией на силикагеле (50% этилацетата в петролейном эфире), в результате чего получали очищенный 428-11 (106 мг, 30,1%).

К раствору соединения 428-11 (100 мг, 0,13 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли конц. HCl (2 мл) при к.т. и перемешивали смесь в течение 30 мин. Смесь нейтрализовали с использованием насыщ. раствора  $Na_2CO_3$  и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и концентрировали при низком давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 428 (15 мг, 21,2%) в форме белого твердого вещества.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  530,0  $[M+H]^+$ .

Пример 216. Получение соединений 429, 430 и 431



Соединение 429 получали по существу, как описано в процедуре получения 403 с использованием соединений 403-3 и 406-3. Соединение 429 получали в форме белого твердого вещества (50 мг).

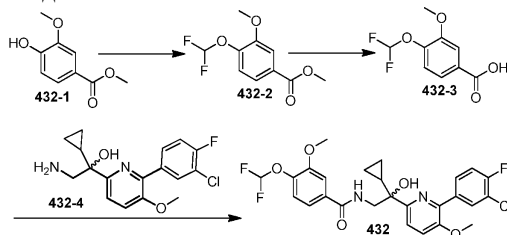
Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  544,1  $[M+H]^+$ .

Соединение 429 разделяли методом сверхкритической жидкостной хроматографии, в результате чего получали два энантиомера: 430 (3,22 мг, 12,9%) и 431 (3,45 мг, 13,8%).

430: Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  544,1  $[M+H]^+$ .

431: Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  544,1  $[M+H]^+$ .

Пример 217. Получение соединения 432



К раствору соединения 432-1 (2,0 г, 10,99 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавляли  $ClCF_2COONa$  (3,0 г, 19,74 ммоль) и  $K_2CO_3$  (4,4 г, 31,88 ммоль). Смесь перемешивали при 95°C в течение 5 ч. После охлаждения до к.т. смесь вливали в воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные орга-

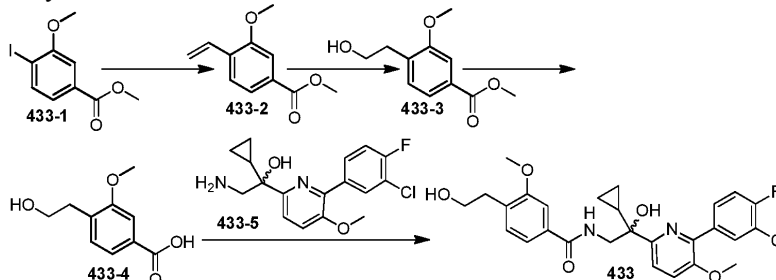


нические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при низком давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (5-20% этилацетата в петролейном эфире), в результате чего получали соединение 432-2 (1,3 г, 51,0%).

Соединение 432-3 получали по существу, как описано в процедуре получения 426 с использованием соединения 432-2. Соединение 432-3 получали в форме белого твердого вещества (1,19 г, 97,5%). Соединение 432 получали по существу, как описано в процедуре получения соединения 406 с использованием соединений 432-3 и 432-4. Соединение 432 получали после очистки препаративной ВЭЖХ в форме белого твердого вещества (70 мг, 21,7%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  537,1  $[M+H]^+$ .

Пример 218. Получение соединения 433



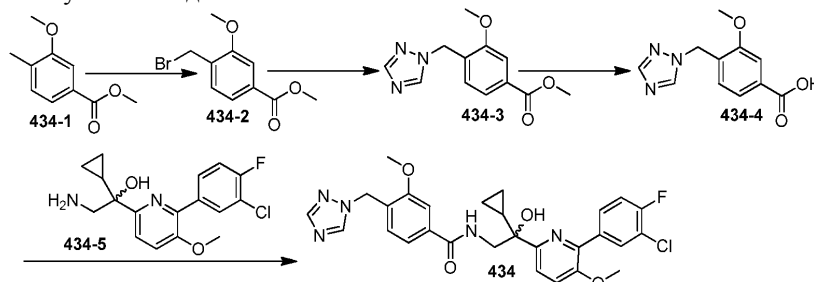
К раствору соединения 433-1 (2 г, 6,8 ммоль), калийтрифтор(винил)бората (0,917 мг, 6,8 ммоль) и  $Et_3N$  (1,73 г, 17,12 ммоль) в  $MeOH$  (30 мл) добавляли  $Pd(dppf)Cl_2$  (497 мг, 0,68 ммоль) в атмосфере  $N_2$ . Смесь перемешивали в атмосфере  $N_2$  при  $70^\circ C$  в течение 15 ч. Раствор охлаждали до к.т. и разбавляли этилацетатом (100 мл) и водой (50 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при низком давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (3% этилацетата в петролейном эфире), в результате чего получали соединение 433-2 в виде бесцветного масла (1,1 г, 84,6%).

К раствору соединения 433-2 (730 мг, 3,84 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли  $BH_3 \cdot TGF$  (4 мл, 1 М) при  $0^\circ C$  и перемешивали реакционную смесь при  $0^\circ C$  в течение 1 ч. Раствор обрабатывали  $NaOH$  (10 мл, 1 М в воде) и  $H_2O_2$  (3 мл) при  $0^\circ C$ . Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при низком давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:этилацетат 5:1), в результате чего получали соединение 433-3 (320 мг, 40,4%).

Соединение 433-4 получали по существу, как описано в процедуре получения соединения 426 с использованием соединения 433-3. Соединение 433-4 получали в форме белого твердого вещества (210 мг, 70,7%). Соединение 433 получали по существу, как описано в процедуре получения соединения 406 с использованием 433-4 и 433-5. Соединение 433 получали после очистки препаративной ВЭЖХ в форме белого твердого вещества (32 мг, 8,2%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  515,0  $[M+H]^+$ .

Пример 219. Получение соединения 434



Соединение 434-2 получали, как описано в публикации РСТ № WO 2009/055077, опубликованной 30 апреля 2009 г., которая включена в настоящий текст посредством ссылки с ограниченной целью использования содержащегося в нем описания получения соединения 434-2.

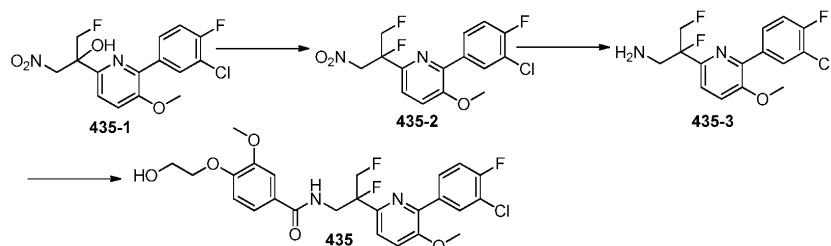
К суспензии 1,2,4-триазола (0,52 г, 7,51 ммоль) и  $K_2CO_3$  (2,57 г, 20,49 ммоль) в ДМФ (15 мл) добавляли соединение 434-2 (1,77 г, 6,83 ммоль) при  $0^\circ C$  и перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь вливали в воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (4×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при низком давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией.

Соединение 434-4 получали по существу, как описано в процедуре получения соединения 426 с использованием соединения 434-3. Соединение 434-4 получали в форме белого твердого вещества (0,4 г, 57,2%). Соединение 434 получали по существу, как описано в процедуре получения соединения 406 с

использованием соединения 434-4 и 434-5. Соединение 434 получали после очистки препаративной ВЭЖХ в форме белого твердого вещества (135 мг, 27,2%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  552,1  $[M+H]^+$ .

Пример 220. Получение соединения 435



К раствору соединения 435-1 (270 мг, 0,75 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли BAST (220 мг, 1,0 ммоль) при к.т. Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовали насыщ. раствором  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл), экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение 435-2 (271 мг, 99%) использовали без дальнейшей очистки.

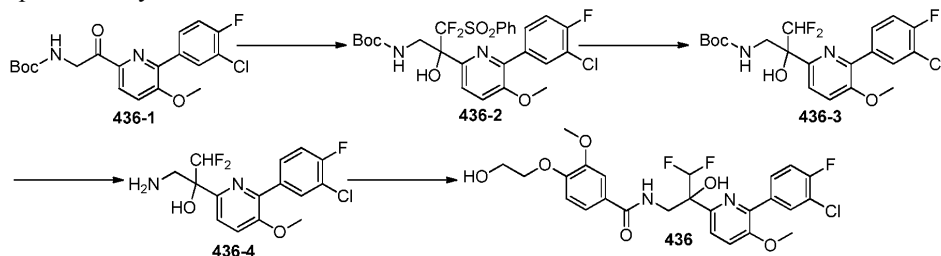
К раствору соединения 435-2 (271 мг, 0,75 ммоль) и  $\text{NiCl}_2$  (127 мг, 1 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (10 мл) порциями добавляли  $\text{NaBH}_4$  (380 мг, 1,0 ммоль) до поглощения исходных материалов. Реакционную смесь нейтрализовали водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (10%  $\text{EtOH}$  в этилацетате), в результате чего получали соединение 435-3 в виде бесцветного масла (130 мг, 50%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  331,1  $[M+H]^+$ .

Соединение 435 получали по существу, как описано в процедуре получения соединения 406 с использованием соединений 435-4 и 435-5. Соединение 435 получали после очистки препаративной ВЭЖХ в форме белого твердого вещества (85 мг, 47%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  525,2  $[M+H]^+$ .

Пример 221. Получение соединения 436



К перемешиваемому раствору соединения 436-1 (800 мг, 2,02 ммоль) и  $\text{PhSO}_2\text{CHF}_2$  (465 мг, 2,42 ммоль) в ТГФ (10 мл) по каплям добавляли диизопропиламид лития (LDA) (2 мл, 4 ммоль) при  $-78^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 2 ч и нагревали до  $0^\circ\text{C}$  в течение 30 мин. Реакционную смесь нейтрализовали насыщ. раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:этилацетат 3:1), в результате чего получали соединение 436-2 (610 мг, 51,6%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  587,1  $[M+H]^+$ .

К раствору соединения 436-2 (610 мг, 1,04 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляли  $\text{HOAc}$  (1 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (1 мл) при к.т. К смеси порциями добавляли магний (250 мг, 10,4 ммоль). После перемешивания при к.т. в течение 6 ч смесь выливали на смесь лед-вода (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали соединение 436-3 (320 мг, 68,9%).

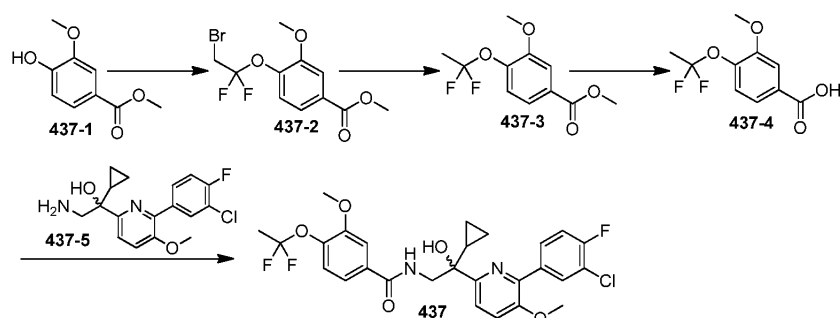
Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  446,9  $[M+H]^+$ .

К раствору соединения 436-3 (320 мг, 0,72 ммоль) в этилацетате (3 мл) добавляли  $\text{HCl}$ /этилацетат (3 мл, 4 М). Раствор перемешивали при к.т. в течение 30 мин, а затем концентрировали до сухости. Неочищенное соединение 436-4 (220 мг, 90,9%) использовали без очистки.

Соединение 436 получали по существу, как описано в процедуре получения 406 с использованием соединения 436-4 и 4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксибензойной кислоты. Соединение 436 получали после очистки препаративной ВЭЖХ в виде белого твердого вещества (40 мг, 11,7%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  541,0  $[M+H]^+$ .

Пример 222. Получение соединения 437



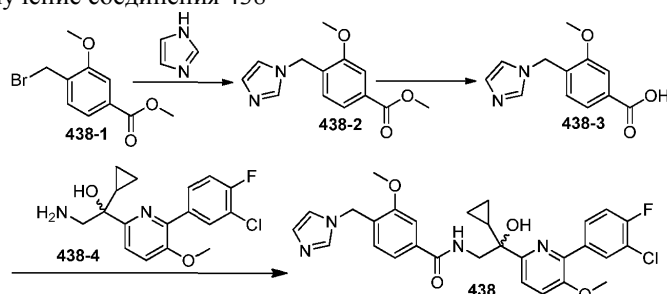
К раствору соединения 437-1 (1,0 г, 5,5 ммоль) и  $K_2CO_3$  (1,0 г, 7,3 ммоль) в смеси  $CH_3CN$  (10 мл) и  $H_2O$  (2 мл) добавляли 2-бром-1,1-дифторэтан (10,0 мл, ~2 М в ацетонитриле) при 0°C. Смесь перемешивали при 50°C в течение 10 ч. После охлаждения до к.т. смесь вливали в воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:этилацетат 10:1), в результате чего получали соединение 437-2 в форме масла (0,4 г, неочищенного).

К раствору соединения 437-2 (0,4 г, 1,2 ммоль) в  $MeOH$  (20 мл) добавляли  $Pd/C$  (0,3 г) в атмосфере  $N_2$ . Суспензию дегазировали и перезаполняли сосуд  $H_2$  (3×). Смесь перемешивали в атмосфере  $H_2$  (50 фунтов/кв. дюйм) при к.т. в течение 5 ч. Суспензию фильтровали через слой целита и концентрировали фильтрат до сухости. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:этилацетат 9:1), в результате чего получали соединение 437-3 в форме белого твердого вещества (250 мг, 84,7%).

Соединение 437-4 получали по существу, как описано в процедуре получения соединения 426 с использованием соединения 437-3. Соединение 437-4 получали в форме белого твердого вещества (201 мг, 85,1%). Соединение 437 получали по существу, как описано в процедуре получения 406 с использованием соединений 437-4 и 437-5. Соединение 437 получали после очистки препаративной ВЭЖХ в виде белого твердого вещества (50 мг, 36,4%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  551,2  $[M+H]^+$ .

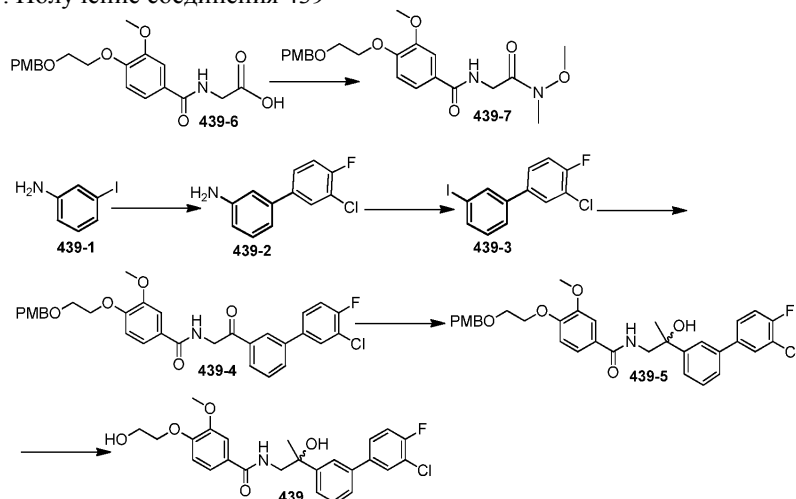
Пример 223. Получение соединения 438



Соединение 438-1 получали аналогично 434. Соединение 438-4 получали аналогично 406. Соединение 438 получали по существу, как описано в процедуре получения 434 с использованием 438-3 и 438-4. Соединение 438 получали после очистки препаративной ВЭЖХ в виде белого твердого вещества (230 мг, 23%).

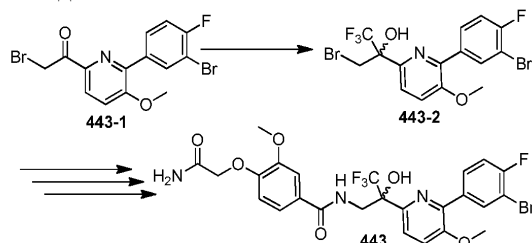
Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  551,0  $[M+H]^+$ .

Пример 224. Получение соединения 439





## Пример 228. Получение соединения 443

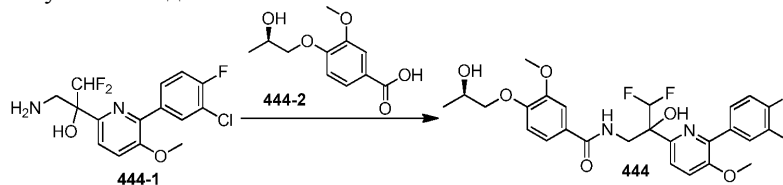


К раствору соединения 443-1 (511 мг, 1,27 ммоль) в безводном ДМФ (5 мл) добавляли TMS-CF<sub>3</sub> (217 мг, 1,53 ммоль) и LiOAc (8,4 мг, 0,127 ммоль) при к.т. и перемешивали смесь в течение 24 ч. Смесь обрабатывали раствором HCl (1,5 мл, 1 М) и перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×40 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (петролейный эфир:этилацетат 5:1), в результате чего получали соединение 443-2 (131 мг, 21,8%).

Соединение 443 получали по существу, как описано в процедуре получения соединения 428 с использованием соединений 443-2 и 442-2. Соединение 443 получали в форме белого твердого вещества (92 мг, 53,2%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+): m/z 616,0 [M+H]<sup>+</sup>.

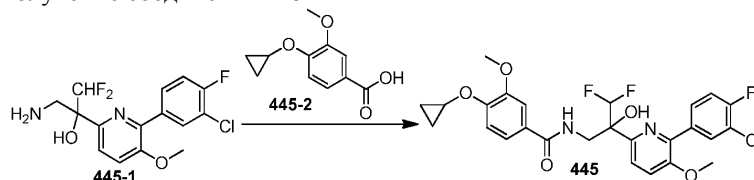
## Пример 229. Получение соединения 444



Соединение 444 получали по существу, как описано в процедуре получения соединения 406 с использованием соединений 444-1 и 444-2. Соединение 444 очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 444 в форме белого твердого вещества (55 мг, 25,4%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+): m/z 555,0 [M+H]<sup>+</sup>.

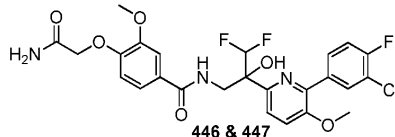
## Пример 230. Получение соединения 445



Соединение 445 получали по существу, как описано в процедуре получения 406 с использованием соединений 445-1 и 445-2. Соединение 445 очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали 445 в форме белого твердого вещества (56 мг, 36,3%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+): m/z 537,0 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 231. Получение соединений 446 и 447

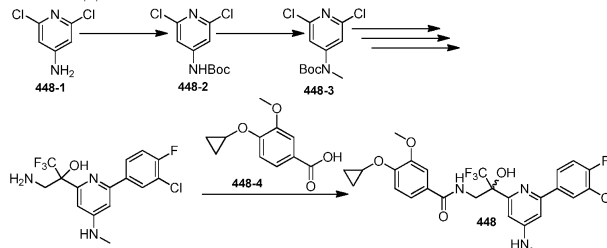


Соединение 442 (60 мг) разделяли методом сверхкритической жидкостной хроматографии, в результате чего получали два изомера: 446 (25 мг) и 447 (25 мг).

446: Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+): m/z 554,0 [M+H]<sup>+</sup>.

447: Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+): m/z 554,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 232. Получение соединения 448

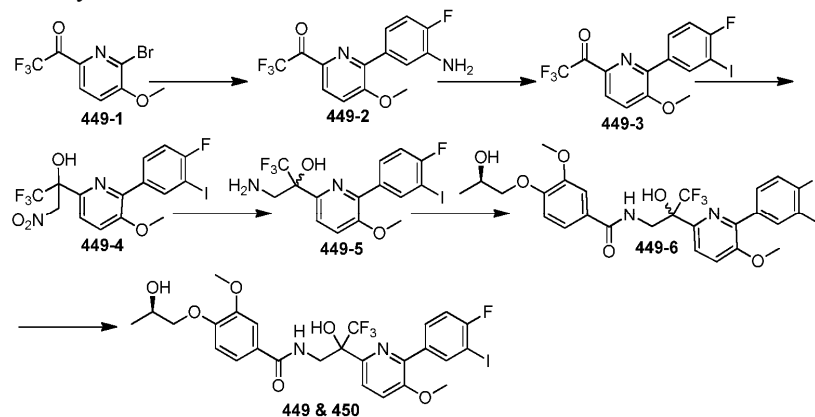


Соединение 448-2 получали по существу, как описано в источнике Jang с соавт., Tet. Lett. (2006), 47(50): 8917-8920, который включен в настоящий текст посредством ссылки с ограниченной целью использования содержащегося в нем описания получения соединения 448-2. К суспензии соединения 448-2 (6,0 г, 22,9 ммоль) и  $K_2CO_3$  (6,3 г, 45,6 ммоль) в  $CH_3CN$  (40 мл) добавляли MeI (6,5 г, 45,6 ммоль) при к.т. Раствор нагревали до  $80^\circ C$  и перемешивали в течение 8 ч. Осадок удаляли фильтрацией, органический слой концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:этилацетат 20:1), в результате чего получали соединение 448-3 (5,5 г, 87,3%) в форме белого твердого вещества.

Соединение 448 получали по существу, как описано в процедуре получения соединений 428 и 443 с использованием соединений 448-3 и 448-4. Неочищенное соединение 448 очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали 448 в форме белого твердого вещества (40 мг, 51,9%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  554,0  $[M+H]^+$ .

Пример 233. Получение соединений 449 и 450



Этап 1 и этап 3 осуществляли по существу, как описано в процедуре получения соединения 232. Этап 2 осуществляли по существу, как описано в процедуре получения соединения 426. к раствору соединения 449-4 (1,0 г, 2,06 ммоль) в  $AcOH$  (10 мл) порциями добавляли Fe (576 мг, 10,3 ммоль) в порошке. Смесь перемешивали при  $80^\circ C$  в течение 2 ч. После охлаждения до к.т. смесь нейтрализовали насыщенным раствором  $Na_2CO_3$  и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором, сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке (петролейный эфир:этилацетат 3:1), в результате чего получали 449-5 (435 мг, 46,4%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  457,0  $[M+H]^+$ .

Соединение 449-6 получали по существу, как описано в процедуре получения соединения 406 с использованием соединений 449-5 и (R)-4-(2-гидроксипропокси)-3-метоксибензойной кислоты. Неочищенное соединение 449-6 очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 449-6 (92 мг, 40,4%).

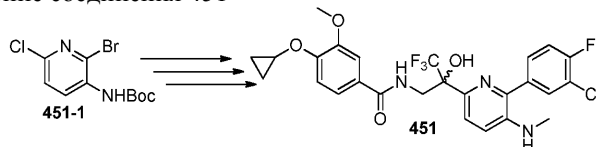
Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  665,0  $[M+H]^+$ .

Соединение 449-6 (92 мг) разделяли методом сверхкритической жидкостной хроматографии, в результате чего получали два изомера: 449 (32 мг) и 450 (33 мг).

449: Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  665,0  $[M+H]^+$ .

450: Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  665,1  $[M+H]^+$ .

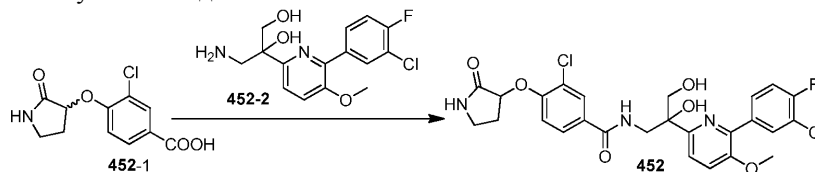
Пример 234. Получение соединения 451



Соединение 451 получали по существу, как описано в процедуре получения соединений 443 и 448 с использованием 451-1. Неочищенное соединение 451 очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 451 в форме белого твердого вещества (42 мг, 16,0%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  553,9  $[M+H]^+$ .

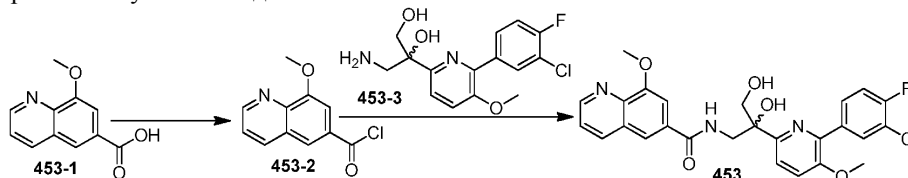
Пример 235. Получение соединения 452



Соединение 452-1 получали по существу, как описано в процедуре получения соединения 259. Соединение 452-2 получали по существу, как описано в процедуре получения соединения 471. Соединение 452 получали по существу, как описано в процедуре получения соединения 406 с использованием соединений 452-1 и 452-2. Неочищенное соединение 452 очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 452 в форме белого твердого вещества (90 мг, 19%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  564,0  $[M+H]^+$ .

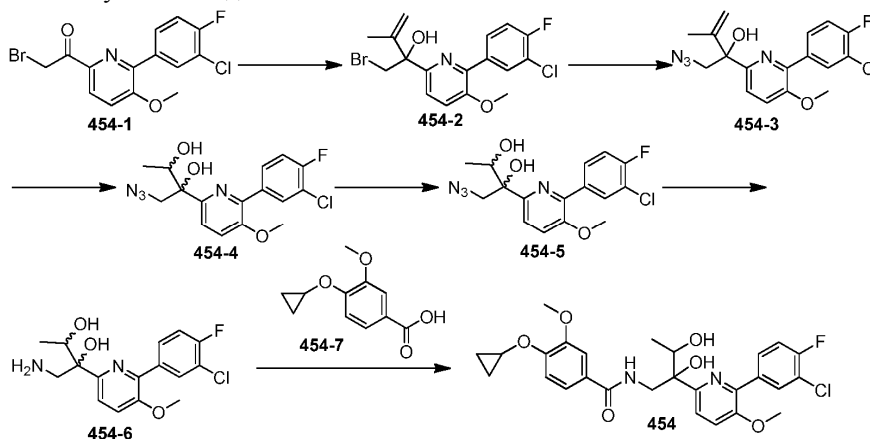
Пример 236. Получение соединения 453



К раствору соединения 453-1 (100 мг, 0,493 ммоль) в  $SOCl_2$  (3 мл) добавляли ДМФ (одну каплю) при  $0^\circ C$  и перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь упаривали совместно с толуолом (2×) и снова растворяли в безводном ДХМ (5 мл). Раствор обрабатывали триэтанолламин (99,6 мг, 0,986 моль) и соединением 453-3 (164,2 мг, 0,493 моль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь разбавляли дихлорметаном (20 мл) и промывали солевым раствором (20 мл). Органическую фазу сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 453 (42 мг, Выход: 16,7%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  512,1  $[M+H]^+$ .

Пример 237. Получение соединения 454



Соединение 454-2 получали по существу, как описано в процедуре получения соединения 406 с использованием соединения 454-1 и проп-1-ен-2-илмагнийбромида. Неочищенное соединение 454-2 очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:этилацетат 8:1), в результате чего получали соединение 454-2 в виде твердого вещества (0,8 г).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  401,9  $[M+H]^+$ .

К раствору соединения 454-2 (800 мг, 2,0 ммоль) в ДМСО (10 мл) добавляли  $NaN_3$  (650 мг, 10,0 ммоль) при к.т. и перемешивали смесь в течение 5 ч. Реакционную смесь нейтрализовали водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:этилацетат 6:1), в результате чего получали соединение 454-3 (402 мг, 55,1%) в форме белого твердого вещества.

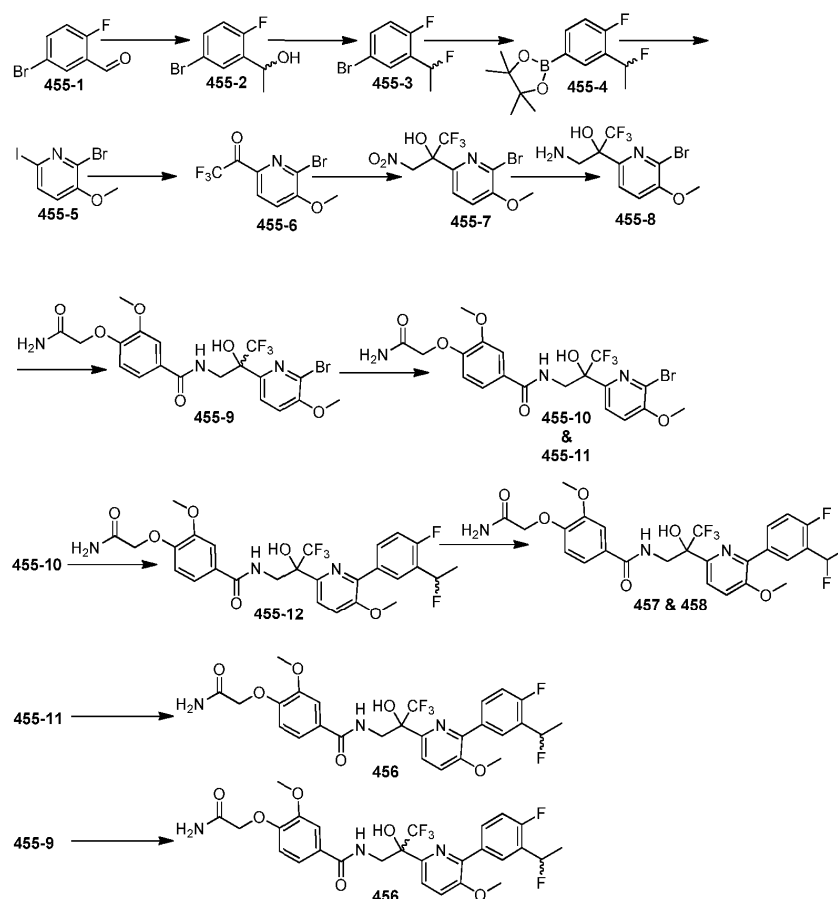
Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  362,9  $[M+H]^+$ .

Озон барботировали в раствор соединения 454-3 (402 мг, 1,1 ммоль) в безводном метаноле (20 мл) при  $-78^\circ C$  в течение 10 мин. После вытеснения избытка озона азотом добавляли  $NaBH_4$  (125 мг, 3,3 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Реакционную смесь нейтрализовали водой и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:этилацетат 5:1), в результате чего получали соединение 454-4 в форме масла (303 мг, 74,6%).

Соединение 454 получали по существу, как описано в процедуре получения соединения 428 из 454-4 и 454-7. Неочищенное соединение 454 очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 454 в форме белого твердого вещества (40 мг, 31,4%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  531,0  $[M+H]^+$ .

Пример 238. Получение соединений 455-457 и 458



Соединение 455-2 получали по существу, как описано в публикации РСТ № WO 2012/057247, опубликованной 3 мая 2012 г., которая включена в настоящий текст посредством ссылки с ограниченной целью использования содержащегося в ней описания получения соединения 455-2. К раствору соединения 455-2 (2,0 г, 9,17 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли трифторид диметиламиносеры (DAST) (6,0 г, 36 ммоль) при 0°C и перемешивали смесь при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовали водой (50 мл). Органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:этилацетат 100:1), в результате чего получали соединение 455-3 (1,2 г, 60%).

К раствору соединения 455-3 (1,2 г, 5,4 ммоль) в безводном ТГФ (40 мл) по каплям добавляли н-бутиллитий (3 мл, 2,5М в гексане) при -78°C и перемешивали раствор в течение 1 ч. добавляли по каплям 2-изопропоксид-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (1,5 г, 8,1 ммоль) и перемешивали смесь при -78°C в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовали водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:этилацетат 100:1), в результате чего получали соединение 455-4 (0,4 г, 28%).

Соединения 455-5 - 455-7 получали по существу, как описано в процедуре получения соединения 449 с использованием соединения 455-4. Неочищенное соединение 455-7 очищали на колонке с гелем, в результате чего получали соединение 455-7 (0,9 г, 67%). Суспензию соединения 455-7 (1,0 г, 2,9 ммоль) и SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (2,6 г, 12 ммоль) в этилацетате (15 мл) перемешивали при 70°C в течение ночи. После охлаждения до к.т. добавляли NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O (5 мл) и перемешивали смесь в течение 30 мин. Образовывался белый осадок, который удаляли фильтрацией. Фильтрат промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Соединение 455-8 (0,8 г) использовали без дальнейшей очистки.

Соединение 455-9 получали по существу, как описано в процедуре получения 406 с использованием соединений 455-8 и 4-(2-амино-2-оксоэтокси)-3-метоксибензойной кислоты. Неочищенное соединение 455-9 очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 455-9 в форме белого твердого вещества (570 мг, 41%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+): m/z 521,8 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединение 455-9 (570 мг, 1,09 ммоль) разделяли методом сверхкритической жидкостной хроматографии, в результате чего получали два энантиомера: 455-10 (230 мг) и 455-11 (220 мг, 42%).

К раствору соединений 455-10 (100 мг, 0,19 ммоль) и 455-4 (150 мг, 0,56 ммоль) в смеси растворителей: диоксан (4 мл) и H<sub>2</sub>O (0,5 мл) добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (10 мг, 0,012 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (55 мг,



0,4 ммоль). Смесь дегазировали, а затем снова заполняли  $N_2$  (3×). Смесь нагревали до 150°C под действием микроволнового излучения в течение 50 мин. Смесь охлаждали до к.т. и разбавляли этилацетатом (30 мл) и водой (30 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 455-12 в форме белого твердого вещества (80 мг, 70%).

Соединение 455-12 (80 мг, 0,15 ммоль) разделяли методом сверхкритической жидкостной хроматографии, в результате чего получали два изомера: 457 (30 мг) и 458 (29 мг).

457: Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  584,1  $[M+H]^+$ .

458: Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  584,1  $[M+H]^+$ .

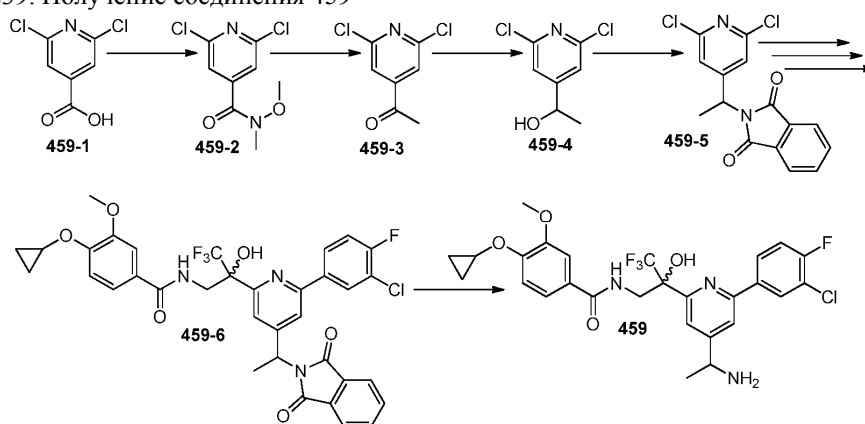
Соединение 456 получали с использованием соединений 455-11 и 455-4. Неочищенное соединение 456 очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 456 в форме белого твердого вещества (75 мг, 65%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  584,1  $[M+H]^+$ .

Соединение 455 получали с использованием соединений 455-9 и 455-4. Неочищенное соединение 455 очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали 455 в форме белого твердого вещества (40 мг, 23,3%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  584,1  $[M+H]^+$ .

Пример 239. Получение соединения 459



Соединение 459-2 получали по существу, как описано в источнике Нау с соавт., J. Med. Chem. (2010), 53(2):787-797, который включен в настоящий текст посредством ссылки с ограниченной целью использования содержащегося в нем описания получения соединения 459-2. Соединение 459-3 получали по существу, как описано в публикации РСТ № WO 2012/020786, опубликованной 16 февраля 2012 г, которая включена в настоящий текст посредством ссылки с ограниченной целью использования содержащегося в ней описания получения соединения 459-3.

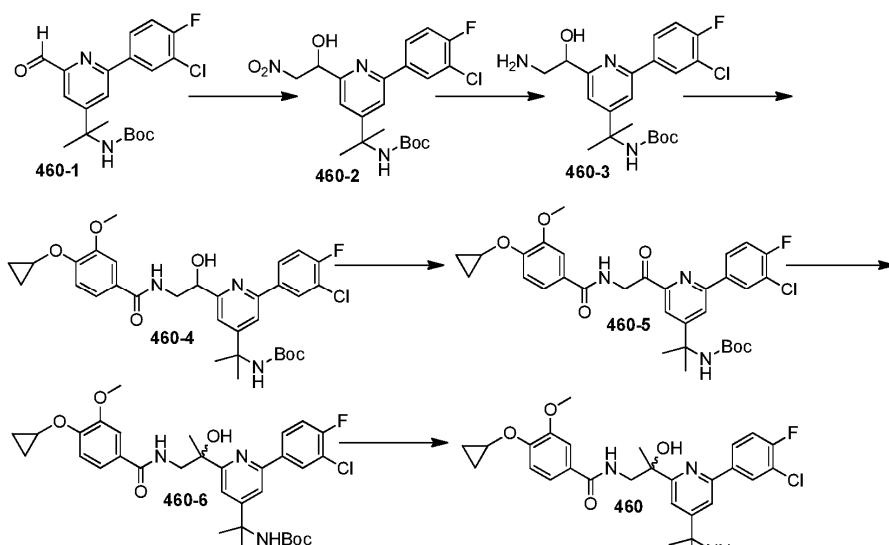
К раствору соединения  $NaNH_4$  (60 мг, 1,58 ммоль) в смеси ТГФ (5 мл) и MeOH (1 мл) добавляли 459-3 (150 мг, 0,794 ммоль) порциями. Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовали водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (10-20% этилацетата в петролейном эфире), в результате чего получали соединение 459-4 (97 мг, 63,8%).

К раствору соединения 459-4 (573 мг, 3,0 ммоль), изоиндолин-1,3-диона (441 мг, 3,0 ммоль) и  $PPh_3$  (943 мг, 3,0 ммоль) в безводном ТГФ (15 мл) по каплям добавляли DIAD (727 мг, 3,0 ммоль) при 0°C в атмосфере  $N_2$ . Смесь перемешивали в течение 2 ч при к.т. Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным раствором  $NaHCO_3$  (30 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным  $MgSO_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:этилацетат 10:1), в результате чего получали соединение 459-5 (604 мг, 62,9%).

Соединения 459-5 - 459-12 получали по существу, как описано в процедуре получения соединения 428. Неочищенное соединение 459-12 очищали колоночной флэш-хроматографией (10-20% этилацетата в петролейном эфире), в результате чего получали соединение 459-12 (127 мг, 65,8%). Суспензию соединения 459-12 (127 мг, 0,326 ммоль) в  $N_2H_4 \cdot H_2O$  (10 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали 459 (35 мг, 33,9%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  568,0  $[M+H]^+$ .

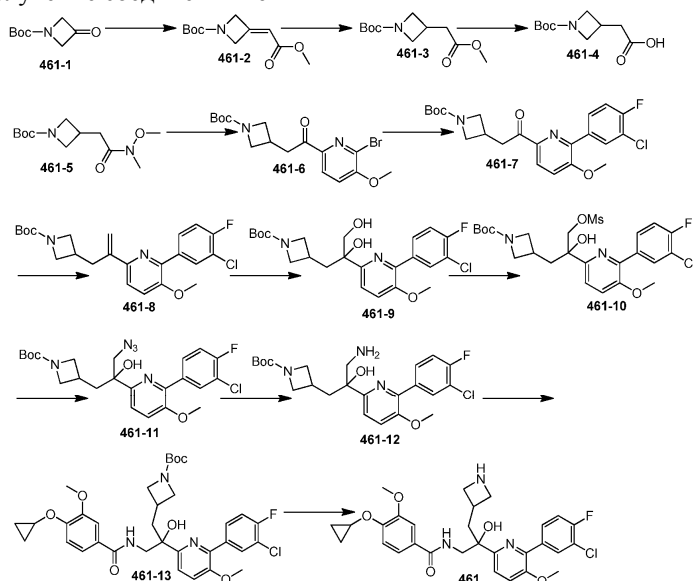
Пример 240. Получение соединения 460



Соединения 460-1 - 460-6 получали по существу, как описано в процедуре получения соединений 272 и 403. Неочищенное соединение 460-6 очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 460-6 в форме белого твердого вещества (67 мг, 50%). К раствору соединения 460-6 (100 мг, 0,16 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУК (1 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали 460 (30 мг, 60%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  528,1  $[M+H]^+$ .

Пример 241. Получение соединения 461



Соединение 461-2 получали по существу, как описано в публикации РСТ № WO 2013/055645, опубликованной 18 апреля 2013 г., которая включена в настоящий текст посредством ссылки с ограниченной целью использования содержащегося в ней описания получения соединения 461-2. Соединение 461-3 получали по существу, как описано в источнике Podlech с соавт., *Helv. Chimica Acta* (1995), 78(5):1238-1246, который включен в настоящий текст посредством ссылки с ограниченной целью использования содержащегося в нем описания получения соединения 461-3. Соединение 461-4 получали по существу, как описано в публикации РСТ № WO 2009/154780, опубликованной 23 декабря 2009 г., которая включена в настоящий текст посредством ссылки с ограниченной целью использования содержащегося в ней описания получения соединения 461-4.

К раствору соединения 461-4 (9,0 г, 39,3 ммоль) в безводном ДМФ (50 мл) добавляли DIPEA (15,2 г, 117,9 ммоль) и HATU (14,9 г, 39,3 ммоль) и перемешивали смесь при к.т. в течение 30 мин. Добавляли N,O-диметилгидроксиламин (3,85 г, 39,3 ммоль) и перемешивали смесь при к.т. в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:этилацетат 10:1), в результате чего получали соединение 461-5 (8,5 г, 70,7%).

К раствору соединения 461-5 (8,0 г, 31,0 ммоль) и 2-бром-6-йод-3-метоксипиридина (9,7 г,

31,0 ммоль) в безводном ТГФ (120 мл) по каплям добавляли *i*-PrMgCl (23,5 мл, 46,51 ммоль) при 0°C и перемешивали смесь при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь нейтрализовали водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×150 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:этилацетат 8:1), в результате чего получали соединение 461-6 (6,0 г, 49,6%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+): *m/z* 385,01 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединение 461-7 получали по существу, как описано в процедуре получения соединения 428 с использованием соединения 461-6. Соединение 461-7 (4,2 г) получали после очистки колоночной хроматографией.

К суспензии CH<sub>3</sub>P<sup>+</sup>Ph<sub>3</sub>Br<sup>-</sup> (2,46 г, 6,92 ммоль) в толуоле (20 мл) по каплям добавляли NaHMDS (6,92 мл, 1 М в ТГФ) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали в течение 30 мин. Смесь охлаждали до -78°C и добавляли 461-7 (2,0 г, 4,6 ммоль), а затем перемешивали при -78°C до температуры дефлегмации в течение ночи. Реакционную смесь нейтрализовали водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:этилацетат 5:1), в результате чего получали соединение 461-8 (1,2 г, 61,0%).

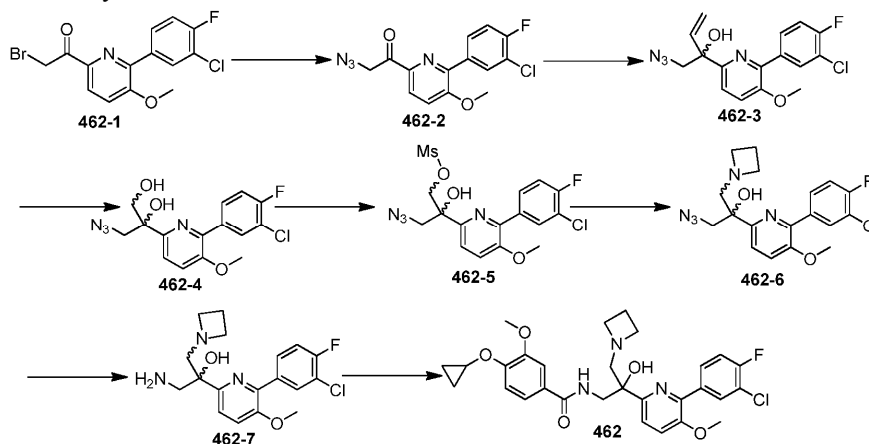
К раствору соединения 461-8 (1,3 г, 3,0 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли N-метилморфолин N-оксид (NMO) (1,05 г, 9,0 ммоль) и OsO<sub>4</sub> (38,4 мг, 0,15 ммоль) и перемешивали смесь при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь нейтрализовали насыщ. раствором Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:этилацетат 3:1), в результате чего получали 461-9 (0,85 г, 60,7%).

В ледяной раствор соединения 461-9 (265 мг, 0,725 ммоль) и триэтанолamina (220 мг, 2,2 ммоль) в безводном ДХМ (20 мл) по каплям добавляли MsCl (1,0 г, 8,7 ммоль) и перемешивали смесь при к.т. в течение 1 ч. Смесь промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:этилацетат 5:1), в результате чего получали соединение 461-10 (250 мг, 63,4%).

Соединение 461 получали по существу, как описано в процедуре получения соединения 428 из 461-10. Неочищенное соединение 461 очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 461 в форме белого твердого вещества (36 мг, 20,2%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+): *m/z* 556,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 242. Получение соединения 462



К раствору соединения 462-1 (3,56 г, 10,0 ммоль) в ДМСО (30 мл) порциями добавляли NaN<sub>3</sub> (1,95 г, 30,0 ммоль) при 25°C и перемешивали смесь в течение 30 мин. Смесь вливали в воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:этилацетат 5:1), в результате чего получали соединение 462-2 (2,4 г, 75,1%) в форме белого твердого вещества.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+): *m/z* 320,9 [M+H]<sup>+</sup>.

К раствору соединения 462-2 (2,4 г, 7,5 ммоль) в безводном ТГФ (30 мл) по каплям добавляли винилмагния бромид (7,5 мл, 1,0 М в ТГФ) при -30°C в атмосфере N<sub>2</sub> и перемешивали смесь в течение 30 мин. Реакционную смесь нейтрализовали насыщ. раствором NH<sub>4</sub>Cl (50 мл). Смеси давали нагреться до к.т. и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:этилацетат 5:1), в результате чего получали соединение 462-3 в форме белого твердого вещества (2,0 г, 76,9%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  349,0  $[M+H]^+$ .

Озон барботировали в раствор соединения 462-3 (2,0 г, 5,7 ммоль) в безводном MeOH (20 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 10 мин. После вытеснения избытка озона азотом порциями добавляли  $\text{NaBH}_4$  (800 мг, 21,1 ммоль) при к.т. Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Реакционную смесь нейтрализовали водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом ( $2 \times 50$  мл). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:этилацетат 1:1), в результате чего получали соединение 462-4 в форме масла (1,6 г, 80,1%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  352,9  $[M+H]^+$ .

К раствору соединения 462-4 (1,6 г, 4,5 ммоль) и триэаноламина (900 мг, 8,9 ммоль) в безводном ДХМ (20 мл) по каплям добавляли  $\text{MsCl}$  (500 мг, 4,4 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . Раствор перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 30$  мл). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:этилацетат 4:1), в результате чего получали соединение 462-5 в виде твердого вещества (1,6 г, 84,2%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  431  $[M+H]^+$ .

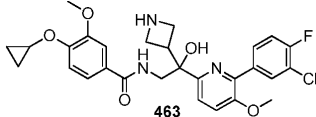
К раствору соединения 462-5 (1,6 г, 3,7 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (20 мл) добавляли азетидин гидрохлорид (1,6 г, 17,2 ммоль) при к.т. Раствор нагревали до  $70^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 8 ч. После охлаждения до к.т. реакционную смесь гасили водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 30$  мл). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:этилацетат 1:1), в результате чего получали соединение 462-6 в форме масла (500 мг, 35,7%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  391,9  $[M+H]^+$ .

Соединение 462 получали по существу, как описано в процедуре получения соединения 428 с использованием соединения 462-6. Неочищенное соединение 462 очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 462 в форме белого твердого вещества (10 мг, 6,5%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  556,1  $[M+H]^+$ .

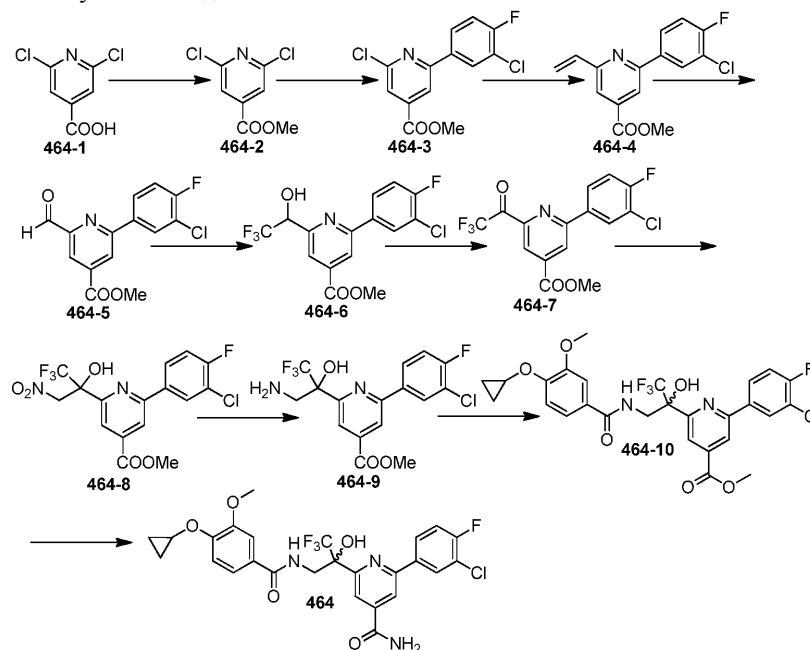
Пример 243. Получение соединения 463



Соединение 463 получали по существу, как описано в процедуре получения соединения 461 с использованием 1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-карбоновой кислоты. Соединение 463 получали в виде белого твердого вещества (40 мг, 40%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  542,1  $[M+H]^+$ .

Пример 244. Получение соединения 464



Соединение 464-2 получали по существу, как описано в источнике Zornik с соавт., Chem. Eur. J. (2011), 17(5):1473-1484 и S1473/1-S1473/121, который включен в настоящий текст посредством ссылки с

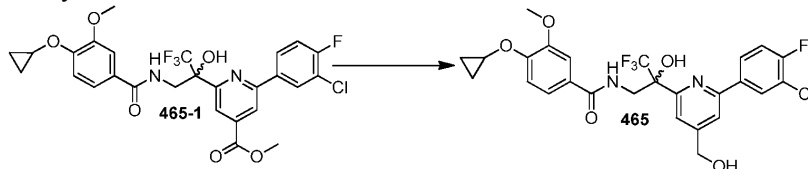
ограниченной целью использования содержащегося в нем описания получения соединения 464-2. Соединение 464-10 получали по существу, как описано в процедуре получения соединения 272 с использованием соединения 464-2. Соединение 464-10 получали в виде белого твердого вещества (300 мг, 68,5%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  582,9  $[M+H]^+$ .

К раствору соединения 464-10 (50 мг, 0,086 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) в запечатанной пробирке добавляли воду с аммиаком (2 мл). Смесь затем перемешивали при 100°C в течение ночи. После охлаждения до к.т. смесь концентрировали до сухости, остаток очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 464 (15 мг, 30,8%) в форме белого твердого вещества.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  568,0  $[M+H]^+$ .

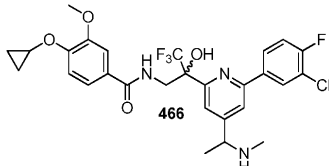
Пример 245. Получение соединения 465



К перемешиваемому раствору соединения 465-1 (87,3 мг, 0,15 ммоль) в ТГФ (5 мл) при 0°C добавляли алюмогидрид лития (5,7 мг, 0,15 ммоль) в атмосфере  $N_2$ . После перемешивания при 0°C в течение 1 ч реакцию смесь нейтрализовали водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 10$  мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и концентрировали до сухости. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 465 (50 мг, 60,2%) в форме белого твердого вещества.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  555,0  $[M+H]^+$ .

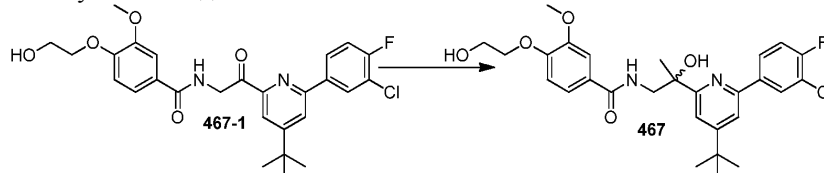
Пример 246. Получение соединения 466



Соединение 466 получали по существу, как описано в процедуре получения соединения 459 с использованием 1-(2,6-дихлорпиридин-4-ил)этанона. Соединение 466 получали в виде белого твердого вещества (20 мг, 18,5%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  582,1  $[M+H]^+$ .

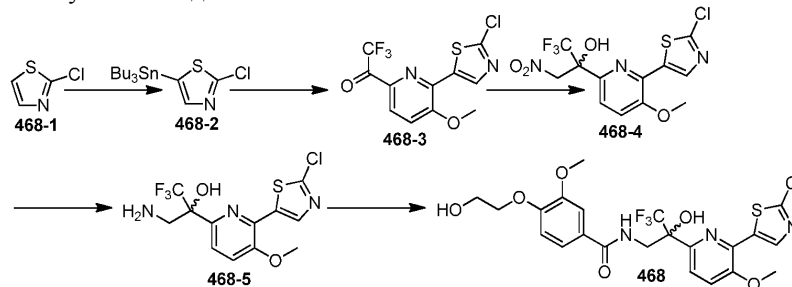
Пример 247. Получение соединения 467



К раствору соединения 467-1 (60 мг, 0,12 ммоль) в ТГФ (4 мл) по каплям добавляли  $MeMgCl$  (1 мл, 3 М в эфире) при 0°C и перемешивали смесь в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным раствором  $NH_4Cl$  и экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 10$  мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали 467 (30 мг, 47%) в форме белого твердого вещества.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  531,3  $[M+H]^+$ .

Пример 248. Получение соединения 468



К раствору соединения 468-1 (2,4 г, 20 ммоль) в безводном ТГФ (50 мл) добавляли *n*-бутиллитий (8 мл, 2,5 М в гексане) при -78°C в атмосфере  $N_2$  и перемешивали смесь в течение 0,5 ч. К смеси порциями добавляли трибутилхлоростаннан (6,5 г, 20 ммоль) и перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Реакци-



концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:этилацетат 2:1), в результате чего получали соединение 135-5 (1,1 г, 62,5%).

К раствору соединения 135-5 (1,1 г, 3,7 ммоль) и  $\text{PPh}_3$  (1,5 г, 5,7 ммоль) в безводном ТГФ (10 мл) при к.т. в атмосфере  $\text{N}_2$  добавляли DIAD (1,2 г, 5,7 ммоль). Смесь нагревали до  $70^\circ\text{C}$  в течение 1 ч, а затем охлаждали до к.т. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 30$  мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:этилацетат 2:1), в результате чего получали соединение 135-6 (0,8 г, 78%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  281,8  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

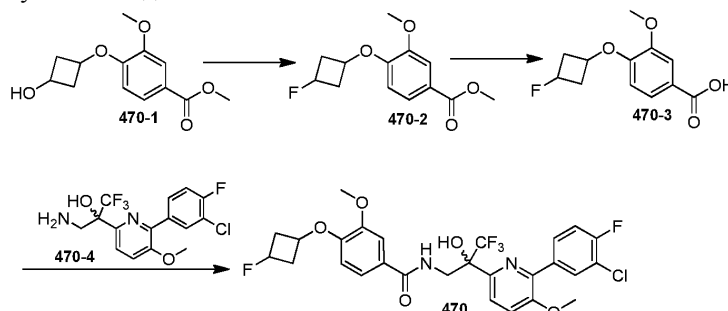
К раствору соединений 135-6 (0,8 г, 7,1 ммоль) и 135-7 (2,2 г, 7,1 ммоль) в ТГФ (10 мл) по каплям в атмосфере  $\text{N}_2$  добавляли  $i\text{-PrMgBr}$  (21 мл, 1,0 М в ТГФ) и перемешивали смесь при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовали насыщ. раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 30$  мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:этилацетат 1:1), в результате чего получали соединение 135-8 (1,2 г, 77%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  408,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

К раствору соединения 135-8 (408 мг, 1,0 ммоль), (3-хлор-4-фторфенил)бороновой кислоты (175 мг, 1,0 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (276 мг, 2,0 ммоль) в диоксане (5 мл) и воде (1 мл) в атмосфере  $\text{N}_2$  добавляли  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (82 мг, 0,1 ммоль). Смесь нагревали до  $120^\circ\text{C}$  под действием микроволнового излучения и перемешивали в течение 30 мин. Смесь охлаждали до к.т., выливали в холодную  $\text{H}_2\text{O}$  и экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 10$  мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ЖХВД, в результате чего получали соединение 135 (80 мг) в форме белого твердого вещества.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  502,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 251. Получение соединения 470



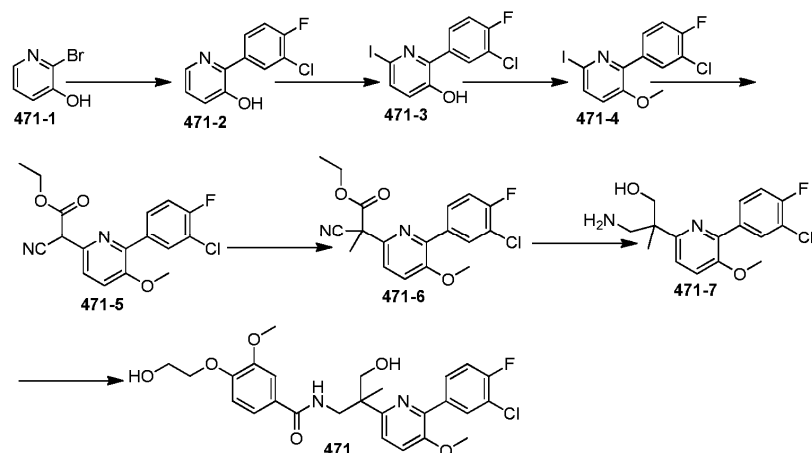
К раствору соединения 470-1 (1,7 г, 6,7 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли трифторид диметиламинсера (DAST) (3 мл) при  $0^\circ\text{C}$  и перемешивали смесь при  $0^\circ\text{C}$  в течение 30 мин. Полученное вещество нейтрализовали насыщ. раствором  $\text{NaHCO}_3$  при  $0^\circ\text{C}$  и экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 20$  мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:этилацетат 15:1), в результате чего получали соединение 470-2 в форме белого твердого вещества (800 мг, 47,1%).

К раствору соединения 470-2 (254 мг, 1,0 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (5 мл) добавляли  $\text{NaOH}$  (5 мл, 2н.) и перемешивали смесь при нагревании с обратным холодильником в течение 1 ч. Смесь охлаждали до к.т. и подкисляли до 4-5 с использованием  $\text{HCl}$  (2 М). Смесь экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 20$  мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали соединение 470-3 в форме белого твердого вещества (100 мг, 41,6%).

К раствору соединения 470-3 (100 мг, 0,42 ммоль),  $\text{NATU}$  (190 мг, 0,5 ммоль) и  $\text{DIPEA}$  (129 мг, 1,0 ммоль) в безводном ДХМ (5 мл) при  $25^\circ\text{C}$  добавляли соединение 470-4 (140 мг, 0,39 ммоль). Раствор перемешивали в течение 1 ч, после чего гасили водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Водную фазу экстрагировали дихлорметаном ( $2 \times 10$  мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ЖХВД, в результате чего получали соединение 470 в форме белого твердого вещества (60 мг, 24,5%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  586,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 252. Получение соединения 471



К раствору бромида соединения 471-1 (5,0 г, 28,9 ммоль) и (3-хлор-4-фторфенил)бороновой кислоты (5,5 г, 31,8 ммоль) в диоксане (50 мл) в атмосфере  $N_2$  добавляли  $Pd(dppf)Cl_2$  (816 мг, 1,0 ммоль) и свежеприготовленный раствор  $Cs_2CO_3$  (11 г в 50 мл воды). Смесь перемешивали при  $70^\circ C$  в течение 3 ч. Раствор охлаждали до к.т., вливали в ледяную воду и экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 100$  мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:этилацетат 10:1-5:1), в результате чего получали соединение 471-2 (5,5 г) в форме белого твердого вещества.

К раствору соединения 471-2 (3,9 г, 17,4 ммоль) и  $K_2CO_3$  (3,0 г, 21,7 ммоль) в ДМФ (50 мл) порциями при к.т. добавляли  $I_2$  (1,4 г, 5,5 ммоль) и перемешивали смесь в течение 2 ч. Реакционную смесь нейтрализовали насыщ. раствором  $Na_2S_2O_3$  и экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 50$  мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводной  $Na_2SO_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:этилацетат 50:1-25:1), в результате чего получали соединение 471-3 в форме белого твердого вещества (2,1 г, 50%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  349,8  $[M+H]^+$ .

К раствору соединения 471-3 (2,0 г, 5,7 ммоль) и  $K_2CO_3$  (790 мг, 5,7 ммоль) в ДМФ (25 мл) по каплям при  $0^\circ C$  добавляли  $MeI$  (1,5 г, 11 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь нейтрализовали водой и экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 50$  мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводной  $Na_2SO_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:этилацетат 50:1), в результате чего получали соединение 471-4 в форме белого твердого вещества (1,1 г, 55%).

К раствору соединения 471-4 (1,1 г, 3,0 ммоль), гидрохлорида пиколиновой кислоты (240 мг, 1,5 ммоль),  $Cs_2CO_3$  (2,8 г, 8,7 ммоль) и  $CuI$  (165 мг, 0,75 ммоль) в ДМФ (20 мл) в атмосфере  $N_2$  добавляли этил-2-цианоацетат (650 мг, 6,0 ммоль). Смесь нагревали до  $130^\circ C$  под действием микроволнового излучения и перемешивали в течение 30 мин. Смесь охлаждали до к.т., вливали в воду и экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 30$  мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводной  $Na_2SO_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:этилацетат 10:1-5:1), в результате чего получали соединение 471-5 в виде твердого желтого вещества (720 мг, 65%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  348,8  $[M+H]^+$ .

К раствору соединения 471-5 (720 мг, 2,04 ммоль) в безводном ДМФ (15 мл) порциями при  $0^\circ C$  добавляли  $NaN$  (130 мг, 3,12 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин. добавляли  $MeI$  (840 мг, 6 ммоль). Смесь перемешивали при  $0^\circ C$  в течение 2 ч. Реакционную смесь нейтрализовали водой и экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 30$  мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводной  $Na_2SO_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:этилацетат 25:1), в результате чего получали 471-6 в форме белого твердого вещества (468 мг, 65%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  362,8  $[M+H]^+$ .

К раствору соединения 471-6 (460 мг, 1,27 ммоль) в безводном ТГФ (15 мл) добавляли алюмогидрид лития (250 мг, 5 ммоль) при  $0^\circ C$  в атмосфере  $N_2$  и перемешивали реакционную смесь при  $0^\circ C$  в течение 2 ч. Реакционную смесь нейтрализовали водой и экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 30$  мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводной  $Na_2SO_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ, в результате чего получали соединение 471-7 (150 мг, 36%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  324,8  $[M+H]^+$ .

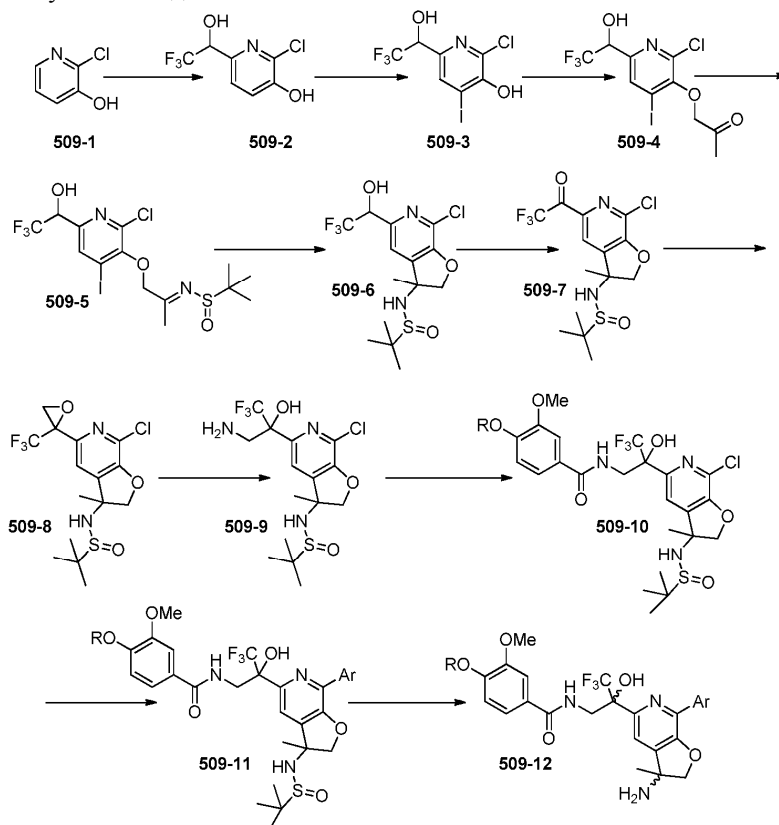
К раствору 4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксибензойной кислотой (60 мг, 0,3 ммоль),  $NATU$  (70 мг,



0,5 ммоль) и DIEA (300 мг, 0,7 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли амин 471-7 (100 мг, 0,3 ммоль). После перемешивания при к.т. в течение 30 мин реакционную смесь нейтрализовали насыщ. раствором  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали дихлорметаном ( $3 \times 10$  мл). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором, сушили над безводной  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ЖХВД, в результате чего получали соединение 471 в форме белого твердого вещества (55 мг, 32%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  519,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 253. Получение соединений 509-513



Карбонат калия (29,8 г, 216 ммоль) и трифторацетальдегидэтиловый полуацеталь (19 мл, 162 ммоль) последовательно добавляли к суспензии соединения 509-1 (14,0 г, 108 ммоль) в воде (210 мл). Реакционную смесь перемешивали при  $100^\circ\text{C}$  в течение ночи. Добавляли дополнительное количество трифторацетальдегидэтилового полуацетала (19 мл, 162 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 7 ч, после чего добавляли еще трифторацетальдегидэтиловый полуацеталь (19 мл, 162 ммоль). После 16 ч при  $100^\circ\text{C}$  реакционную смесь охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ , нейтрализовывали 1 М водн. раствором  $\text{HCl}$  и экстрагировали этилацетатом. Органическую часть сушили с использованием  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан:EtOAc, от 100:0 до 70:30) давала соединение 509-2 (24,0 г, 80% чистота А/А УФ).

К раствору соединения 509-2 (24,0 г) и карбоната калия (28,9 г, 210 ммоль) в воде (350 мл) добавляли йод (40,1 г, 158 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Добавляли 1 М водн. раствор тиосульфата натрия. Смесь обрабатывали 3н. водн.  $\text{HCl}$  до образования белого твердого вещества. Добавляли EtOAc и разделяли слои. Водную фазу экстрагировали этилацетатом ( $3 \times$ ). Объединенные органические фракции сушили при помощи  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтровали. Растворители удаляли при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан:EtOAc, от 100:0 до 70:30) давала соединение 509-3 в форме белого твердого вещества (21,0 г, 50% после двух этапов).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление)  $m/z$ : 354,03  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

К раствору соединения 509-3 (10,5 г, 29,8 ммоль) и карбоната калия (6,18 г, 44,8 ммоль) в ацетоне (170 мл) добавляли хлорацетон (2,6 мл, 32,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при  $50^\circ\text{C}$  в течение ночи. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, остаток разделяли между водой и EtOAc. Разделяли слои, сушили органическую фракцию с использованием  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с дихлорметаном, остаток сушили, в результате чего получали соединение 509-4 в форме белого твердого вещества (6,80 г, 55%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление)  $m/z$ : 409,92  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Надсадочную жидкость концентрировали при пониженном давлении, остаток хроматографировали (циклогексан:EtOAc, от 100:0 до 0:100), в результате чего получали не участвовавшее в реакции вещество 509-3 (1,20 г, 11%).

Реакцию проводили в восьми партиях. Смесь соединения 509-4 (841 мг, 2,05 ммоль), 2-метилпропан-2-сульфинамида (273 мг, 2,26 ммоль) и этоксида титана (IV) (1,03 г, 4,51 ммоль) в ТГФ (16 мл) нагревали до 70°C (в запечатанной колбе, дегазированной и продутой N<sub>2</sub>). Смесь перемешивали при 70°C в течение 3 ч. Восемь партий объединяли. Добавляли EtOAc и воду. Смесь перемешивали в течение 5 мин, а затем фильтровали через слой целита. Разделяли слои и экстрагировали водную фракцию этилацетатом. Объединенные органические фракции сушили при помощи Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан:EtOAc, от 50:50 до 0:100) давала соединение 509-5 (5,36 г, 63%).

СВЭЖХ/МС(+электрораспыление): m/z 513,10 [M+H]<sup>+</sup>.

К раствору EtMgBr (1 М в ТГФ, 5,23 мл, 5,23 ммоль) в ТГФ (15 мл), предварительно охлажденному до 0°C, добавляли н-бутиллитий (1,6 М раствор в ТГФ, 6,60 мл, 10,5 ммоль). Через 10 мин смесь охлаждали до -78°C. Добавляли по каплям раствор соединения 509-5 (2,68 г, 5,23 ммоль) в ТГФ (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 15 мин. Реакционную смесь гасили метанолом (MeOH) и разбавляли этилацетатом. Органическую часть промывали солевым раствором и экстрагировали водную часть этилацетатом. Объединенные органические фракции сушили при помощи Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан:EtOAc, от 100:0 до 50:50) давала соединение 509-6 в виде желтого воска (2,60 г, 64%).

К перемешиваемому раствору соединения 509-6 (2,60 г, 6,73 ммоль) в ДХМ (36 мл) добавляли перйодинан Десса-Мартина (3,14 г, 7,46 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили смесью 1:1 2 М водн. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> и насыщ. водн. NaHCO<sub>3</sub>. После 30 мин интенсивного перемешивания разделяли слои. Органическую часть промывали солевым раствором, сушили с использованием Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан:EtOAc, от 100:0 до 50:50) давала соединение 509-7 в форме белого твердого вещества (2,11 г, 81%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление): m/z 385,16 [M+H]<sup>+</sup>, 403,18 [M+H<sub>3</sub>O]<sup>+</sup>.

Реакцию проводили в двух партиях. К смеси tBuOK (305 мг, 2,73 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (50 мл) одной порцией добавляли предварительно дегазированный йодид триметилсульфоксония (601 мг, 2,73 ммоль). Затем смесь дегазировали и перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Раствор, содержащий ирид, отфильтровывали от твердого вещества и добавляли к раствору соединения 509-7 (1,05 г, 2,73 ммоль) в предварительно дегазированном CH<sub>3</sub>CN (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Две партии объединяли и удаляли летучие вещества при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан:EtOAc, от 100:0 до 50:50) давала соединение 509-8 в виде бесцветного воска (1,45 г, 66%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление): m/z 399,14 [M+H]<sup>+</sup>.

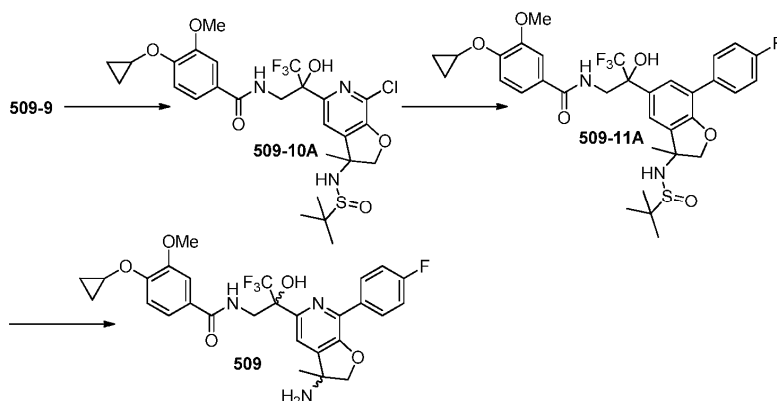
Раствор соединения 509-8 (1,45 г, 3,64 ммоль) в 7 М NH<sub>3</sub>-MeOH (800 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, в результате чего получали соединение 509-9 (1,43 г), которое использовали на следующем этапе.

Способ А. Смесь соединения 509-9 (750 мг), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (448 мг, 2,35 ммоль), гидроксibenзотриазола (317 мг, 2,35 ммоль), триэаноламина (500 мкл, 3,60 ммоль) и кислоты (1,80 ммоль) в ДХМ (18 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Добавляли воду и перемешивали смесь в течение 10 мин. Разделяли слои и сушили органическую фракцию с использованием Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан:EtOAc) давала соединение 509-10.

Способ В. Раствор кислоты (0,120 ммоль), NATU (44 мг) и DIPEA (110 мкл) в ДМФ или ДХМ (1 мл) перемешивали при к.т. в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли раствор соединения 509-9 (50 мг) в ДМФ (или ДХМ, 1 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 20 мин. Большую часть летучих веществ удаляли при пониженном давлении. Остаток обрабатывали этилацетатом и промывали органическую фракцию 1 М водн. NaOH и 1 М водн. HCl, затем сушили с использованием Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали соединение 509-10.

Смесь соединения 509-10 (0,582 ммоль), бороновой кислоты (0,872 ммоль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (247 мг, 1,16 ммоль), KN<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (158 мг, 1,16 ммоль) и Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (13,8 мг, 0,029 ммоль) в смеси ДМЭ:EtOH:H<sub>2</sub>O (5:3:1,9 мл) дегазировали и нагревали до 50°C в течение 6 ч. Добавляли ДХМ и воду. Разделяли слои и сушили органическую фракцию с использованием Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан:EtOAc) давала соединение 509-11.

Раствор 4 М HCl в диоксане (1 мл) добавляли к раствору соединения 509-11 (0,508 ммоль) в MeOH (5 мл). Через 15 мин летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДХМ. Органическую часть промывали 5% водн. раствором NaHCO<sub>3</sub> и воду сушили с использованием Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали соединение 509-12.



Реакция сочетания соединения 509-9 с 4-циклопропокси-3-метоксибензойной кислотой в соответствии со способом А давала соединение 509-10А в форме белого твердого вещества (85%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  606,24  $[M+H]^+$ . Реакция сочетания Сузуки соединения 509-10А с 4-фторфенилбороновой кислотой и последующий гидролиз сульфинамида давали соединение 509 в форме белого твердого вещества (53% после двух этапов).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  562,20  $[M+H]^+$ .

Соединение 509 (53 мг) растворяли в ДХМ. Раствор промывали насыщ. водн. раствором  $\text{NaHCO}_3$ , сушили с использованием  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Амин разделяли препаративной ЖХВД [Колонка Chiralpak AD-H (25×3 см, 5 мкм), подвижная фаза: н-гексан/(этанол + 0,1% изопропилового спирта) 80:20% об./об., скорость потока: 32 мл/мин, УФ-детекция на диодно-матричном детекторе, 220 нм]. Две фракции определяли на основании времени удерживания: смесь 510, 512 и 513:  $t_R=21,0$  мин; и 511: белое твердое вещество (7,3 мг,  $t_R=28,5$  мин).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  562,20  $[M+H]^+$ .

Смесь 510, 512 и 513 разделяли препаративной ЖХВД [Chiralpak IC (25×3 см, 5 мкм), подвижная фаза: н-гексан/(этанол + 0,1% изопропилового спирта) 70/30% об./об., скорость потока: 32 мл/мин, УФ-детекция на диодно-матричном детекторе: 220 нм]. Две фракции определяли на основании времени удерживания: смесь 512 и 513:  $t_R=8,2$  мин; и 510: белое твердое вещество (7,1 мг,  $t_R=10,6$  мин).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  562,20  $[M+H]^+$ .

Смесь 512 и 513 разделяли препаративной ЖХВД [Chiralpak OJ-H (25×3 см, 5 мкм), подвижная фаза: н-гексан/(этанол/MeOH 1/1 + 0,1% изопропилового спирта) 65/35% об./об., скорость потока: 38 мл/мин, УФ-детекция на диодно-матричном детекторе: 220 нм]. Две фракции определяли на основании времени удерживания:

соединение 512: белое твердое вещество (6,0 мг,  $t_R=7,2$  мин). СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  562,20  $[M+H]^+$ ;

соединение 513: белое твердое вещество (6,0 мг,  $t_R=11,3$  мин).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  562,20  $[M+H]^+$ .

В альтернативном варианте, соединение 509 (220 мг) разделяли препаративной ЖХВД [Chiralpak IC (25×2 см, 5 мкм), подвижная фаза: н-гексан/(этанол/метанол 1/1 + 0,1% изопропилового спирта) 86/14% об./об., скорость потока: 16 мл/мин, УФ-детекция на диодно-матричном детекторе: 220 нм]. Три фракции определяли на основании времени удерживания:

смесь 512 и 513: (104 мг,  $t_R=13,4$  мин),

511: (40 мг, 14%,  $t_R=15,0$  мин). СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  562,20  $[M+H]^+$ ;

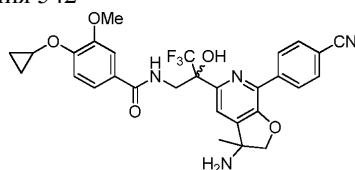
510: (35 мг, 12%,  $t_R=17,5$  мин). СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  562,20  $[M+H]^+$ .

Смесь 512 и 513: разделяли препаративной ЖХВД [Chiralcel OJ-H (25×3 см, 5 мкм), подвижная фаза: н-гексан/(этанол/метанол 1/1 + 0,1% изопропилового спирта) 65/35% об./об., скорость потока: 40 мл/мин, УФ-детекция на диодно-матричном детекторе: 220 нм]. Две фракции определяли на основании времени удерживания:

512 (41 мг, 14%,  $t_R=7,5$  мин). СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  562,20  $[M+H]^+$ ;

513 (46,6 мг, 16%,  $t_R=12,0$  мин). СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  562,20  $[M+H]^+$ .

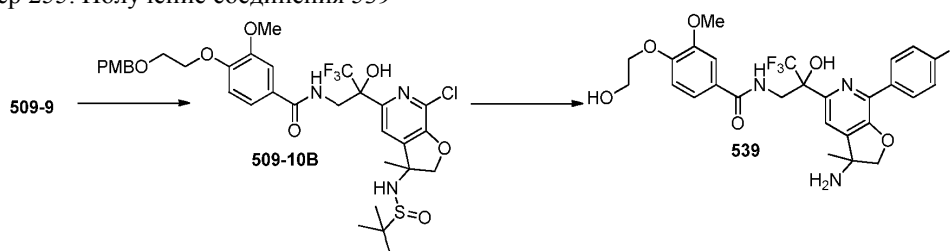
Пример 254. Получение соединения 542



Реакция сочетания Сузуки соединения 509-10А с 4-цианофенилбороновой кислотой и последующий гидролиз сульфинамида давали соединение 542 (78% после двух этапов).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  569,40  $[M+H]^+$ .

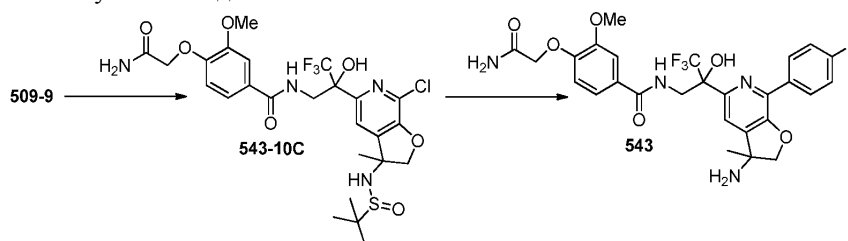
Пример 255. Получение соединения 539



Реакция сочетания соединения 509-9 (50 мг) с 4-(2-(4-метоксибензилокси)этокс)-3-метоксибензойной кислотой в соответствии со способом В давала соединение 509-10В. Реакция сочетания Сузуки 509-10В с 4-фторфенилбороновой кислотой, последующий гидролиз сульфинамида и удаление PMB-группы давали соединение 539 в виде беловатого твердого вещества (10 мг).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  566,30  $[M+H]^+$ .

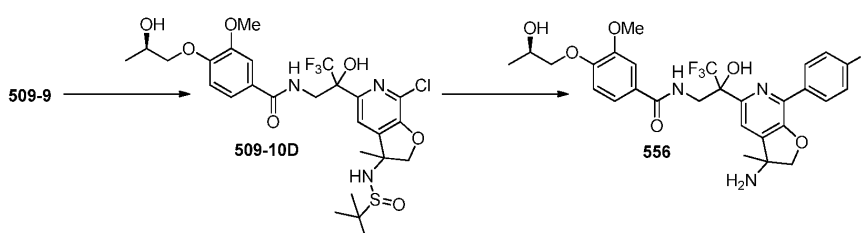
Пример 256. Получение соединения 543



Реакция сочетания соединения 509-9 (80 мг) с 4-(карбаомилметокси)-3-метоксибензойной кислотой в соответствии со способом В давала соединении 509-10 С. Реакция сочетания Сузуки 509-10С с 4-фторфенилбороновой кислотой и последующий гидролиз сульфинамида давали соединение 543 в виде беловатого твердого вещества (8,7 мг).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  579,40  $[M+H]^+$ .

Пример 257. Получение соединения 556



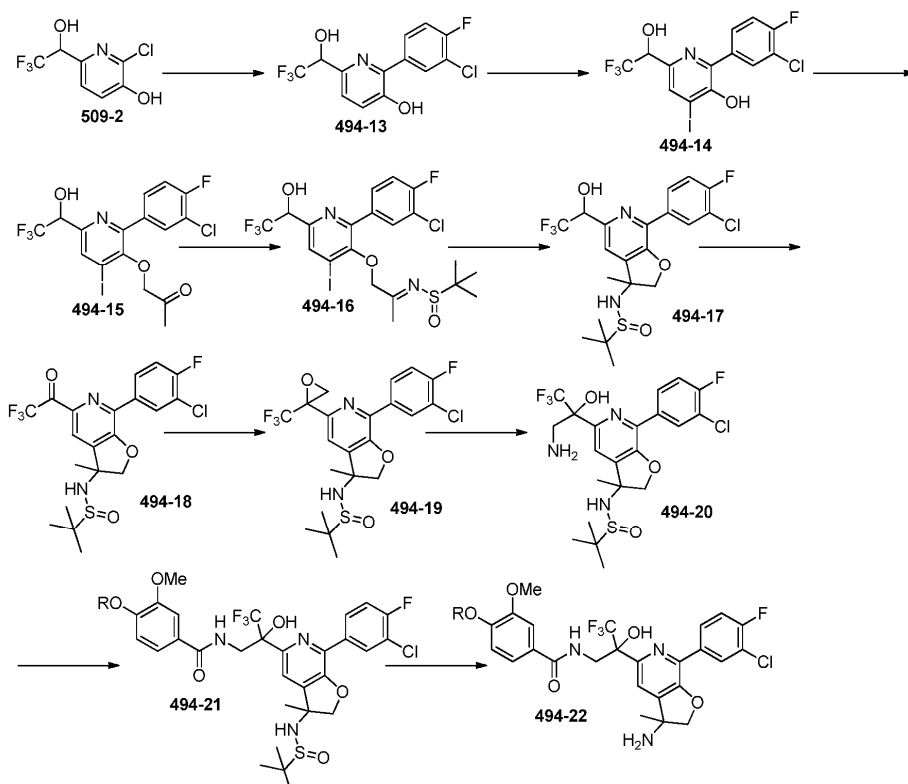
Реакция сочетания соединения 509-9 с 4-[(2R)-2-гидроксипропокс]-3-метоксибензойной кислотой в соответствии со способом А давала соединении 509-10D.

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  624,20  $[M+H]^+$ .

Реакция сочетания Судзуки 509-10D с 4-фторфенилбороновой кислотой и последующий гидролиз сульфинамида давали соединение 556 в виде беловатого твердого вещества (50% после двух этапов).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  580,33  $[M+H]^+$ .

Пример 258. Получение соединений 494, 498, 482 и 483



Смесь соединения 509-2 (5,00 г, 22,0 ммоль), (3-хлор-4-фторфенил)бороновой кислоты (7,66 г, 44,0 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1,60 г, 2,20 ммоль) и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 М: водн. раствор, 22,0 мл, 44,0 ммоль) в ДХЭ (250 мл) дегазировали и нагревали до температуры дефлегмации в течение 16 ч. Дополнительно добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,05 экв.), (3-хлор-4-фторфенил) бороновую кислоту (1 экв.) и водн. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 экв.). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч и добавляли воду. Разделяли слои и экстрагировали водную фракцию этилацетатом. Объединенные органические фракции сушили при помощи Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан:ДХМ, от 70:30 до 0:100) давала соединение 494-13 в виде твердого желтого вещества (2,74 г).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление): m/z 322,10 [M+H]<sup>+</sup>.

К раствору соединения 494-13 (2,24 г, 6,98 ммоль) и карбоната калия (2,89 г, 20,9 ммоль) в воде (100 мл) добавляли йод (1,77 г, 6,98 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Добавляли раствор 1 М водн. тиосульфата натрия. Смесь обрабатывали 3н. водн. HCl до образования белого твердого вещества. Добавляли EtOAc и разделяли слои. Водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фракции сушили при помощи Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Растворители удаляли при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан:EtOAc, от 100:0 до 80:20) давала соединение 494-14 в форме светло-твердого желтого вещества (2,80 г, 90%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление): m/z 448,05 [M+H]<sup>+</sup>.

К раствору соединения 494-14 (2,80 г, 6,26 ммоль) и карбоната калия (1,30 г, 9,40 ммоль) в ацетоне (40 мл) добавляли хлорацетон (548 мкл, 6,89 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 24 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, остаток разделяли между водой и EtOAc. Разделяли слои, и сушили органическую фракцию с использованием Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан:ДХМ, от 60:40 до 30:70) давала соединение 494-15 в форме белого твердого вещества (2,38 г, 75%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление): m/z 504,27 [M+H]<sup>+</sup>.

Смесь 494-15 (1,87 г, 3,72 ммоль), 2-метилпропан-2-сульфинамида (495 мг, 4,09 ммоль) и этиоксида титана(IV) (1,86 г, 8,18 ммоль) в ТГФ (30 мл) нагревали до 70°C (в запечатанной колбе, дегазировали и продували N<sub>2</sub>). Смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. EtOAc и добавляли воду. Смесь фильтровали через слой целита. Разделяли слои и сушили органическую фракцию с использованием Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, после чего фильтровали. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан:EtOAc, от 80:20 до 20:80) давала соединение 494-16 в форме светло-твердого желтого вещества (1,00 г, 45%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление): m/z 607,07 [M+H]<sup>+</sup>.

К раствору EtMgBr (1 М раствор в ТГФ, 1,66 мл, 1,66 ммоль) в ТГФ (5 мл), предварительно охлажденному до 0°C, добавляли n-бутиллитий (1,6 М раствор в ТГФ, 2,07 мл, 3,32 ммоль). Через 10 мин смесь охлаждали до -78°C. По каплям добавляли раствор соединения 494-16 (1,00 г, 1,66 ммоль) в ТГФ

(5 мл) и перемешивали реакционную смесь при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 15 мин. Реакционную смесь гасили метанолом (MeOH) и разбавляли этилацетатом. Органическую часть промывали солевым раствором, водную часть экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фракции сушили при помощи  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан:EtOAc, от 50:50 до 0:100) давала соединение 494-17 (775 мг, 70% чистота А/А УФ).

К перемешиваемому раствору соединения 494-17 (775 мг) в ДХМ (7 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (822 мг, 1,94 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч и нейтрализовали смесью 1:1 2 М водн.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  и насыщ. водн.  $\text{NaHCO}_3$ . Через 20 мин интенсивного перемешивания разделяли слои. Водную фракцию экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фракции сушили при помощи  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан:EtOAc, от 50:50 до 0:100) давала 494-18 (480 мг, 60% после двух этапов).

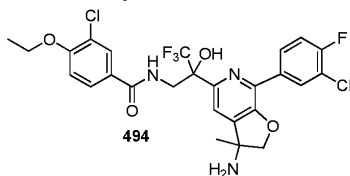
К предварительно дегазированной смеси  $\text{tBuOK}$  (29,2 мг, 0,261 ммоль) в  $\text{CE}_3\text{CN}$  (5 мл) одной порцией добавляли йодид триметилсульфония (57,5 мг, 0,261 ммоль). Затем смесь дегазировали и перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Раствор, содержащий ирид, отфильтровывали от твердого вещества и добавляли к раствору соединения 494-18 (125 мг, 0,261 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (4 мл), предварительно дегазированному. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 15 мин. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан:EtOAc, от 80:20 до 0:100) давала соединение 494-19 в виде бесцветного воска (51 мг, 40%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  493,20  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Раствор соединения 494-19 (51 мг) в 7 М  $\text{NH}_3$ -MeOH (30 мл) перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, в результате чего получали соединение 494-20 (62 мг), которое непосредственно использовали на следующем этапе.

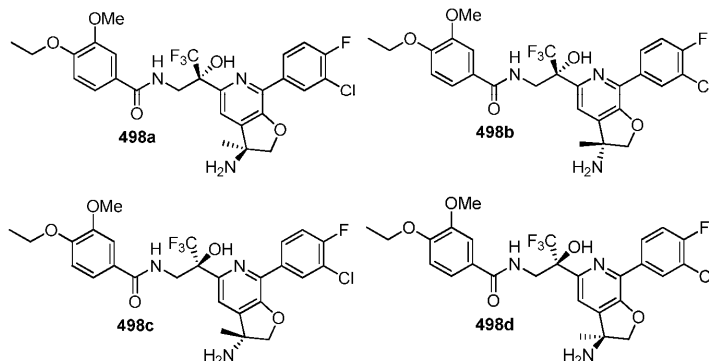
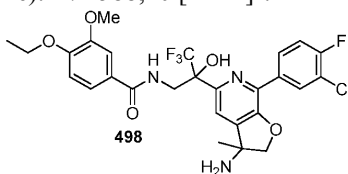
Смесь кислоты (0,136 ммоль), НАТО (51,7 мг, 0,136 ммоль) и DIPEA (43 мкл, 0,246 ммоль) в ДХМ (2 мл) перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Добавляли раствор 494-20 (62 мг) в ДХМ (2 мл) и перемешивали смесь при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь разделяли между ДХМ и водой и разделяли слои. Органическую часть промывали солевым раствором, сушили с использованием  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка давала соединение 494-21.

4 М раствор HCl-диоксана (1 мл) добавляли к раствору соединения 494-21 (0,060 ммоль) в MeOH (5 мл). Через 30 мин летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией, в результате чего получали соединение 494-22.



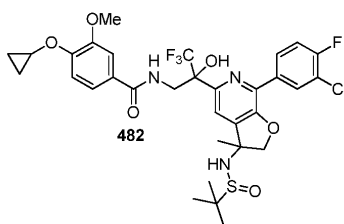
Реакция сочетания соединения 494-20 с 3-хлор-4-этоксibenзойной кислотой и последующий гидролиз полученного вещества сульфинамида давали соединение 494 (42% после трех этапов).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  588,20  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



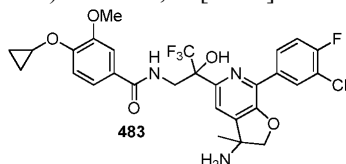
Реакция сочетания соединения 494-20 с 4-этоксibenзойной кислотой и последующий гидролиз полученного вещества сульфинамида давали соединение 498 (28% после трех этапов).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  584,30  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



Реакция сочетания соединения 494-19 с 4-циклопропокси-3-метоксибензойной кислотой давала соединение 482 (68% после двух этапов).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  700,32  $[M+H]^+$ .



Гидролиз соединения 482 согласно общей процедуре давал соединение 483 в форме белого твердого вещества (соль муравьиной кислоты, 76%). В альтернативном варианте соединение 483 получали в результате реакции сочетания Сузуки соединения 509-10А с 3-хлор-4-фторфенилбороновой кислотой и последующим гидролизом полученного сульфинамида (53% после двух этапов).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  596,29  $[M+H]^+$ .

Соединение 483 (100 мг) разделяли препаративной ЖХВД [Chiralpak AD-H (25×2 см, 5 мкм), подвижная фаза: н-гексан/(этанол + 0,1% изопропилового спирта) 80/20% об./об., скорость потока: 14 мл/мин, УФ-детекция на диодно-матричном детекторе: 220 нм]. Две фракции определяли на основании времени удерживания:

смесь 498а и 498b: 32 мг ( $t_R$ =14,3 мин);

смесь 498с и 498d: 31 мг ( $t_R$ =19,0 мин).

Смесь 498а и 498b (32 мг) разделяли препаративной ЖХВД [Chiralcel OJ-H (25×2 см, 5 мкм), подвижная фаза: н-гексан/(этанол/метанол + 0,1% изопропилового спирта) 55/45% об./об., скорость потока: 17 мл/мин, УФ-детекция на диодно-матричном детекторе: 220 нм]. Две фракции определяли на основании времени удерживания:

498а: 9,3 мг ( $t_R$ =5,7 мин). СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  596,25  $[M+H]^+$ ;

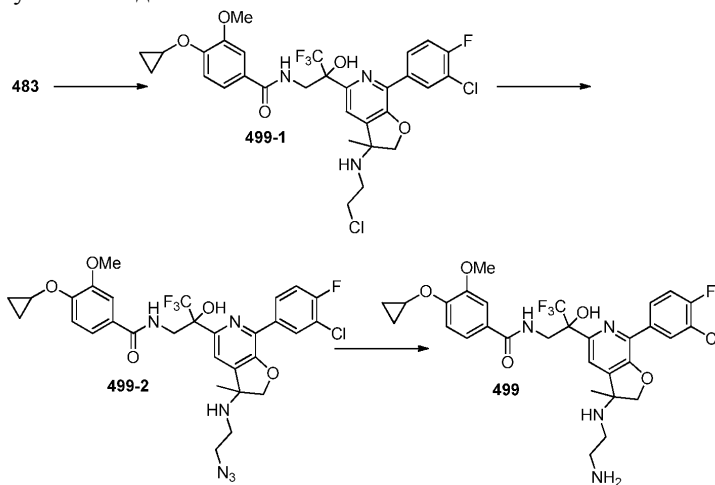
498b: 10,2 мг ( $t_R$ =8,8 мин). СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  596,25  $[M+H]^+$ .

Смесь соединений 498с и 498d (31 мг) разделяли препаративной ЖХВД [Chiralpak IC (25×2 см, 5 мкм), подвижная фаза: н-гексан/(2-пропанол + 0,1% изопропилового спирта) 55/45% об./об., скорость потока: 18 мл/мин, УФ-детекция на диодно-матричном детекторе: 220 нм]. Две фракции определяли на основании времени удерживания:

498с: 10 мг ( $t_R$ =6,7 мин). СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  596,25  $[M+H]^+$ ;

498d: 8 мг ( $t_R$ =10,5 мин). СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  596,25  $[M+H]^+$ .

Пример 259. Получение соединения 499



Раствор соединения 483 (30 мг) и хлорацетальдегида (50% водн. раствор, 30 мкл) в MeOH (1,5 мл) перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Добавляли  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (2 мг) и перемешивали смесь при к.т. в течение 18 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, в результате чего получали смесь соединения 499-1 и непрореагировавшего исходного материала (2:1), который растворяли в ДМФ (1,5 мл). Добавляли  $\text{NaN}_3$  (10 мг). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 20 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан:EtOAc, от 80:20 до 0:100) да-

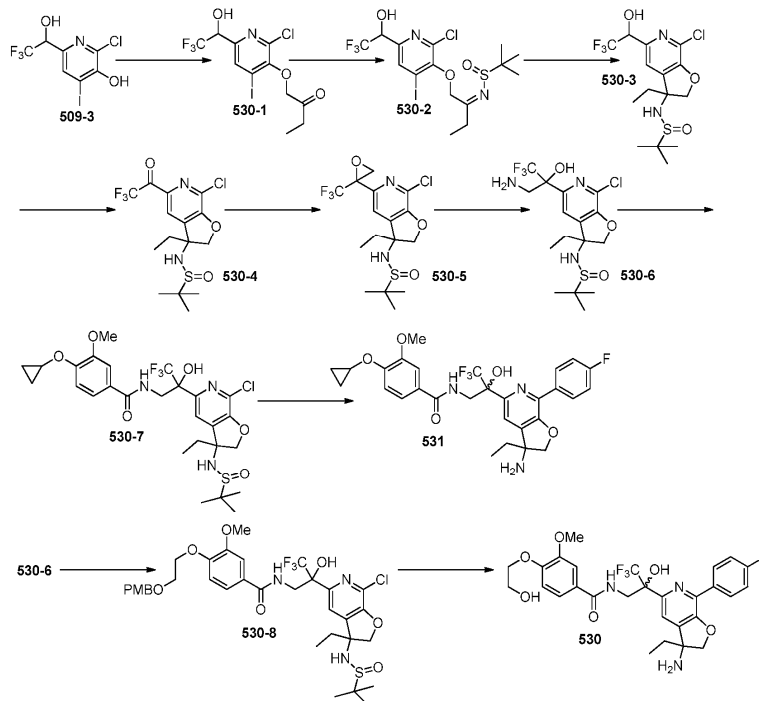
вала соединение 499-2 в виде бледно-желтого масла (20 мг).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  665,30  $[M+H]^+$ .

Смесь соединения 499-2 (20 мг) и  $PPh_3$  (10 мг) в 2:1 ТГФ- $H_2O$  (1,5 мл) перемешивали при нагревании до  $60^\circ C$  в течение 2 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток загружали в колонку SCX и элюировали с 2 М  $NH_3$ -MeOH, в результате чего получали соединение 499 (7 мг).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  639,30  $[M+H]^+$ .

Пример 260. Получение соединений 530 и 531



Соединения 530 и 531 получали с использованием стратегии, подобной процедуре, описанной для 509.

1-Бром-2-бутанон (300 мг, 1,98 ммоль) добавляли к раствору соединения 509-3 (1,00 г, 2,84 ммоль) и карбоната калия (520 мг, 4,26 ммоль) в ацетоне (16,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при  $50^\circ C$  в течение 1 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, остаток разделяли между водой и EtOAc. Разделяли слои. Органическую часть сушили с использованием  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали со смесью дихлорметан-циклогексан, в результате чего получали соединение 530-1 в форме белого твердого вещества (1,02 г, 85%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  423,93  $[M+H]^+$ .

Реакцию проводили в двух порциях. Смесь соединения 530-1 (510 мг, 1,20 ммоль), 2-метилпропан-2-сульфинамида (160 мг, 1,32 ммоль) и этоксида титана(IV) (602 мг, 2,64 ммоль) в ТГФ (9,5 мл) нагревали до  $70^\circ C$  (в запечатанной колбе, дегазированной и продутой азотом). Смесь перемешивали при  $70^\circ C$  в течение 4 ч. Две партии объединяли и добавляли EtOAc и воду. Смесь фильтровали через слой целита. Разделяли слои и экстрагировали водную фракцию этилацетатом. Объединенные органические фракции сушили при помощи  $Na_2SO_4$  и фильтровали. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан:EtOAc, от 95:5 до 60:40) давала соединение 530-2 (850 мг, 67%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  527,00  $[M+H]^+$ .

$EtMgBr$  (1 М раствор в ТГФ, 1,61 мл, 1,61 ммоль) добавляли к раствору  $n-BuLi$  (1,6 М раствор в ТГФ, 2,01 мл, 3,23 ммоль) в сухом ТГФ (5 мл), предварительно охлажденному до  $0^\circ C$ . Через 30 мин смесь охлаждали до  $-78^\circ C$ . По каплям добавляли раствор соединения 530-2 (850 мг, 1,61 ммоль) в сухом ТГФ (4 мл) и перемешивали реакционную смесь при  $-78^\circ C$  в течение 20 мин. Реакционную смесь гасили метанолом (MeOH) и разбавляли этилацетатом. Органическую часть промывали водой и экстрагировали водную часть этилацетатом. Объединенные органические фракции сушили при помощи  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан:EtOAc, от 100:0 до 30:70) давала соединение 530-3 в форме белой пены (441 мг).

К перемешиваемому раствору соединения 530-3 (441 мг) в ДХМ (5 мл) добавляли перйодинан Десс-Мартина (932 мг, 2,20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч и нейтрализовали смесью 1:1 1 М водн.  $Na_2S_2O_3$  и 5% водн.  $NaHCO_3$ . Через 20 мин интенсивного перемешивания разделяли слои. Водную фракцию экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фракции сушили при помощи  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан:EtOAc, от 100:0 до 0:100) давала соединение 530-4 в форме белой пены (320 мг, 50%)



после двух этапов).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  417,10  $[M+H_3O]^+$ .

Йодид триметилсульфония (175 мг, 0,790 ммоль) добавляли одной порцией к предварительно дегазированной смеси *t*BuOK (88 мг, 0,790 ммоль) в  $CH_3CN$  (15 мл). Затем смесь дегазировали и перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Раствор, содержащий ирид, отфильтровывали от твердого вещества и добавляли к предварительно дегазированному раствору соединения 530-4 (317 мг, 0,790 ммоль) в  $CH_3CN$  (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан:EtOAc, от 100:0 до 50:50) давала соединение 530-5 в виде бесцветного воска (207 мг, 64%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  413,12  $[M+H]^+$ .

Раствор 530-5 (207 мг) в 7 М,  $NH_3$ -MeOH (142 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенное соединение 530-6 (203 мг) которое непосредственно использовали на следующем этапе.

Смесь кислоты (0,233 ммоль), NATU (86 мг, 0,252 ммоль) и DIPEA (58 мкл, 0,336 ммоль) в ДХМ (2 мл) перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Добавляли раствор 530-6 (100 мг) в ДХМ (2 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь разделяли между ДХМ и водой и разделяли слои. Органическую часть промывали солевым раствором, сушили с использованием  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией, в результате чего получали соединение 530-7 или 530-8.

Смесь 530-7 или 530-8 (0,134 ммоль), 4-фторфенилбороновой кислоты (38 мг),  $K_3PO_4$  (29 мг),  $KH_2PO_4$  (18 мг) и  $Pd(dbpf)Cl_2$  (17 мг) в смеси ДМЭ: EtOH: $H_2O$  (10:5:3, 3,6 мл) дегазировали и нагревали до 50-70°C. Добавляли воду и ДХМ. Разделяли слои. Органическую часть сушили с использованием  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией. Раствор сульфонида (80 мг) в 4 М HCl-диоксан перемешивали при к.т. в течение 10 мин. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией.

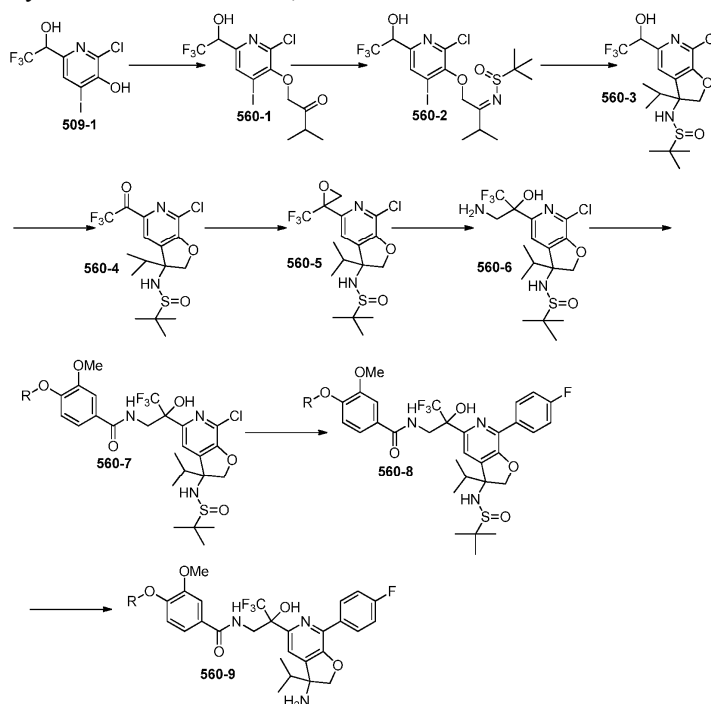
Реакция сочетания соединения 530-6 с 4-циклопропокси-3-метоксибензойной кислотой давала соединение 530-7, которое подвергали реакции сочетания Сузуки и гидролизу сульфонида, как описано в настоящем документе, в результате чего получали соединение 531 в форме белого твердого вещества (соль муравьиной кислоты, 25% всего).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  576,30  $[M+H]^+$ .

Реакция сочетания соединения 530-6 с 4-(2-(4-метоксибензилокси)этокси)-3-метоксибензойной кислотой давала соединение 530-8, с которым проводили реакцию сочетания Сузуки и удаление защитной группы как описано в настоящем документе, в результате чего получали соединение 530 в виде белого порошка (26% всего).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  580,34  $[M+H]^+$ .

Пример 261. Получение соединений 560, 565 и 568



Соединения 560, 565 и 531 получали с использованием стратегии, подобной процедуре, описанной для соединения 509.

1-Бром-3-метилбутан-2-он (659 мг, 3,99 ммоль) добавляли к раствору соединения 509-3 (2,01 г, 5,71 ммоль) и карбоната калия (1,18 г, 8,56 ммоль) в ацетоне (34 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и разделяли осадок между водой и EtOAc. Разделяли слои. Органическую часть сушили с использованием Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Осадок растирали в порошок с циклогексаном, после чего сушили осадок, в результате чего получали соединение 560-1 в форме белого твердого вещества (1,38 г, 55%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление): m/z 438,10 [M+H]<sup>+</sup>.

Смесь соединения 560-1 (1,38 г, 3,15 ммоль), 2-метилпропан-2-сульфинамида (419 мг, 3,46 ммоль) и этоксида титана (IV) (1,58 г, 6,93 ммоль) в ТГФ (25 мл) нагревали до 70°C (в запечатанной колбе, дегазировали и продували N<sub>2</sub>) и перемешивали при 70°C в течение 4 ч. Добавляли EtOAc и воду. Смесь фильтровали через слой целита. Разделяли слои. Органическую часть сушили с использованием Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан:Et<sub>2</sub>O, от 90:10 до 60:40) давала соединение 560-2 (841 мг, 50%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление): m/z 541,10 [M+H]<sup>+</sup>.

К раствору соединения EtMgBr (1 М раствор в ТГФ, 1,55 мл, 1,55 ммоль) в ТГФ (5 мл), предварительно охлажденному до 0°C, добавляли n-бутиллитий (1,6 М раствор в ТГФ, 1,93 мл, 3,10 ммоль). Через 10 мин смесь охлаждали до -78°C. По каплям добавляли раствор соединения 560-2 (841 мг, 1,55 ммоль) в ТГФ (4 мл) и перемешивали реакционную смесь при -78°C в течение 20 мин. Реакционную смесь гасили метанолом (MeOH) и разбавляли этилацетатом. Органическую часть промывали солевым раствором и экстрагировали водную часть этилацетатом. Объединенные органические фракции сушили при помощи Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан:EtOAc, от 100:0 до 30:70) давала соединение 560-3 в форме белой пены (580 мг, 90%).

К перемешиваемому раствору соединения 560-3 (580 мг, 1,40 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли перйодинан Десс-Мартина (1,19 г, 2,80 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч и нейтрализовали смесью 1:1 2 М водн. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> и насыщ. раствором водн. NaHCO<sub>3</sub>. После 20 мин интенсивного перемешивания разделяли слои. Водную фракцию экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фракции сушили при помощи Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан:EtOAc, от 100:0 до 0:100) давала соединение 560-4 в форме белой пены (520 мг, 90%).

К предварительно дегазированной смеси tBuOK (141 мг, 1,26 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (20 мл) одной порцией добавляли йодид триметилсульфоксония (277 мг, 1,26 ммоль). Затем смесь дегазировали и перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Раствор, содержащий илид, отфильтровывали от твердого вещества и добавляли к предварительно дегазированному раствору соединения 560-4 (520 мг, 1,26 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан:EtOAc, от 80:20 до 50:50) давала соединение 560-5 в виде бесцветного масла (311 мг, 58%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление): m/z 427,28 [M+H]<sup>+</sup>.

Раствор соединения 560-5 (311 мг, 0,730 ммоль) в 7 М NH<sub>3</sub>-MeOH (140 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, в результате чего получали соединение 560-6 (313 мг), которое непосредственно использовали на следующем этапе.

Способ А. Смесь соединения 560-6 (155 мг, 0,350 ммоль), кислоты (0,350 ммоль), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (86,3 мг, 0,450 ммоль), гидроксibenзотриазола (61,4 мг, 0,450 ммоль) и триэтанолamina (97 мкл, 0,700 ммоль) в ДХМ (5 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Добавляли воду и перемешивали смесь при к.т. в течение 10 мин. Разделяли слои и промывали органическую фракцию солевым раствором, сушили с использованием Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан:EtOAc) давала соединение 560-7.

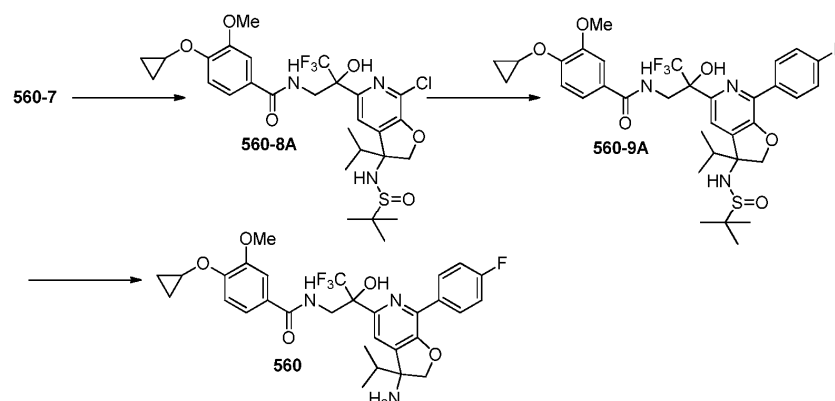
Способ В. Смесь кислоты (0,169 ммоль), NATU (96,5 мг, 0,254 ммоль) и DIPEA (59 мкл, 0,338 ммоль) в ДМФ (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли раствор аминспирта 560-6 (100 мг) в ДМФ (1 мл) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли EtOAc и дважды промывали органическую часть с насыщ. раствором водн. раствором NH<sub>4</sub>Cl, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали соединение 560-7, которое непосредственно использовали на следующем этапе.

Смесь соединения 560-7 (0,250 ммоль), 4-фторфенилбороновой кислоты (104 мг, 0,740 ммоль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (106 мг, 0,500 ммоль), KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (68 мг, 0,500 ммоль) и Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (11 мг, 0,017 ммоль) в смеси ДМЭ:EtOH:H<sub>2</sub>O (5:3:1, 18 мл) дегазировали и нагревали до 80°C. Через 3 ч добавляли EtOAc. Органическую часть промывали с насыщ. водн. NH<sub>4</sub>Cl, сушили с использованием Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан:EtOAc) давала соединение 560-8.

Способ А. К раствору соединения 560-8 (152 мг) в MeOH (4 мл) добавляли хлороводородную кислоту (4 М раствор в диоксане, 2 мл). Через 10 мин летучие вещества удаляли при пониженном давлении.

Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией, в результате чего получали соединение 560-9.

Способ В. Раствор соединения 560-8 (0,089 ммоль) в 4 М HCl-диоксане (4 мл) перемешивали при к.т. в течение 40 мин. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (вода-CH<sub>3</sub>CN, от 100:0 до 50:50), в результате чего получали соединение 560-9.

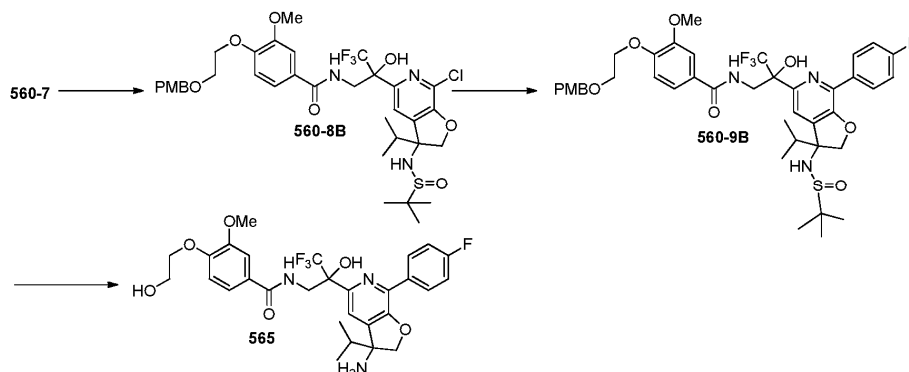


Реакция сочетания соединения 560-7 с 4-циклопропокси-3-метоксибензойной кислотой в соответствии со способом А давала соединение 560-8А (70%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  634,33  $[M+H]^+$ .

Реакция сочетания Сузуки соединения 560-8А с 4-фторфенилбороновой кислотой и последующий гидролиз сульфинамида (способ А) давали соединение 560 в форме белого твердого вещества (43% после двух этапов).

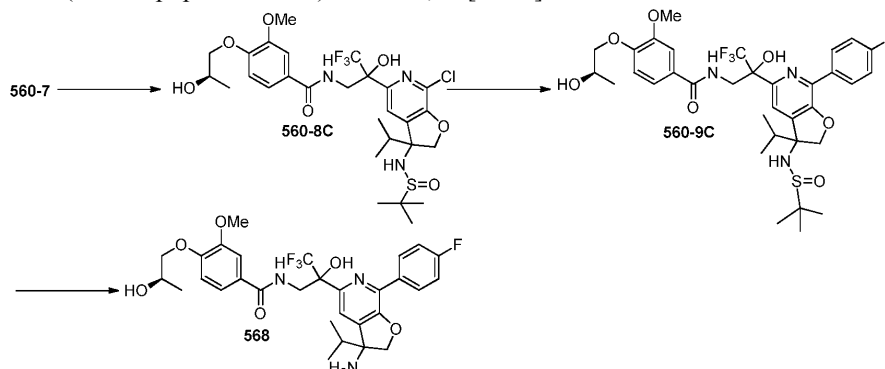
СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  590,40  $[M+H]^+$ .



Реакция сочетания соединения 560-7 с 4-(2-(4-метоксибензилокси) этокси)-3-метоксибензойной кислотой в соответствии со способом В давала 560-8В которое использовали на следующем этапе без какой-либо очистки.

Реакция сочетания Сузуки соединения 560-8В с 4-фторфенилбороновой кислотой и последующий гидролиз сульфинамида (способ В) давали соединение 565 в виде беловатого твердого вещества (13% всего).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  594,40  $[M+H]^+$ .

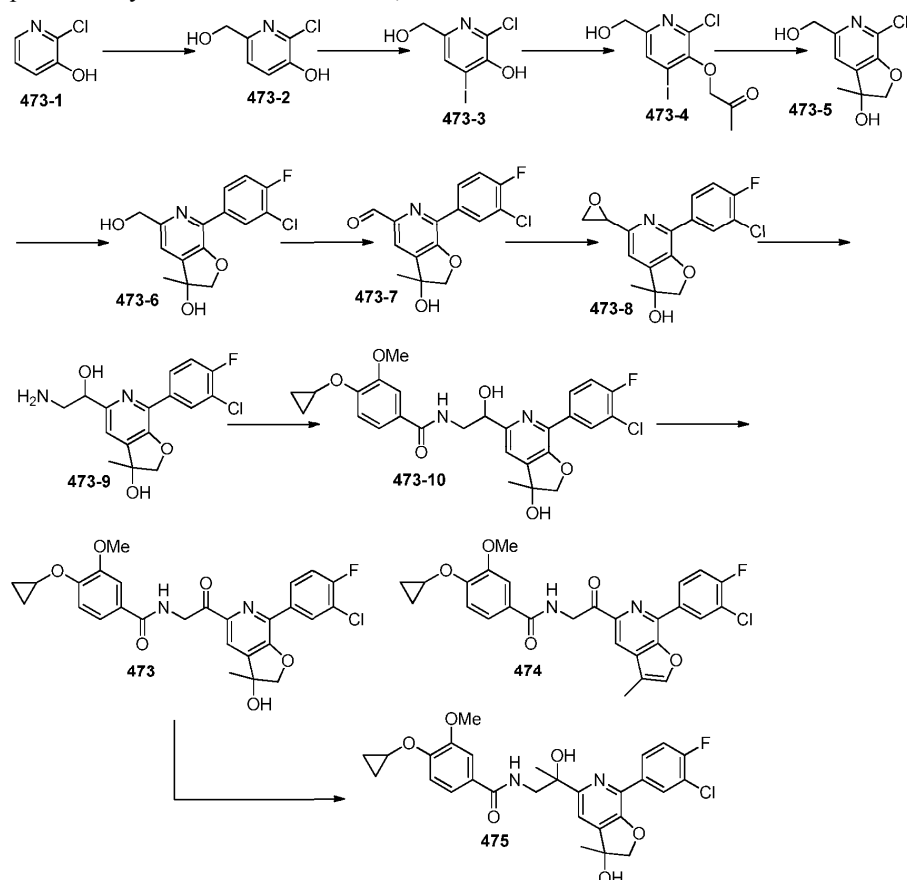


Реакция сочетания соединения 560-7 с 4-[(2R)-2-гидроксипропокси]-3-метоксибензойной кислотой в соответствии со способом А давала соединение 560-8С (43%).

Реакция сочетания Сузуки соединения 560-8С с 4-фторфенилбороновой кислотой и последующий гидролиз сульфинамида (способ А) давали соединение 568 (52% всего).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  608,50  $[M+H]^+$ .

Пример 262. Получение соединений 473, 474 и 475



К смеси соединения 473-1 (15,0 г, 116 ммоль) и  $\text{NaHCO}_3$  (14,6 г, 174 ммоль) в воде (120 мл), которая была предварительно нагрета до  $90^\circ\text{C}$ , четырьмя порциями добавляли формальдегид (37% водн. раствор, 30,4 мл, 407 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при  $90^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. Дополнительно добавляли формальдегид (37% водн. раствор, 232 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при  $90^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. После охлаждения до к.т. реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение 473-2 использовали на следующем этапе без дополнительной обработки.

К смеси соединения 473-2 (13 г) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (22,0 г, 159 ммоль) в воде (100 мл) добавляли йод (25 г, 98,4 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Реакционную смесь наливали в 1 М водн. раствор  $\text{HCl}$ , предварительно охлажденный до  $0^\circ\text{C}$ . Водную фракцию экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенные органические фракции сушили при помощи  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтровали. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан:EtOAc, от 100:0 до 0:100) давала соединение 473-3 в виде беловатого твердого вещества (5,4 г).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  ppm 4,41 (s, 2 H), 7,77 (s, 1H), 10,37 (s, 1H).

К смеси соединения 473-3 (2,41 г) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,69 г) в ацетоне (50 мл) добавляли хлорацетон (750 мкл). Смесь нагревали до  $50^\circ\text{C}$  и перемешивали при  $50^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток разделяли между EtOAc и водой. Разделяли слои и экстрагировали водную фракцию этилацетатом. Объединенные органические фракции сушили при помощи  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтровали. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Растирание в порошок осадка дихлорметаном: циклогексан давало соединение 473-4 в форме белого твердого вещества (2,33 г).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  342,00  $[M+H]^+$ .

К раствору  $n\text{-BuLi}$  (1,6 М раствор в гексане, 5,48 мл, 8,78 ммоль) в ТГФ (10 мл), предварительно охлажденному до  $0^\circ\text{C}$ , добавляли  $\text{EtMgBr}$  (1 М раствор в 2-метилтетрагидрофуран, 4,39 мл, 4,39 ммоль). Через 10 мин, смесь охлаждали до  $-78^\circ\text{C}$ . Добавляли по каплям раствор 473-4 (1,35 г, 3,96 ммоль) в ТГФ (8 мл) и перемешивали реакционную смесь при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили метанолом ( $\text{MeOH}$ ) и разбавляли этилацетатом. Органическую часть промывали водой, сушили с использованием  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан:EtOAc, от 70:30 до 0:100) давала соединение 473-5 (619 мг, 72%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  216,10  $[M+H]^+$ .

Спирт 473-5 делили на две партии ( $2 \times 305$  мг), которые по отдельности обрабатывали, как описано ниже. Две реакционные смеси позже объединяли с целью выделения и очистки продукта. Смесь соеди-

нения 473-5 (305 мг, 1,42 ммоль), (3-хлор-4-фторфенил) бороновой кислоты (617 мг, 3,54 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (104 мг, 0,142 ммоль) и карбоната натрия (2 М водн. раствор, 2,49 мл, 5,00 ммоль) в ДХЭ (10 мл) дегазировали и перемешивали с нагреванием до 100°C под действием микроволнового излучения в течение 1,5 ч. Добавляли ДХМ и воду. Разделяли слои и экстрагировали водную фракцию дихлорметаном. Объединенные органические фракции сушили при помощи Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан:EtOAc, от 50:50 до 0:100) давала соединение 473-6 (315 мг, 35%) и некоторое количество непрореагировавшего соединения 473-5 (94 мг).

473-6: <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1,74 (s, 3H), 4,48 (d, J=10,3 Гц, 1H), 4,66 (d, J=10,3 Гц, 1H), 4,75 (d, J=14,1 Гц, 1H), 4,79 (d, J=14,1 Гц, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,23 (t, J=8,7 Гц, 1H), 8,18 (ddd, J=8,7, 4,7, 2,3 Гц, 1H), 8,36 (dd, J=7,3, 2,3 Гц, 1H).

К перемешиваемому раствору соединения 473-6 (315 мг, 1,02 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли перйодинан Десса-Мартина (365 мг, 0,861 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1,5 ч. К реакционной смеси добавляли смесь 1:1 1 М водн. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: насыщ. водн. NaHCO<sub>3</sub> и перемешивали при к.т. в течение 20 мин. Разделяли слои и экстрагировали водную фракцию дихлорметаном. Объединенные органические фракции сушили при помощи Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан:EtOAc, от 90:10 до 0:100) давала соединение 473-7 (266 мг, 85%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1,57 (s, 3H), 4,60 (d, J=10,3 Гц, 1H), 4,82 (d, J=10,3 Гц, 1H), 7,30 (t, J=8,7 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,32 (ddd, J=8,7, 4,6, 2,3 Гц, 1H), 8,50 (dd, J=7,3, 2,3 Гц, 1H), 10,11 (s, 1H).

Йодид триметилсульфоксония (191 мг, 0,866 ммоль) добавляли к раствору соединения tBuOK (97 мг, 0,866 ммоль) в ДМСО (3 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Добавляли раствор соединения 473-7 (266 мг, 0,866 ммоль) в ДМСО (3 мл) и перемешивали смесь при к.т. в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой. Разделяли слои и экстрагировали водную фракцию этилацетатом. Объединенные органические фракции промывали солевым раствором, сушили с использованием Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан:EtOAc, от 80:20 до 0:100) давала соединение 473-8 (81 мг, 29%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1,75 (2×s, 3H), 3,00-3,04 (m, 1H), 3,24 (dd, J=5,1, 4,4 Гц, 1H), 4,11-4,15 (m, 1H), 4,48 (d, J=10,0 Гц, 1H), 4,68 (d, J=10,0 Гц, 1H), 7,20-7,28 (m, 2H), 8,21-8,28 (m, 1H), 8,40-8,46 (m, 1H).

Раствор соединения 473-8 (81 мг, 0,252 ммоль) в 7 М NH<sub>3</sub>-MeOH (50 мл) перемешивали при к.т. в течение 20 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Неочищенное соединение 473-9 непосредственно использовали на следующем этапе.

Смесь 4-циклопропокси-3-метоксибензойной кислоты (63 мг, 0,302 ммоль), NATU (144 мг, 0,378 ммоль) и DIPEA (88 мкл, 0,504 ммоль) в ДМФ (1 мл) перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Добавляли раствор соединения 473-9 в ДМФ (2 мл) и перемешивали смесь при к.т. в течение 1 ч. Добавляли EtOAc, органическую часть промывали солевым раствором, сушили с использованием Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка (EtOAc:MeOH, от 100:0 до 80:20) давала соединение 473-10 (82 мг).

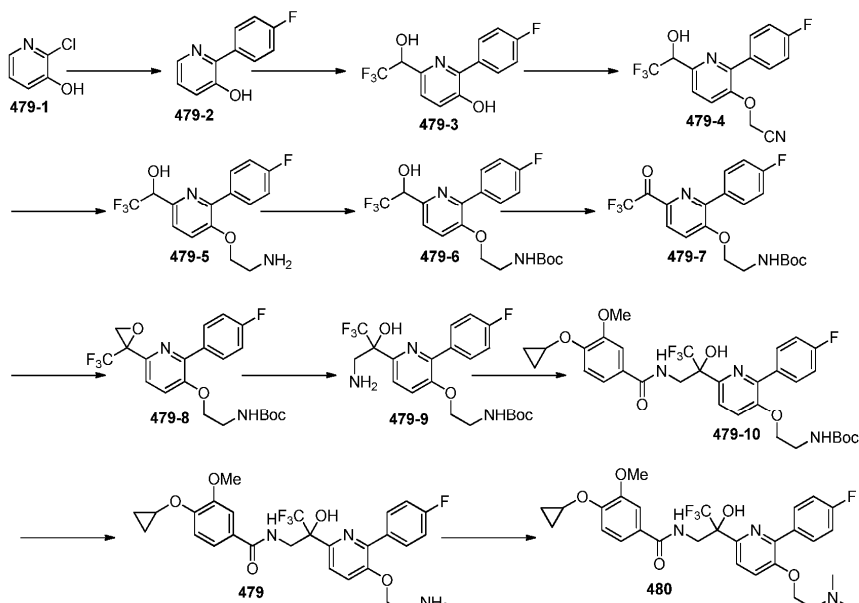
СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление): m/z 529,30 [M+H]<sup>+</sup>.

К раствору соединения 473-10 (80 мг, 0,151 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли перйодинан Десса-Мартина (65 мг, 1,57 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин. Добавляли смесь 1:1 1 М водн. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: насыщ. водн. NaHCO<sub>3</sub>. Смесь перемешивали при к.т. в течение 20 мин. Разделяли слои и экстрагировали водную фракцию дихлорметаном. Объединенные органические фракции сушили при помощи Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан:EtOAc, от 70:30 до 0:100) давала соединения 473 (24 мг, 18% после трех этапов) и 474 (19 мг, 15% после трех этапов). 473: белое твердое вещество; СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление): m/z 527,30 [M+H]<sup>+</sup>. 474: беловатое твердое вещество; СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление): m/z 509,30 [M+H]<sup>+</sup>.

К раствору соединения 473 (16 мг, 0,030 ммоль) в ТГФ (2,5 мл) добавляли MeMgBr (3 М раствор в Et<sub>2</sub>O, 30 мкл, 0,090 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 30 мин. Добавляли EtOAc и воду. Разделяли слои и экстрагировали водную часть этилацетатом. Объединенные органические фракции сушили при помощи Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан:EtOAc, 30: от 70 до 0:100) давала соединение 475 в форме белого твердого вещества (6 мг, 37%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление): m/z 543,30 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 263. Получение соединений 479 и 480



Смесь соединения 479-1 (1,00 г, 7,75 ммоль), (4-фторфенил) бороновой кислоты (2,17 г, 15,5 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (566 мг, 0,775 ммоль) и карбоната натрия (2 М водн. раствор, 7,75 мл, 15,5 ммоль) в ДХЭ (70 мл) дегазировали и перемешивали с нагреванием до 85°C в течение ночи. Добавляли воду и ДХМ. Разделяли слои и концентрировали органическую фазу при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан:EtOAc, от 100:0 до 50:50) давала соединение 479-2 в форме белого твердого вещества (990 мг, 67%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ ppm 7,16-7,29 (m, 3H), 7,34 (dd, J=8,2, 1,4 Гц, 1H), 8,04-8,12 (m, 2H), 8,15 (dd, J=4,4, 1,4 Гц, 1H), 10,22 (s, 1H).

К суспензии соединения 479-2 (790 мг, 4,17 ммоль) в воде (15 мл) добавляли карбонат калия (1,15 г, 8,34 ммоль) и трифторацетальдегидэтиловый полуацеталь (740 мкл, 6,26 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Добавляли дополнительное количество трифторацетальдегидэтилового полуацетала (327 мкл, 2,70 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°, нейтрализовывали с 1 М водн. HCl и экстрагировали этилацетатом. Органическую часть сушили с использованием Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан:EtOAc, от 100:0 до 50:50) давала соединение 479-3 в форме белого твердого вещества (1,08 г, 90%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ ppm 5,00-5,14 (m, 1H), 6,83 (d, J=6,3 Гц, 1H), 7,23-7,30 (m, 2H), 7,42 (s, 2H), 8,07-8,15 (m, 2H), 10,48 (s, 1H).

К перемешиваемому раствору соединения 479-3 (1,08 г, 3,75 ммоль) в ДМФ (11 мл), предварительно охлажденному до 0° С, добавляли NaNH (195 мг, 4,87 ммоль). Смесь перемешивали при 0° С в течение 10 мин, затем нагревали до к.т. и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до 0°С и добавляли по каплям хлорацетонитрил (260 мкл, 4,13 ммоль). Смеси давали постепенно достичь комнатной температуры и продолжали перемешивание в течение 20 ч. Добавляли EtOAc и насыщ. водн. NH<sub>4</sub>Cl, разделяли слои. Органическую часть промывали солевым раствором, сушили с использованием Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан:EtOAc, от 100:0 до 50:50) давала соединение 479-4 в виде бесцветного воска (1,10 г, 90%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ ppm 5,12-5,25 (m, 1H), 5,33 (s, 2H), 7,02 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,30-7,37 (m, 2H), 7,67 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,83 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,91-7,98 (m, 2H).

LiAlH<sub>4</sub> (1 М раствор в ТГФ, 3,17 мл, 3,17 ммоль) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору соединения 479-4 (940 мг, 2,80 ммоль) в ТГФ (20 мл), предварительно охлажденному до 0°С. Смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до 0°С. Медленно добавляли воду (3 мл), затем 1н. водн. раствор NaOH (3 мл) и снова воду (9 мл). Затем добавляли EtOAc и разделяли слои. Органическую часть промывали солевым раствором, сушили с использованием Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение 479-5 использовали на следующем этапе без дополнительной обработки.

Ди-трет-бутил дикарбонат (610 мг, 2,80 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (DMAP) (34,0 мг, 0,280 ммоль) добавляли к раствору соединения 479-5 в ДХМ (10 мл). Через 2 ч добавляли воду и разделяли слои. Органическую часть сушили с использованием Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан:EtOAc, от 100:0 до 50:50) давала соединение с двумя защитными группами. Это соединение с двумя защитными группами растворяли в CH<sub>3</sub>CN (2 мл), добавляли 1 М водн. раствор NaOH (2 мл) и перемешивали реакционную смесь при 50°C в течение

ние 1 ч. Большую часть растворителей удаляли при пониженном давлении, после чего доводили уровень pH раствора полученного вещества до 7 при помощи 1 М водн. HCl. Водную фракцию экстрагировали этилацетатом. Органические слои сушили с использованием Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан:EtOAc, от 100:0 до 50:50) давала соединение 479-6 в форме белого твердого вещества (235 мг).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление): m/z 431,38 [M+H]<sup>+</sup>.

К перемешиваемому раствору соединения 479-6 (235 мг, 0,540 ммоль) в ДХМ (9 мл) добавляли перйодинан Десса-Мартина (274 мг, 0,640 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в атмосфере N<sub>2</sub> в течение ночи и нейтрализовали смесью 1:1 2 М водн. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: насыщ. водн. NaHCO<sub>3</sub>. Через 30 мин разделяли слои. Органическую часть промывали солевым раствором, сушили с использованием Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан:EtOAc, от 100:0 до 50:50) давала соединение 479-7 в форме белого твердого вещества (144 мг, 62%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление): m/z 447,29 [M+H<sub>3</sub>O]<sup>+</sup>.

Йодид триметилсульфоксония (57,0 мг, 0,260 ммоль) добавляли к раствору tBuOK (29,0 мг, 0,260 ммоль) в ДМСО (3 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Добавляли раствор соединения 479-7 (112 мг, 0,260 ммоль) в ТГФ (3 мл) и перемешивали смесь при к.т. в течение 30 мин. Смесь разбавляли этилацетатом и водой и разделяли слои. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фракции промывали солевым раствором, сушили с использованием Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан:EtOAc, от 100:0 до 50:50) давала соединение 479-8 (44 мг) и непрореагировавшее соединение 479-7 (53 мг).

479-8: СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление): m/z 443,29 [M+H]<sup>+</sup>.

Раствор 479-8 (44 мг) в 7 М NH<sub>3</sub>-MeOH (2 мл) перемешивали с нагреванием до 45°C в течение 40 мин. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Неочищенное соединение 479-9 (45 мг) использовали на следующем этапе без дополнительной обработки.

Смесь соединения 479-9 (45 мг), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (23 мг, 0,12 ммоль), гидроксibenзотриазола (17 мг, 0,12 ммоль), триэтанолamina (33 мкл, 0,24 ммоль) и 4-циклопропокси-3-метоксибензойной кислоты (20 мг, 0,098 ммоль) в ДХМ (1 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Добавляли воду и перемешивали смесь в течение 10 мин. Разделяли слои. Органическую часть сушили с использованием Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография (циклогексан:EtOAc, от 100:0 до 40:60) давала соединение 479-10 в форме белого твердого вещества (53 мг).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление): m/z 650,40 [M+H]<sup>+</sup>.

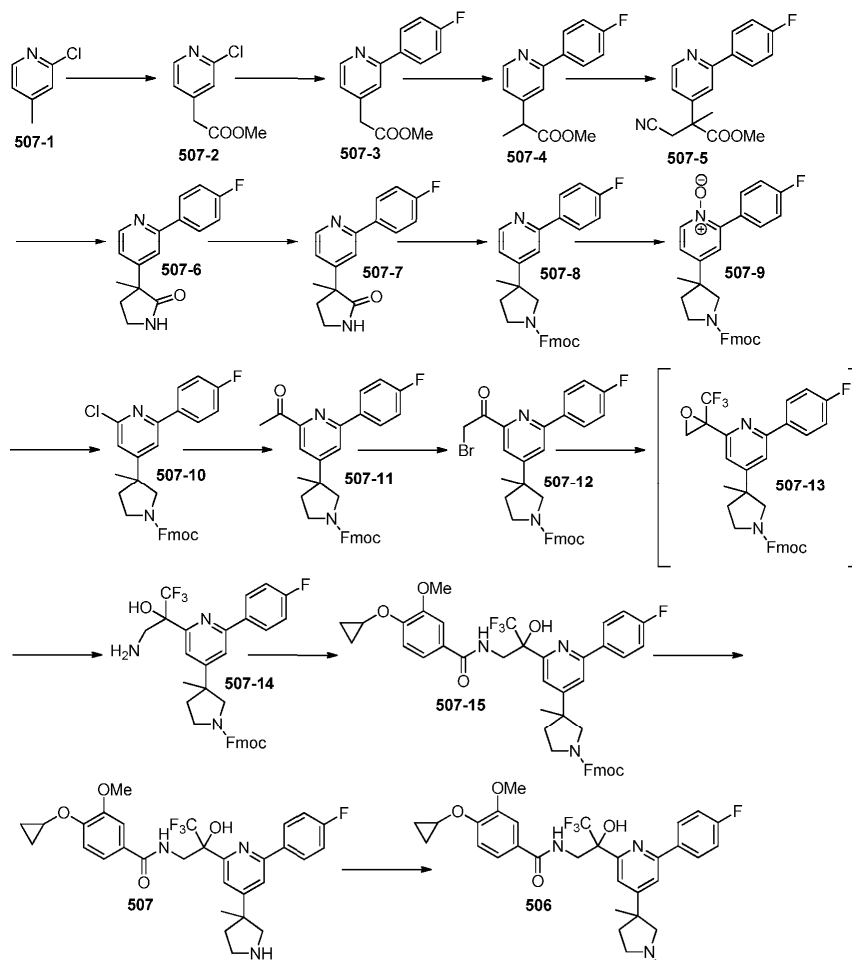
К раствору соединения 479-10 (53 мг, 0,081 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФУК (350 мкл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Добавляли воду и разделяли слои. Органическую часть сушили с использованием Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (вода:CH<sub>3</sub>CN, от 100:0 до 40:60), в результате чего получили 479 (A/1587/35/1) в форме белого твердого вещества (30 мг, 67%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление): m/z 550,32 [M+H]<sup>+</sup>.

К раствору соединения 479 (17 мг, 0,030 ммоль) в MeOH (200 мкл) добавляли формальдегид (37% водн. раствор, 3 мкл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Добавляли цианоборогидрид натрия (1,8 мг, 0,030 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 10 мин. Растворители удаляли при пониженном давлении. Добавляли воду и ДХМ. Разделяли слои. Органическую часть сушили с использованием Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка (ДХМ:MeOH, от 100:0 до 90:10) давала соединение 480 в форме белого твердого вещества (2 мг, 10%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление): m/z 578,40 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 264. Получение соединений 506 и 507



К раствору соединения 507-1 (5,00 г, 39,4 ммоль) в сухом ТГФ (100 мл), предварительно охлажденному до  $-78^{\circ}\text{C}$  добавляли диизопропиламид лития (LDA) (2 М раствор, 39,4 мл, 78,7 ммоль). Смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч. Добавляли диметилкарбонат (8,0 мл, 95,0 ммоль) и поднимали температуру до  $0^{\circ}\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали при  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин и разделяли между EtOAc и насыщ. водн.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Органическую фазу очищали хроматографией (циклогексан:EtOAc, от 100:0 до 80:20) с получением 507-2 в виде желтого масла (4,8 г, 66%).

Тетракис-(трифенилфосфин)-палладий(0) (1,18 г, 1,03 ммоль) добавляли к смеси соединения 507-2 (3,8 г, 20,5 ммоль), (4-фторфенил)бороновой кислоты (4,30 г, 30,8 ммоль) и  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (5,4 г, 51,3 ммоль) в 1:1 смеси диоксан- $\text{H}_2\text{O}$  (60 мл), предварительно дегазированной барботированием  $\text{N}_2$ . Реакционную смесь перемешивали при  $120^{\circ}\text{C}$  в течение 2 ч. СВЭЖХ-анализ реакционной смеси показал, что после реакции сочетания Сузуки следовал гидролиз метилового эфира. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в MeOH и добавляли конц.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Реакционную смесь нагревали до  $50^{\circ}\text{C}$  и перемешивали при  $50^{\circ}\text{C}$  в течение 2 ч. Добавляли EtOAc. Смесь охлаждали до  $0^{\circ}\text{C}$  и нейтрализовали насыщ. водн.  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (финальный уровень pH 8). Разделяли слои и концентрировали органическую фракцию при пониженном давлении. Хроматография остатка (ДХМ:циклогексан, 50:50) давала 507-3 (2,66 г, 53%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  246,20  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Гексаметилдисализад лития (LHMDS) (1 М раствор в ТГФ, 11,9 мл, 11,9 ммоль) по каплям добавляли к раствору соединения 507-3 (2,66 г, 10,8 ммоль) в ТГФ (40 мл), предварительно охлажденному до  $-78^{\circ}\text{C}$ . Смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч. Добавляли йодометил (740 мкл, 11,9 ммоль) и давали реакционной смеси постепенно достичь к.т. После перемешивания при к.т. в течение 16 ч, реакционную смесь охлаждали до  $0^{\circ}\text{C}$  и нейтрализовали насыщ. водн.  $\text{NaHCO}_3$ . Водную фракцию экстрагировали этилацетатом. Органические слои концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан:EtOAc, 80:20) давала соединение 507-4 (1,70 г, 61%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  260,10  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Гексаметилдисализад лития (LHMDS) (1 М раствор в ТГФ, 7,22 мл, 7,22 ммоль) добавляли по каплям к раствору соединения 507-4 (1,70 г, 6,56 ммоль) в ТГФ (12 мл), предварительно охлажденному до  $-78^{\circ}\text{C}$ . Смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч. Добавляли раствор бромацетонитрила (503 мкл, 7,22 ммоль) в ТГФ (12 мл) и давали реакционной смеси постепенно достичь к.т. После перемешивания при к.т. в течение 2 ч, реакционную смесь охлаждали до  $0^{\circ}\text{C}$  и нейтрализовали насыщ. водн. раствором



$\text{NH}_4\text{Cl}$ . Водную фракцию экстрагировали этилацетатом. Органические слои концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан:EtOAc, 50:50) давала соединение 507-5 (1,91 г, 98%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  ppm 1,76 (s, 3H), 3,37 (d,  $J=17,0$  Гц, 1H), 3,44 (d,  $J=17,0$  Гц, 1H), 3,72 (s, 3H), 7,31-7,40 (m, 3H), 7,90 (d,  $J=1,5$  Гц, 1H), 8,15-8,23 (m, 2H), 8,68 (d,  $J=5,3$  Гц, 1H).

К раствору соединения 507-5 (1,91 г, 6,40 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли катализатор - никель Ренея (0,600 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в атмосфере  $\text{H}_2$  (5 бар) в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и нагревали раствор с обратным холодильником в течение 4 ч. Добавляли DIPEA (1 экв.) и нагревали смесь с обратным холодильником в течение 30 мин. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOAc. Органическую часть промывали с насыщ. раствором водн.  $\text{NaHCO}_3$ , сушили и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка (EtOAc:MeOH, от 100:0 до 95:5) давала соединение 507-6 (870 мг, 50%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  271,20  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

К раствору соединения 507-6 (820 мг, 3,03 ммоль) в ТГФ (18 мл), предварительно охлажденному до 0°C, добавляли  $\text{LiAlH}_4$  (2 М раствор в ТГФ, 3,03 мл, 6,06 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, затем нагревали до 70°C и перемешивали при 70°C в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли  $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$  и  $\text{Et}_2\text{O}$ . Смесь фильтровали через слой целита, концентрировали раствор при пониженном давлении. Неочищенное соединение 507-7 (720 мг) использовали на следующем этапе без дополнительной обработки.

Смесь соединения 507-7 (720 мг) и насыщ. водн.  $\text{NaHCO}_3$  (16 мл) в диоксане (9 мл) охлаждали до 0°C. Добавляли раствор  $\text{FmocCl}$  (764 мг, 2,95 ммоль) в диоксане (9 мл) и давали реакционной смеси достичь к.т. Через 1 ч реакционную смесь разбавляли этилацетатом. Органическую часть промывали водой и соевым раствором, сушили и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан:EtOAc, 50:50) давала соединение 507-8 (1,10 г, 49% после двух этапов).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  479,40  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

К раствору соединения 507-8 (1,10 г, 2,31 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли *m*-хлоропербензойную кислоту (797 мг, 4,62 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Добавляли EtOAc. Органическую фазу промывали насыщ. раствором водн.  $\text{K}_2\text{CO}_3$  и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение 507-9 (1,17 г) использовали на следующем этапе без дополнительной обработки.

Смесь соединения 507-9 (1,17 г) и  $\text{POCl}_3$  (50 мл) перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Добавляли EtOAc и воду и подщелачивали смесь добавлением насыщ. водн.  $\text{KHCO}_3$  (финальный pH 8). Разделяли слои и концентрировали органическую фракцию при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан:EtOAc, от 90:10 до 0:100, затем EtOAc:MeOH, 80:20) давала соединение 507-10 (700 мг, 58%) и непрореагировавший исходный материал 507-9 (300 мг). 507-10: СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  513,27  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

К раствору соединения 507-10 (700 мг, 1,36 ммоль) в диоксане (4 мл), предварительно дегазированному барботированием  $\text{N}_2$  последовательно добавляли трибутил[1-этоксизетил]станнан (552 мкл, 1,63 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (199 мг, 0,284 ммоль). Затем смесь дегазировали и перемешивали при 100°C в течение 1 ч. После охлаждения до к.т. смесь разделяли между EtOAc и насыщ. водн. раствором KF. Разделяли слои. Органическую часть промывали 1 М водн. раствором HCl, сушили и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан:EtOAc, 80:20) давала соединение 507-11 (670 мг, 95%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  521,32  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

К раствору соединения 507-11 (541 мг, 1,04 ммоль) в диоксане (10 мл), предварительно охлажденному до 0°C, добавляли бромоводородную кислоту (33% раствор в AcOH, 377 мкл, 2,08 ммоль) и бром (53 мкл, 1,04 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Добавляли дополнительное количество брома (0,5 экв., 27 мкл) и перемешивали в течение еще 2 ч. Реакционную смесь гасили водой и нейтрализовали с насыщ. водн. раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Водную фракцию экстрагировали дихлорметаном. Органические слои сушили с использованием  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка (ДХМ:EtOAc, 60:40) давала соединение 507-12.

$\text{TMSCF}_3$  (430 мг, 3,00 ммоль) и CsF (91 мг) последовательно добавляли к раствору соединения 507-12 (90 мг) в ТГФ (12 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 20 мин. Смесь разделяли между EtOAc и 1 М водн. раствор HCl. Разделяли слои и концентрировали органическую фракцию при пониженном давлении. Неочищенное соединение 507-13 использовали на следующем этапе без дополнительной обработки.

Раствор соединения 507-13 в аммиаке (7 М раствор в MeOH, 5 мл) перемешивали при к.т. в течение 1,5 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан:EtOAc-MeOH, 60:30:10) давала соединение 507-14 (44 мг).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  606,40  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Раствор 4-циклопропокси-3-метоксибензойной кислоты (20,0 мг, 0,095 ммоль), DIPEA (50 мкл,

0,270 ммоль) и НАТО (39,0 мг, 0,102 ммоль) в ДХМ (4 мл) перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Добавляли раствор соединения 507-14 (41,0 мг, 0,068 ммоль) в ДХМ (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч, гасили метанолом (MeOH) (10 мл) и перемешивали в течение 1 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан:EtOAc, от 100:0 до 60:40) давала соединение 507-15 в виде бесцветного масла (23 мг, 42%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  796,50  $[M+H]^+$ .

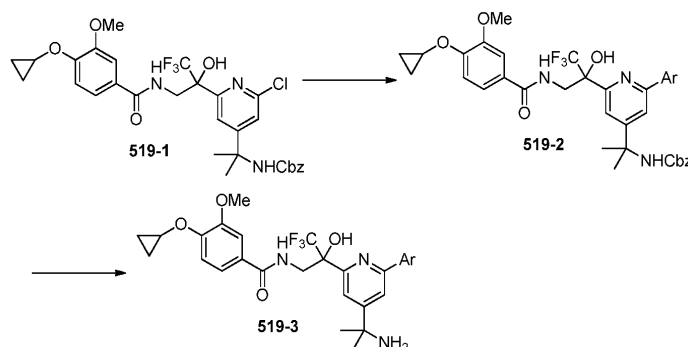
К раствору соединения 507-15 (23 мг, 0,029 ммоль) в ДМФ (1 мл), добавляли морфолин (1 мл) и перемешивали раствор в течение 1 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Хроматография остатка (NH-картридж, циклогексан:EtOAc:MeOH, от 100:0:0 до 60:30:10) давала соединение 507 (10 мг, 60%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  574,30  $[M+H]^+$ .

К раствору соединения 507 (4,0 мг, 0,007 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли формальдегид (37% водн. раствор, 30 мкл, 0,350 ммоль) и  $NaBH(OAc)_3$  (22,0 мг, 0,105 ммоль). Реакционную смесь энергично перемешивали в течение ночи, гасили 1 М водн. NaOH и экстрагировали дихлорметаном. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на сильном катионообменнике (SCX), в результате чего получали 506 в виде бесцветного масла (2,4 мг, 58%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  588,50  $[M+H]^+$ .

Пример 265. Получение соединений 519, 520, 521, 527 и 523



Общие условия реакции сочетания Сузуки.

Способ А. Смесь соединения 519-1 (70 мг, 0,112 ммоль), борната/бороновой кислоты (0,170 ммоль),  $KH_2PO_4$  (15,3 мг, 0,112 ммоль),  $K_3PO_4$  (24,0 мг, 0,112 ммоль) и  $Pd(dbpf)Cl_2$  (7,5 мг, 0,011 ммоль) в ДМЭ:Н<sub>2</sub>О:EtOH (1:0,5:0,3, 1,8 мл) дегазировали и нагревали до 50°C в течение 24 ч. Смесь разделяли между Et<sub>2</sub>O и водой. Органическую часть концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан:EtOAc) давала 519-2.

Способ В. Смесь соединения 519-1 (90 мг, 0,145 ммоль), бороновой кислоты (0,322 ммоль),  $Pd_2(dba)_3$  (15 мг, 0,016 ммоль),  $PCu_3$  (10 мг, 0,038 ммоль) и  $K_3PO_4$  (85 мг, 0,402 ммоль) в диоксане (1 мл)-воде (300 мкл) дегазировали и нагревали до 100°C в течение 12 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан:EtOAc) давала 519-2.

Удаление защитных групп.

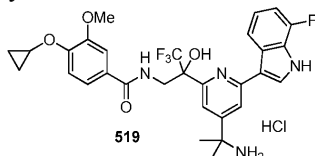
Способ А. Водную HCl (6 М раствор, 4 мл) добавляли к раствору соединения 519-2 (0,056 ммоль) в изопропанол (2,5 мл). Реакционную смесь нагревали до 95°C в течение 3 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией, в результате чего получали 519-3.

Способ В. Смесь 519-2 (0,047 ммоль) и Pd/C (9 мг) в MeOH (4,7 мл) перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> в течение 5 ч. Смесь отфильтровывали из катализатора, и обрабатывали раствор 1 М раствором HCl в Et<sub>2</sub>O. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток растирали с Et<sub>2</sub>O, в результате чего получали 519-3 в форме гидрохлорида.

Способ С. TMSCl (32 мкл) и NaI (39 мг) последовательно добавляли к раствору соединения 519-2 (0,089 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, нагревали до 45°C и перемешивали при той же температуре в течение 16 ч. Дополнительно добавляли TMSCl (64 мкл) и NaI (80 мг) и перемешивали реакционную смесь при 45°C в течение 5 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток разделяли между EtOAc и смесью 1:1 5% водн. NaHCO<sub>3</sub>:1 М водн. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Разделяли слои и экстрагировали водную фракцию этилацетатом. Объединенные органические фракции сушили при помощи Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией, в результате чего получали соединение 519-3.

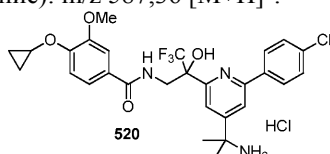
Способ Д. Бромоводородную кислоту (33% раствор в AcOH, 30 мкл) добавляли к раствору соединения 519-2 (20 мг) в 4 М HCl-диоксане (2 мл). Реакционную смесь нагревали до 70°C. По завершении реакции наблюдали удаление Cbz-группы согласно анализу СВЭЖХ, после чего реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией, в результате чего получали соединение 519-3.

Способ Е. Смесь 519-2 (9,1 мг) в 4 М HCl в диоксане (2 мл) нагревали до 70°C (или 100°C). По завершении реакции наблюдали удаление Cbz-группы согласно анализу методом СВЭЖХ, после чего реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией, в результате чего получали соединение 519-3.



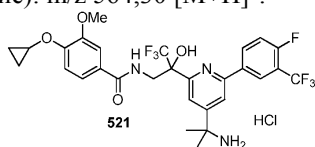
Реакция сочетания Сузуки соединения 519-1 с 1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индолом (способ А) с последующим удалением защитной группы в соответствии со способом А давала соединение 519 в форме его гидрохлорида (белое твердое вещество, 16% всего).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  587,36  $[M+H]^+$ .



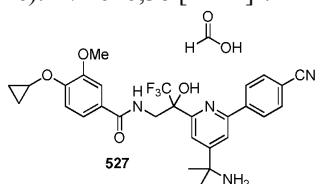
Реакция сочетания Сузуки 519-1 с 4-хлорфенилбороновой кислотой (способ А) с последующим удалением Cbz-группы в соответствии со способом А давала 520 в форме соли его гидрохлорида (белое твердое вещество, 24% всего).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  564,30  $[M+H]^+$ .



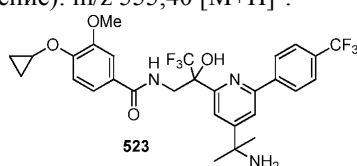
Реакция сочетания Сузуки соединения 519-1 с 4-фтор-3-(трифторметил)фенилбороновой кислотой (способ А) с последующим удалением Cbz-группы в соответствии со способом В давала соединение 521 в форме соли его гидрохлорида (45% всего).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  616,38  $[M+H]^+$ .



Реакция сочетания Сузуки соединения 519-1 с 4-цианофенилбороновой кислотой (способ А) с последующим удалением Cbz-группы в соответствии со способом С давала 527 в форме его соли муравьиной кислоты (белое твердое вещество, 37% всего).

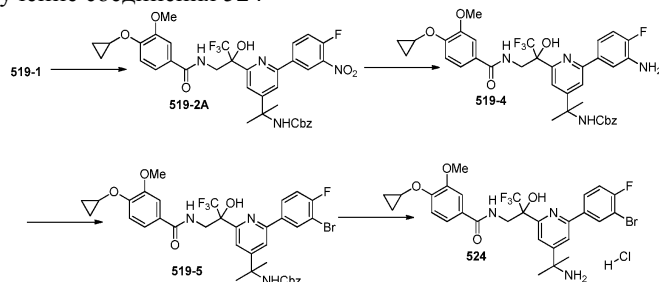
СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  555,40  $[M+H]^+$ .



Реакция сочетания Сузуки 519-1 с 4-(трифторметил)фенилбороновой кислотой (способ А) с последующим удалением Cbz-группы в соответствии со способом В давала 523 (5% всего).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  598,30  $[M+H]^+$ .

Пример 266. Получение соединения 524



Реакция сочетания Сузуки соединения 519-1 (310 мг) с 2-(4-фтор-3-нитрофенил)-5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинаном (способ А из примера 265) давала 519-2А (35 мг).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  727,30  $[M+H]^+$ .

К раствору соединения 519-2А (35 мг, 0,05 ммоль) в 2:2:1 EtOH: AcOH-H<sub>2</sub>O (2,5 мл) добавляли порошок железа (8 мг, 0,144 ммоль). Смесь нагревали до 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и выпаривали летучие вещества при пониженном давлении. Сырое соединение разделяли между EtOAc и водн. раствором NaHCO<sub>3</sub> и очищали органическую фракцию хроматографией, в результате чего получали соединение 519-4 (30 мг).

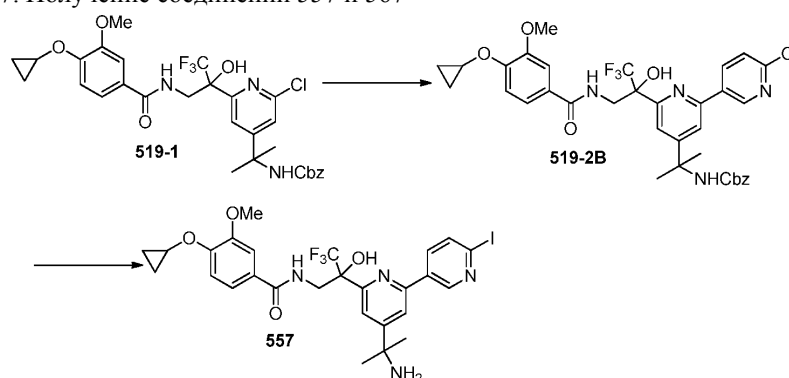
СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  697,40  $[M+H]^+$ .

Анилин 519-4 (30 мг) растворяли в CH<sub>3</sub>CN (2 мл) в атмосфере N<sub>2</sub>. Добавляли t-BuONO (14 мг, 0,129 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Добавляли CuBr (6,2 мг, 0,043 ммоль) и перемешивали смесь в течение 2,5 ч. Реакционную смесь разделяли между ДХМ и насыщ. раствором водн. Раствором NH<sub>4</sub>Cl. Органическую фазу очищали хроматографией с получением соединения 519-5 (12 мг).

Удаление защиты из соединения 519-5 в соответствии со способом А из примера 265 давало соединение 524 в форме соли его гидрохлорида (1,2 мг).

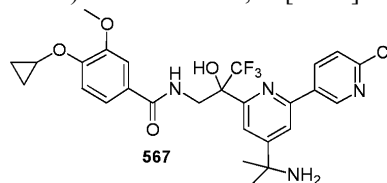
СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  626,30  $[M+H]^+$ .

Пример 267. Получение соединений 557 и 567



Реакция сочетания Сузуки соединения 519-1 с 2-хлорпиридин-5-бороновой кислотой (способ В из Примера 265) с последующей обработкой полученного вещества в форме Cbz-защищенного амина TMSi/NaI в соответствии со способом С из примера 265 давала соединение 557 (5% всего).

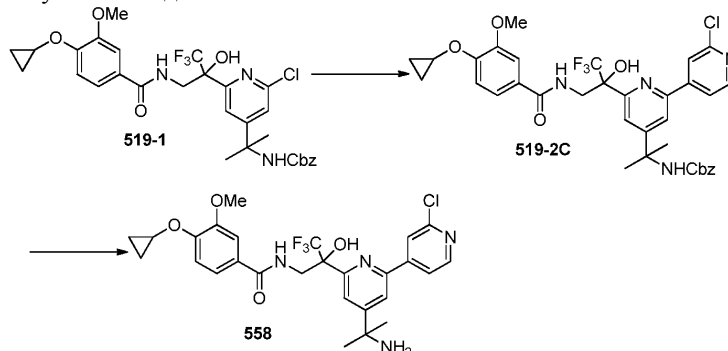
СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление): эксп.  $m/z$  657,32  $[M+H]^+$ .



Удаление защиты из соединения 519-2В в соответствии со способом Е из Примера 265 давало 567 (16%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  565,40  $[M+H]^+$ .

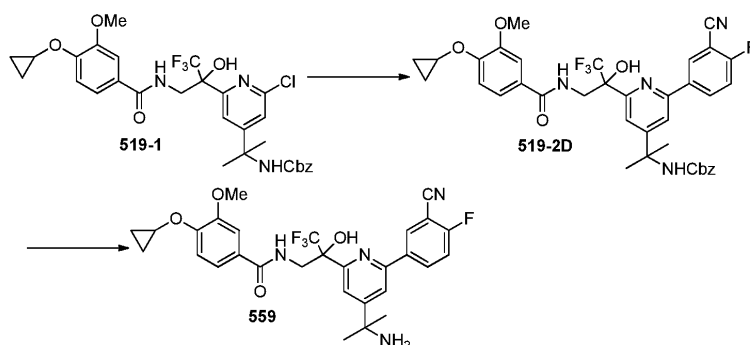
Пример 268. Получение соединения 558



Реакция сочетания по Сузуки соединения 519-1 с 2-хлорпиридин-4-бороновой кислотой (способ В из примера 265) с последующим удалением группы Cbz в соответствии со способом D из примера 265 давали соединение 558 (общ. 3%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  565,30  $[M+H]^+$ .

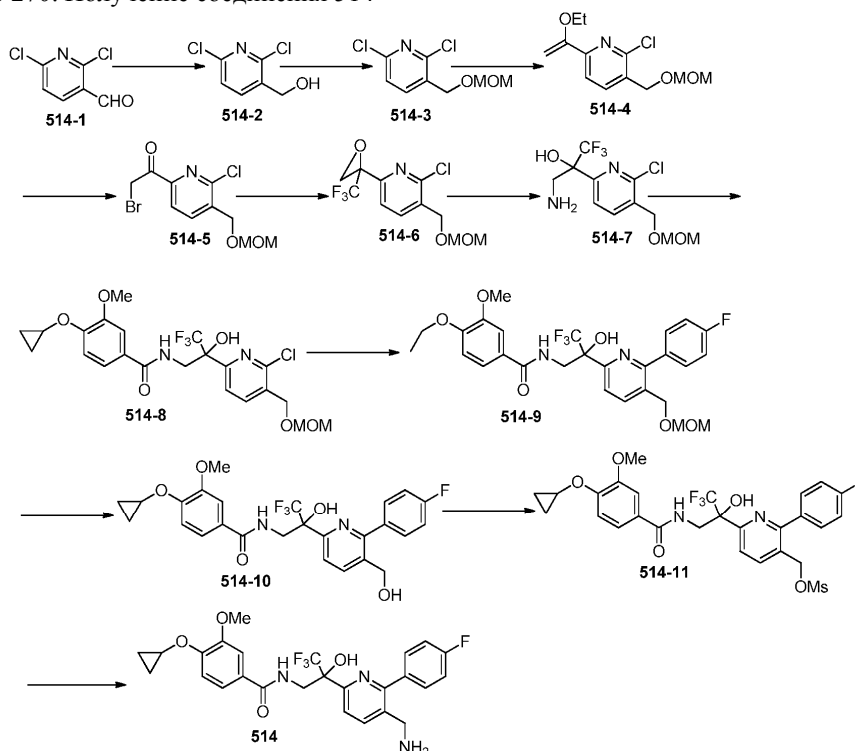
Пример 269. Получение соединения 559



Реакция сочетания по Сузуки соединения 519-1 с 3-циано-4-фторфенилбороновой кислотой (способ А из примера 265) с последующим удалением группы Cbz в соответствии со способом D из примера 265 давали соединение 559 (общий выход 10%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  573,42  $[M+H]^+$ .

Пример 270. Получение соединения 514



$\text{NaBH}_4$  (808 мг, 21,3 ммоль) добавляли к раствору соединения 514-1 (3,10 г, 17,7 ммоль) в MeOH (22 мл), предварительно охлажденному до  $0^\circ\text{C}$ . Смеси давали достичь к.т. и продолжали перемешивать в течение 30 мин. Добавляли 1 М водн. раствор HCl и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (3×). Объединенные органические фракции сушили при помощи  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтровали. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, в результате чего получали соединение 514-2 (3,01 г).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  178,00  $[M+H]^+$ .

Хлорметилметилловый эфир (704 мкл, 9,27 ммоль) и триэтанолламин (1,75 мл, 12,6 ммоль) добавляли к раствору соединения 514-2 (1,5 г) в ДХМ (12 мл). Реакционную смесь нагревали до  $45^\circ\text{C}$ . После того как СВЭЖХ показала полное превращение, реакционную смесь охлаждали до к.т., разбавляли дихлорметаном и промывали водой. Органическую часть концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан:EtOAc, 70:30) давала соединение 514-3 (1,48 г).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  222,00  $[M+H]^+$ .

Смесь 514-3 (1,38 г, 6,24 ммоль),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (438 мг, 0,624 ммоль) и трибутил[1-этоксигетенил]станнана (2,11 мл, 6,24 ммоль) в диоксане (40 мл) дегазировали, нагревали до  $90^\circ\text{C}$  и перемешивали с той же скоростью в течение 3 ч. После охлаждения до к.т. реакционную смесь разбавляли этилацетатом. Органическую часть промывали насыщенным водным раствором KF и водой, сушили с использованием  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенное соединение 514-4, которое использовали на следующем этапе без дополнительной обработки.

NBS (888 мг, 4,99 ммоль) добавляли к раствору соединения 514-4 в ТГФ (40 мл), предварительно охлажденному до 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем нагревали до к.т. и перемешивали в течение 2 ч. Добавляли EtOAc. Органическую часть промывали водой, сушили с использованием Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан:EtOAc, от 100:0 до 70:30) давала соединение 514-5 (1,11 г).

CF<sub>3</sub>TMS (6 мл) добавляли к раствору соединения 514-5 (1,11 г) в ТГФ (15 мл). Добавляли одной порцией CsF (2,74 г, 18,0 ммоль). Через 1 ч реакционную смесь разделяли между EtOAc и насыщ. водн. раствором NH<sub>4</sub>Cl. Разделяли слои и экстрагировали водную фракцию этилацетатом. Объединенные органические фракции сушили при помощи Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение 514-6 использовали на следующем этапе без дополнительной обработки.

Раствор соединения 514-6 и 7 М NH<sub>3</sub>-MeOH (50 мл) перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (вода:CH<sub>3</sub>CN, от 100:0 до 50:50), в результате чего получали соединение 514-7 (214 мг).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление): m/z 315,30 [M+H]<sup>+</sup>.

Смесь 514-7 (291 мг, 0,928 ммоль), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (212 мг, 1,11 ммоль), гидроксibenзотриазола (150 мг, 1,11 ммоль), триэтанолamina (310 мкл, 2,23 ммоль) и 4-циклопропокси-3-метоксибензойной кислоты (193 мг, 0,924 ммоль) в ДХМ (6 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Добавляли 1 М водн. раствор HCl и перемешивали смесь в течение 2 мин. Разделяли слои. Органическую часть промывали 1 М водн. раствором NaOH и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан:EtOAc, 70:30) давала соединение 514-8 (140 мг, 30%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление): m/z 505,20 [M+H]<sup>+</sup>.

Смесь соединения 514-8 (67,6 мг, 0,134 ммоль), 4-фторфенилбороновой кислоты (28 мг, 0,201 ммоль), K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (21 мг, 0,134 ммоль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (29,0 мг, 0,134 ммоль) и Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (9 мг, 0,013 ммоль) в ДМЭ-H<sub>2</sub>O-EtOH (5:3:1, 5 мл) дегазировали и нагревали до 50°C в течение 48 ч. Смесь разделяли между ДХМ и водой. Органическую часть концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан:EtOAc, 70:30) давала соединение 514-9 (50,7 мг).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 0,80-0,90 (m, 4H), 3,36 (s, 3H), 3,72-3,81 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,97 (dd, J=14,0, 3,5 Гц, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,62-4,73 (m, 3H), 6,43 (dd, J=7,9, 3,5 Гц, 1H), 6,67 (s, 1H), 7,08 (dd, J=8,3, 1,8 Гц, 1H), 7,14-7,22 (m, 3H), 7,25 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,53-7,61 (m, 2H), 7,78 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,05 (d, J=8,1 Гц, 1H).

Раствор соединения 514-9 (50,7 мг, 0,09 ммоль) в смеси 1:1 ДХМ-ТФУК (700 мкл) перемешивали при к.т. в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном. Органическую часть промывали 2 М водн. раствором NaOH и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение 514-10 (45 мг) использовали на следующем этапе без дополнительной обработки.

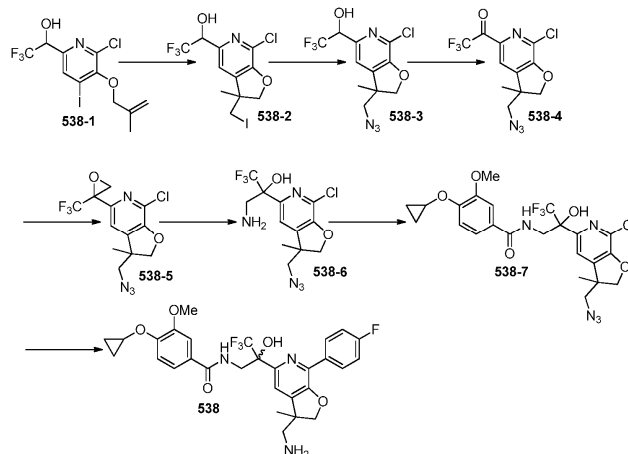
СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление): m/z 521,30 [M+H]<sup>+</sup>.

Триэтанолamin (19 мкл, 0,136 ммоль) и MsCl (10 мкл, 0,133 мл) последовательно добавляли к раствору соединения 514-10 (45 мг) в ДХМ (1 мл), предварительно охлажденному до 0°C. Реакционной смеси давали достичь к.т., перемешивали в течение 12 ч и разбавляли дихлорметаном. Органическую часть промывали водой, сушили с использованием Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение 514-11 (36 мг) использовали на следующем этапе без дополнительной обработки.

Раствор 514-11 (36 мг) в 7 М NH<sub>3</sub>-MeOH (1 мл) перемешивали при к.т. в течение 12 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (вода:CH<sub>3</sub>CN, от 100:0 до 67:33), в результате чего получали соединение 514 (19,6 мг).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление): m/z 520,30 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 271. Получение соединения 538



0,2 М раствор соединения 538-1 (465 мг, 1,14 ммоль) в толуоле (5,7 мл) дегазировали (сосуд для микроволновой обработки). Добавляли Pd(Q-phos) 2 (80 мг, 0,052 ммоль). Сосуд запечатывали, продували азотом и нагревали до 100°C в течение 6 ч. Добавляли еще Pd(Q-phos) 2 (30 мг). Сосуд продували азотом и нагревали до 100°C в течение 4 ч. Смесь без дополнительной обработки очищали хроматографией на силикагеле (циклогексан:от EtOAc, 95:5 до 70:30), в результате чего получали соединение 538-2 (414 мг, 96%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление): m/z 408,10 [M+H]<sup>+</sup>.

Смесь соединения 538-2 (340 мг) и NaN<sub>3</sub> (288 мг) в ДМФ (4 мл) нагревали до 65°C и перемешивали с постоянной скоростью в течение 16 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Сырой остаток разделяли между EtOAc насыщ. водн. раствором NH<sub>4</sub>Cl. Разделяли слои. Органическую часть сушили с использованием Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали соединение 538-3 (245 мг).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление): m/z 323,10 [M+H]<sup>+</sup>.

Перйодинан Десса-Мартина (484 мг, 1,14 ммоль) добавляли к раствору соединения 538-3 (245 мг) в ДХМ (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч и нейтрализовали смесью 1:1 1 М водн. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>:5% водн. NaHCO<sub>3</sub>. Смесь энергично перемешивали в течение 1 ч. Разделяли слои и экстрагировали водную фракцию дихлорметаном. Объединенные органические фракции сушили при помощи Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан:EtOAc) давала соединение 538-4 (206 мг).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление): m/z 339,10 [M+H<sub>3</sub>O]<sup>+</sup>.

Триметилсульфоксония йодид (141 мг, 0,643 ммоль) добавляли одной порцией к смеси tBuOK (72 мг, 0,643 мг) в CH<sub>3</sub>CN (4 мл), которая была предварительно дегазирована. Через 20 мин раствор отделяли фильтрацией от твердого вещества и добавляли к раствору соединения 538-4 (206 мг) в CH<sub>3</sub>CN (4 мл), который был предварительно дегазирован. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 15 мин. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан:EtOAc, от 100:0 до 50:50) давала соединение 538-5.

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление): m/z 335,10 [M+H]<sup>+</sup>.

Раствор соединения 538-5 (100 мг) в 7 М NH<sub>3</sub>-MeOH (60 мл) перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенное соединение 538-6 (108 мг), которое использовали на следующем этапе без дополнительной обработки.

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление): m/z 352,10 [M+H]<sup>+</sup>.

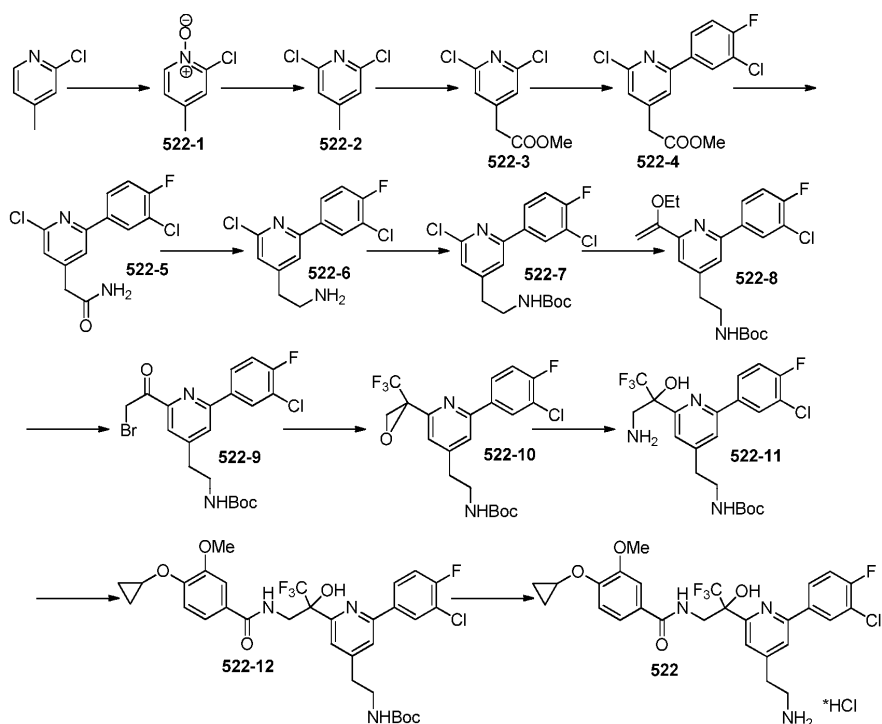
Смесь соединения 538-6 (108 мг), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (89 мг, 0,462 ммоль), гидроксibenзотриазола (63 мг, 0,462 ммоль), 4-циклопропокси-3-метоксибензойной кислоты (64 мг, 0,307 ммоль) и триэтанолamina (86 мкл, 0,616 ммоль) в ДХМ (4 мл) перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном. Органическую часть промывали 1 М водн. раствором HCl (2×), сушили с использованием Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан:EtOAc, от 100:0 до 50:50) давала соединение 538-7 (136 мг).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление): m/z 542,20 [M+H]<sup>+</sup>.

Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (16 мг, 0,025 ммоль) добавляли к смеси соединения 538-7 (136 мг), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (107 мг, 0,503 ммоль), KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (68 мг, 0,503 мг) и 4-фторфенилбороновой кислоты (74 мг, 0,503 ммоль) в смеси 5:3:1 ДМЭ:EtOH:H<sub>2</sub>O (2,7 мл), которая была предварительно дегазирована. Реакционную смесь нагревали до 65°C и перемешивали с постоянной скоростью в течение 10 ч. Смесь охлаждали до к.т. и перемешивали в течение 72 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl. Органическую часть сушили с использованием Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (вода/0,1% HCOOH: CH<sub>3</sub>CN/0,1% HCOOH, от 100:0 до 50:50), в результате чего получали соединение 538 в форме белого твердого вещества (соль муравьиной кислоты, 33 мг, соотн. 1:1).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление): m/z 576,40 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 272. Получение соединения 522



Метаклорпербензойную кислоту (56,0 г, 328 ммоль) добавляли несколькими порциями к раствору 2-хлор-4-метилпиридина (20,0 г, 156 ммоль) в ДХМ (520 мл). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 8 ч и разбавляли дихлорметаном. Органическую часть промывали насыщенным водным раствором  $K_2CO_3$ . Водную фракцию экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фракции сушили при помощи  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка (ДХМ:MeOH, от 100:0 до 80:20) давала соединение 522-1 в виде желтого масла (9,50 г, 42%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  144,00  $[M+H]^+$ .

$POCl_3$  (130 мл) добавляли к раствору соединения 522-1 (9,50 г, 66,0 ммоль) в толуоле (20 мл). Реакционную смесь нагревали до  $70^\circ C$  и перемешивали с постоянной скоростью в течение 20 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток выливали на лед. Смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором  $K_2CO_3$  и экстрагировали дихлорметаном (3×). Объединенные органические фракции сушили при помощи  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка давала соединение 522-2 (3,80 г, 36%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  162,10  $[M+H]^+$ .

Свежеприготовленный раствор диизопропиламида лития (LDA) (1 М в ТГФ-гексан, 44,6 мл, 44,6 ммоль) добавляли к раствору соединения 522-2 (3,61 г, 22,3 ммоль) в ТГФ (110 мл), предварительно охлажденному до  $-78^\circ C$ . Реакционную смесь перемешивали при  $-78^\circ C$  в течение 1 ч. Добавляли диметилкарбонат (4,5 мл, 53,5 ммоль). Реакционной смеси давали достичь  $0^\circ C$ , перемешивали с постоянной скоростью в течение 1 ч и нейтрализовали водой. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток обрабатывали этилацетатом. Органическую часть промывали насыщенным водным раствором  $NH_4Cl$ , сушили с использованием  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан:EtOAc, от 100:0 до 60:40) давала соединение 522-3 в виде желтого масла (3,0 г, 61%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  220,0  $[M+H]^+$ .

Смесь соединения 522-3 (450 мг, 2,00 ммоль), 3-хлор-4-фторфенилбороновой кислоты (285 мг, 1,60 ммоль),  $NaHCO_3$  (515 мг, 6,10 ммоль) и  $Pd(PPh_3)_4$  (95 мг, 0,080 ммоль) в смеси 2:1 ТГФ:вода (9 мл) дегазировали и нагревали до  $50^\circ C$ . Через 2 ч добавляли 3-хлор-4-фторфенилбороновую кислоту (0,2 экв.) и перемешивали смесь при  $50^\circ C$  в течение 2 ч. После охлаждения до к.т. реакцию смесь разбавляли дихлорметаном. Органическую часть промывали насыщенным водным раствором  $NaHCO_3$ , сушили с использованием  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (вода: $CH_3CN$ , от 70:30 до 10:90), в результате чего получали соединение 522-4 в виде желтого масла (180 мг, 29%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление):  $m/z$  314,10  $[M+H]^+$ .

Соединение 522-4 (860 мг, 2,70 ммоль) растворяли в 7 М  $NH_3$ -MeOH (14 мл) при  $0^\circ C$ . Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч и при  $40^\circ C$  в течение 20 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенное соединение 522-5 (775 мг), которое использовали на следующем этапе без дополнительной обработки.

Комплекс боран-ТГФ (1 М раствор в ТГФ, 7,77 мл, 7,77 ммоль) добавляли к раствору соединения



522-5 (775 мг) в ТГФ (14 мл). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. Добавляли дополнительное количества комплекса боран-ТГФ (4 экв., 2 аликвоты) и нагревали смесь с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь нейтрализовали 2 М водн. раствором HCl и перемешивали смесь в течение 30 мин. Водную фракцию подщелачивали насыщ. водн. раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали этилацетатом. Органическую часть промывали солевым раствором, сушили с использованием Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток загружали на колонку с сильным катионообменником и элюировали 2 М раствором NH<sub>3</sub>-MeOH, в результате чего получали соединение 522-6 (610 мг, 82%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление): m/z 285,10 [M+H]<sup>+</sup>.

Триэтиламин (590 мкл, 4,26 ммоль) и Вос2О (700 мг, 3,20 ммоль) последовательно добавляли к раствору соединения 522-6 (610 мг, 2,13 ммоль) в ДХМ (11 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, разбавляли дихлорметаном и промывали 0,5 М водн. раствором HCl. Органическую часть сушили с использованием Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан:EtOAc, от 90:10 до 50:50) давала соединение 522-7 в форме белого твердого вещества (580 мг, 71%).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление): m/z 385,20 [M+H]<sup>+</sup>.

Смесь соединения 522-7 (580 мг, 1,50 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)Cl<sub>2</sub> (105 мг, 0,150 ммоль) и трибутил[1-этоксигетенил]станнана (560 мкл, 1,65 ммоль) в диоксане (8 мл) дегазировали, нагревали до 100°C и перемешивали с постоянной скоростью в течение 6ч. После охлаждения до к.т. Добавляли насыщ. водн. раствор KF. Смесь перемешивали в течение 10 мин и экстрагировали водную фракцию этилацетатом. Органическую фазу сушили с использованием Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенное соединение 522-8, которое использовали на следующем этапе без дополнительной обработки.

N-Бромсукцинимид (293 мг, 1,65 ммоль) добавляли к раствору соединения 522-8 в ТГФ (8 мл), предварительно охлажденному до 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, нейтрализовали водой и экстрагировали этилацетатом. Органическую часть сушили с использованием Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан:EtOAc, от 90:10 до 50:50) давала соединение 522-9 в форме белого твердого вещества (330 мг, 47% после двух этапов).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1,45 (s, 9H), 3,00 (t, J=6,5 Гц, 2H), 3,50 (q, J=6,5 Гц, 2H), 4,58-4,69 (m, 1H), 4,95 (s, 2H), 7,30 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,79 (br. s., 1H), 7,92 (s, 1H), 7,95-8,02 (m, 1H), 8,15 (dd, J=6,9, 2,1 Гц, 1H).

CF<sub>3</sub>TMS (1,03 мл, 7,00 ммоль) добавляли к раствору соединения 522-9 (330 мг, 0,700 ммоль) в ТГФ (5 мл). Добавляли CsF (531 мг, 3,50 ммоль) одной порцией. Через 1 ч реакционную смесь разделяли между EtOAc и насыщ. водн. раствором NH<sub>4</sub>Cl. Разделяли слои и экстрагировали водную фракцию этилацетатом. Объединенные органические фракции сушили при помощи Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение 522-10 использовали на следующем этапе без дополнительной обработки.

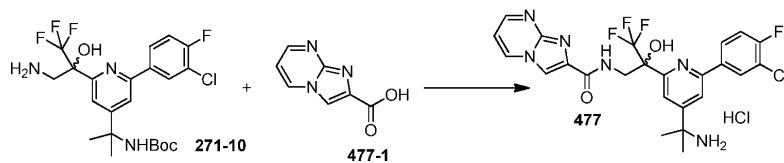
Раствор соединения 522-10 и 7 М NH<sub>3</sub>-MeOH (10 мл) перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (вода:CH<sub>3</sub>CN, от 95:5 до 30:70), в результате чего получали соединение 522-11 (56 мг).

Смесь 4-циклопропокси-3-метоксибензойной кислоты (49,0 мг, 0,230 ммоль), NATU (108 мг, 0,280 ммоль) и DIPEA (122 мкл, 0,700 ммоль) в ДХМ (1 мл) перемешивали при к.т. в течение 30 мин. добавляли раствор соединения 522-11 (56 мг) в ДХМ (1 мл) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 2 ч и нейтрализовали водой. Добавляли EtOAc. Органическую часть промывали 1 М водн. раствором HCl, 2 М водн. раствором NaOH и солевым раствором, сушили с использованием Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка (циклогексан:EtOAc, от 90:10 до 40:60) давала соединение 522-12 (65 мг).

Раствор соединения 522-12 в 4 М HCl-диоксане (1 мл) перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (вода:CH<sub>3</sub>CN, от 95:5 до 40:60), в результате чего получали соединение 522 (14 мг).

СВЭЖХ/МС (+ электрораспыление): m/z 568,30 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 273. Получение соединения 477

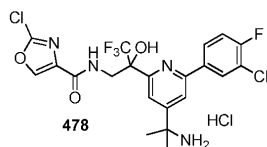


Смесь соединения 271-10 (50 мг, 0,1 ммоль), соединения 477-1 (16 мг, 0,1 ммоль) и триэтианоламина (1 ммоль) растворяли в безводном ДХМ (4 мл) при перемешивании. Смесь обрабатывали добавлением NATU одной порцией (38 мг, 0,1 ммоль). После перемешивания при к.т. в течение 30 мин, добавляли

ТФУК (1 мл). Раствор перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали до сухости. Остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 477 (28 мг, 48%) в форме белого твердого вещества.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  537,1  $[M+H]^+$ .

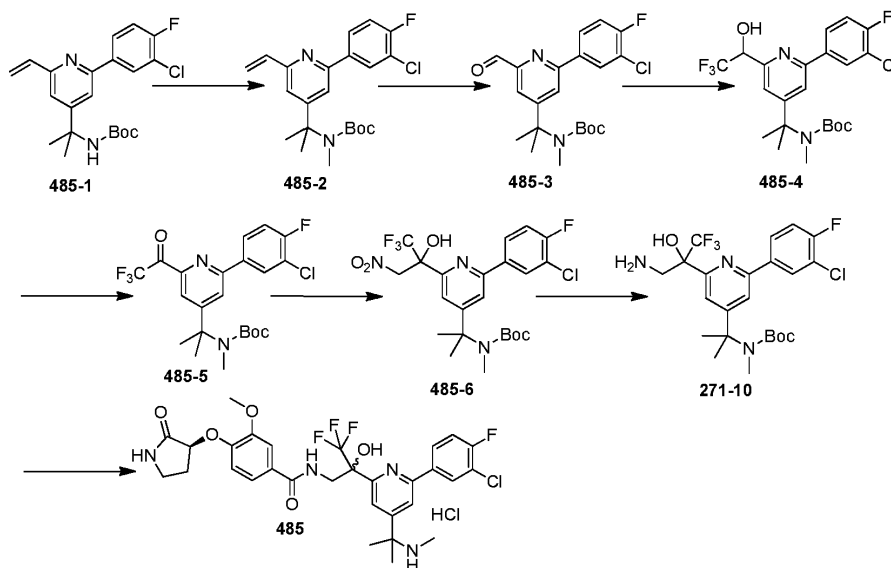
Пример 274. Получение соединения 478



Соединение 478 получали, следуя общей процедуре получения соединения 477 с использованием 2-хлороксазол-4-карбоновой кислоты и соединения 271-10. Неочищенное соединение 478 очищали препаративной ВЭЖХ и получали в форме белого твердого вещества (20 мг, 36%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  520,9  $[M+H]^+$ .

Пример 275. Получение соединения 485

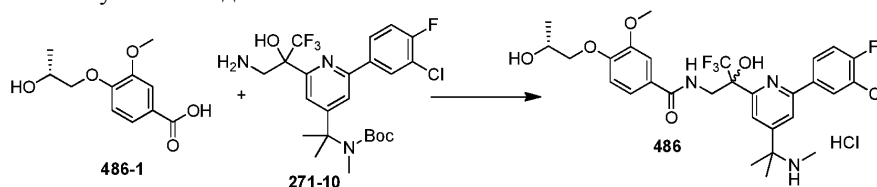


К раствору соединения 485-1 (6 г, 15,4 ммоль) в безводном ДМФ (95 мл) маленькими порциями добавляли NaH (640 мг, 16 ммоль, 60% в минеральном масле) при к.т. После перемешивания в течение 10 мин добавляли по каплям раствор MeI (2,3 г, 16 ммоль) в ДМФ (5 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч. После полного превращения соединения 485-1, смесь нейтрализовали водой и экстрагировали этилацетатом (150 мл×2). Органические слои сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией с использованием смеси петролейный эфир:EtOAc:от 100:0 до 80:20, в результате чего получали соединение 485-2 (5,8 г, 93,5%).

Соединение 485 (белое твердое вещество, 27 мг) получали, следуя общей процедуре получения соединения 272 с использованием соединения 485-2 и (S)-3-метокси-4-((2-оксопирролидин-3-ил)окси)бензойной кислоты.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  639,1  $[M+H]^+$ .

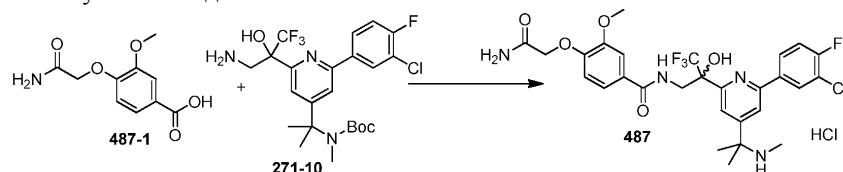
Пример 276. Получение соединения 486



Соединение 486 (белое твердое вещество, 34 мг) получали, следуя общей процедуре получения соединения 485 с использованием соединений 486-1 и 271-10.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  614,1  $[M+H]^+$ .

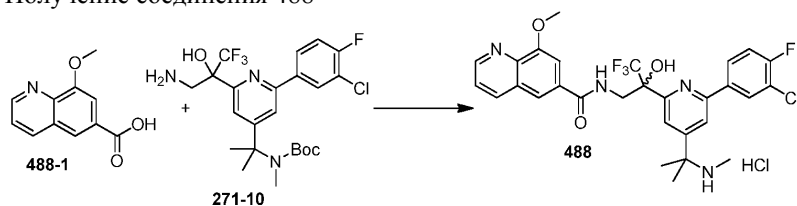
Пример 277. Получение соединения 487



Соединение 487 (белое твердое вещество, 27,5 мг) получали, следуя общей процедуре получения соединения 485 с использованием соединений 487-1 и 271-10.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  613,1  $[M+H]^+$ .

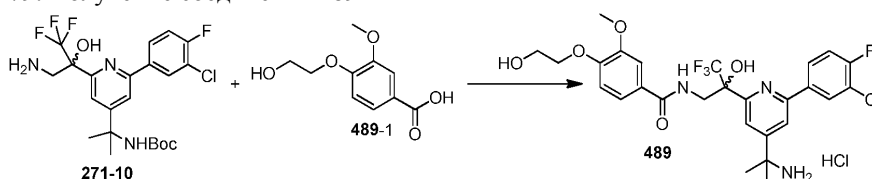
Пример 278. Получение соединения 488



Соединение 488 (белое твердое вещество, 26 мг) получали, следуя общей процедуре получения соединения 485 с использованием соединений 488-1 и 271-10.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  591,1  $[M+H]^+$ .

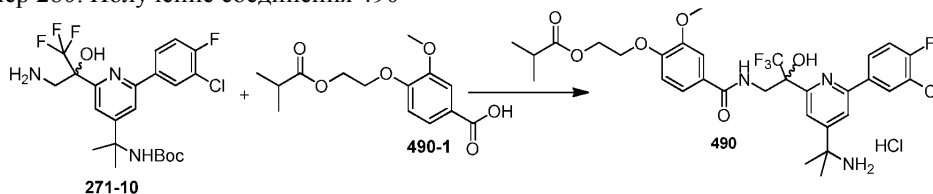
Пример 279. Получение соединения 489



Соединение 489 (белое твердое вещество, 23 мг) получали, следуя общей процедуре получения соединения 485 с использованием соединений 489-1 и 271-10.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  586,0  $[M+H]^+$ .

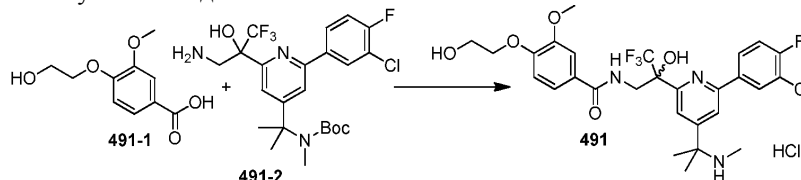
Пример 280. Получение соединения 490



Соединение 490 (белое твердое вещество, 41 мг) получали, следуя общей процедуре получения соединения 485 с использованием соединений 490-1 и 271-10.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  656,0  $[M+H]^+$ .

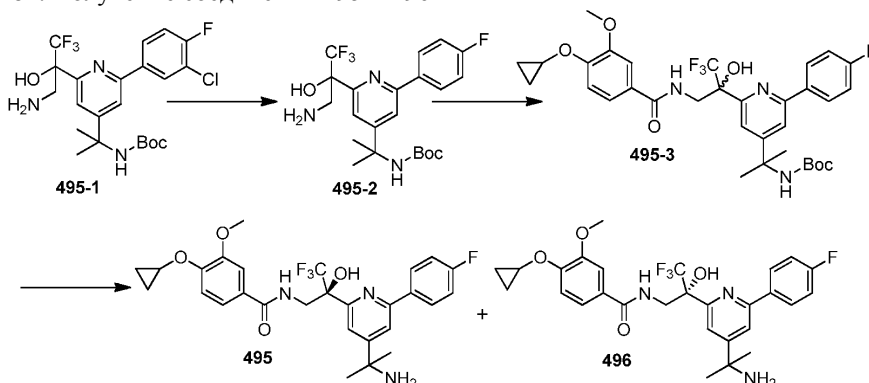
Пример 281. Получение соединения 491



Соединение 491 (белое твердое вещество, 25 мг, 44%) получали, следуя общей процедуре получения соединения 485 с использованием соединений 491-1 и 491-2.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  600,1  $[M+H]^+$ .

Пример 282. Получение соединений 495 и 496



К раствору соединения 495-1 (850 мг, 1,73 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли Pd/C (210 мг, 5%) в атмосфере  $N_2$  при к.т. Суспензию несколько раз продували водородом. Смесь перемешивали в атмосфере водорода (15 фунтов/кв. дюйм) при к.т. в течение 12 ч. После полного превращения 495-1 смесь фильтровали через слой целита, а фильтрат концентрировали до сухости. Остаток представлял собой соедине-

ние 495-2 (750 мг, 94,6%), которое использовали прямо без дальнейшей очистки.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  458,2  $[M+H]^+$ .

Смесь соединения 495-2 (750 мг, 1,64 ммоль), карбоновой кислоты 3 (340 мг, 1,64 ммоль) и триэтиламина (1 ммоль) растворяют в безводном ДМФ (10 мл) при перемешивании. Раствор обрабатывали одной порцией НАТУ (623 мг, 1,64 ммоль). После перемешивания при к.т. в течение 1-2 ч смесь вливали в холодную воду и экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с использованием смеси петролейный эфир:этилацетат = 1:1 в качестве элюента, в результате чего получали соединение 495-3 в форме масла (910 мг, 86%).

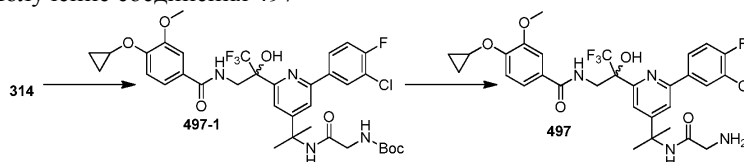
Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  648,1  $[M+H]^+$ .

К перемешиваемому раствору соединения 495-3 (910 мг, 1,41 ммоль) в ДХМ (10 мл) по каплям добавляли ТФУК (5 мл) при к.т. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин и концентрировали до сухости при пониженном давлении. Остаток нейтрализовали насыщенным раствором карбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (15 мл×2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ и разделяли методом SFC (сверхкритической жидкостной хроматографии), в результате чего получали соединения 495 (93 мг) и 496 (82 мг) в форме белого твердого вещества.

495: Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  548,1  $[M+H]^+$ ;

496: Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  548,1  $[M+H]^+$ .

Пример 283. Получение соединения 497



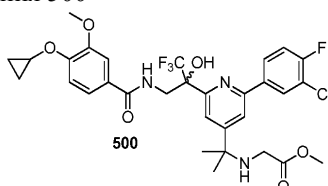
К перемешиваемому раствору соединения 314 (116 мг, 0,2 ммоль), 2-((трет-бутоксикарбонил)амино)уксусной кислоты (35 мг, 0,20 ммоль) и DIPEA (90 мг, 0,7 ммоль) в безводном ДХМ (5 мл) добавляли НАТУ (76 мг, 0,2 ммоль) одной порцией при 25°C. Раствор перемешивали в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой и ДХМ. Органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенное соединение 497-1 (110 мг), которое использовали прямо без дополнительной очистки.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  739,1  $[M+H]^+$ .

К перемешиваемому раствору неочищенного соединения 497-1 (110 мг) в этилацетате (10 мл) добавляли смесь HCl: этилацетат (4 M, 5 мл) при к.т. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин под контролем ТСХ. После превращения 497-1, реакционную смесь нейтрализовали насыщ. раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и концентрировали до сухости. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 497 (50 мг, 52,6%) в форме белого твердого вещества.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  639,2  $[M+H]^+$ .

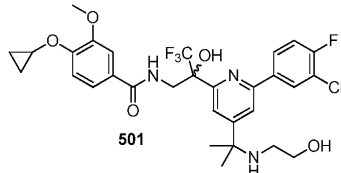
Пример 284. Получение соединения 500



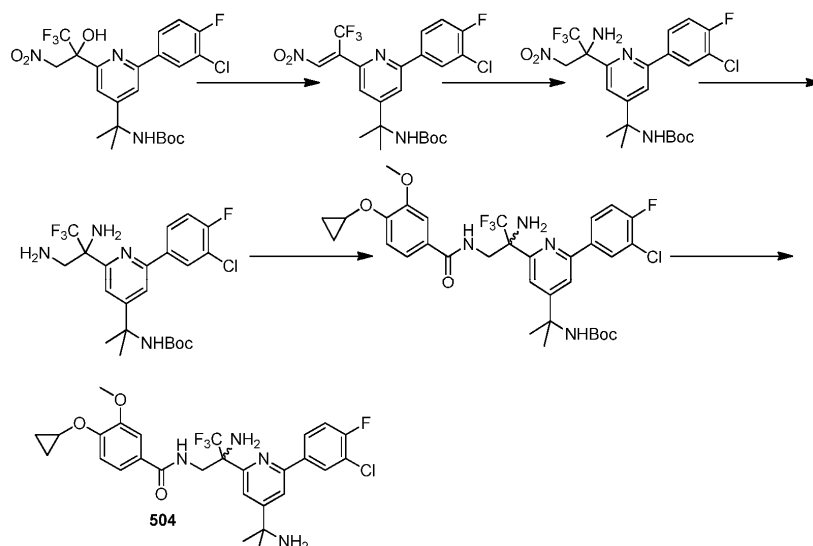
К раствору соединения 314 (58 мг, 0,1 ммоль) и  $K_2CO_3$  (27 мг, 0,2 ммоль) в ДМФ (1 мл) добавляли метил-2-бромацетат (23 мг, 0,15 ммоль) при к.т. Смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и разбавляли водой и этилацетатом. Объединенный органический слой сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 500 в форме белого твердого вещества (30 мг, 46,2%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  654,1  $[M+H]^+$ .

Пример 285. Получение соединения 501



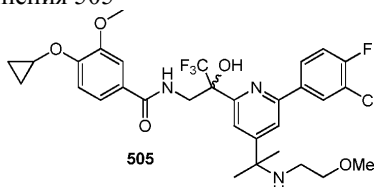




Соединение 504 (белое твердое вещество, 49 мг) получали, следуя общей процедуре получения соединения 503 с использованием 503-1.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  581,2  $[M+H]^+$ .

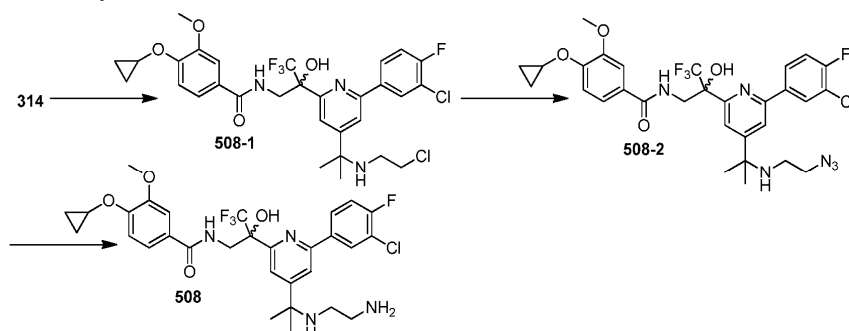
Пример 289. Получение соединения 505



Соединение 505 (белое твердое вещество, 9 мг) получали, следуя общей процедуре получения соединения 500 с использованием соединения 314 и 1-бром-2-метоксиэтана в качестве исходного материала.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  640,1  $[M+H]^+$ .

Пример 290. Получение соединения 508



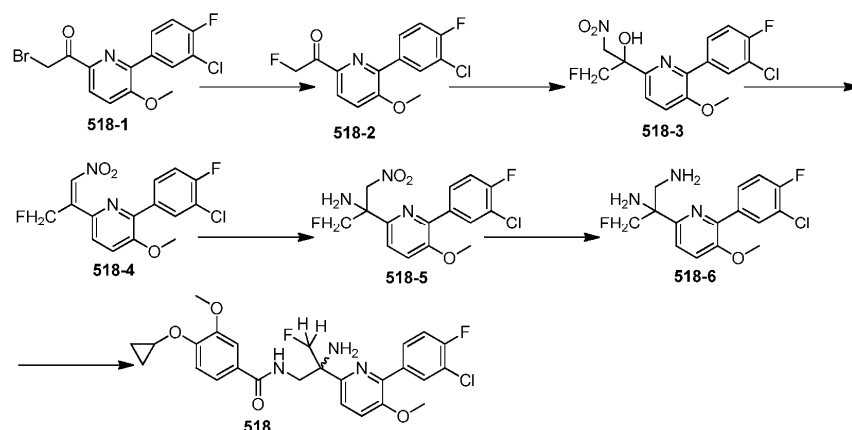
К раствору соединения 314 (290 мг, 0,5 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли 2-хлорацетальдегид (0,5 г, 40% в  $H_2O$ ) при к.т. Смесь перемешивали в течение 30 мин и добавляли  $NaBH_3CN$  (160 мг, 2,5 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 10$  мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и концентрировали до сухости. Остаток очищали колоночной хроматографией с использованием смеси петролейный эфир:этилацетат = 1:1 в качестве элюента, в результате чего получали соединение 508-1 в виде твердого вещества (210 мг, 65,4%).

К раствору соединения 508-1 (210 мг, 0,33 ммоль) в ДМСО (5 мл) добавляли  $NaN_3$  (60 мг, 0,92 ммоль) при к.т. Смесь перемешивали при 60°C в течение 30 мин. Смесь охлаждали до к.т. и разбавляли водой и этилацетатом ( $3 \times 10$  мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и концентрировали, в результате чего получали неочищенное соединение 508-2 (190 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества, которое использовали прямо без очистки.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  651,1  $[M+H]^+$ .

К раствору соединения 508-2 (190 мг, 0,29 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли Pd/C (0,2 г) в атмосфере  $N_2$  при к.т. Суспензию дегазировали под вакуумом и продували водородом несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере  $H_2$  (баллон) в течение 30 мин при к.т. Смесь фильтровали через слой целита, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ, в ре-





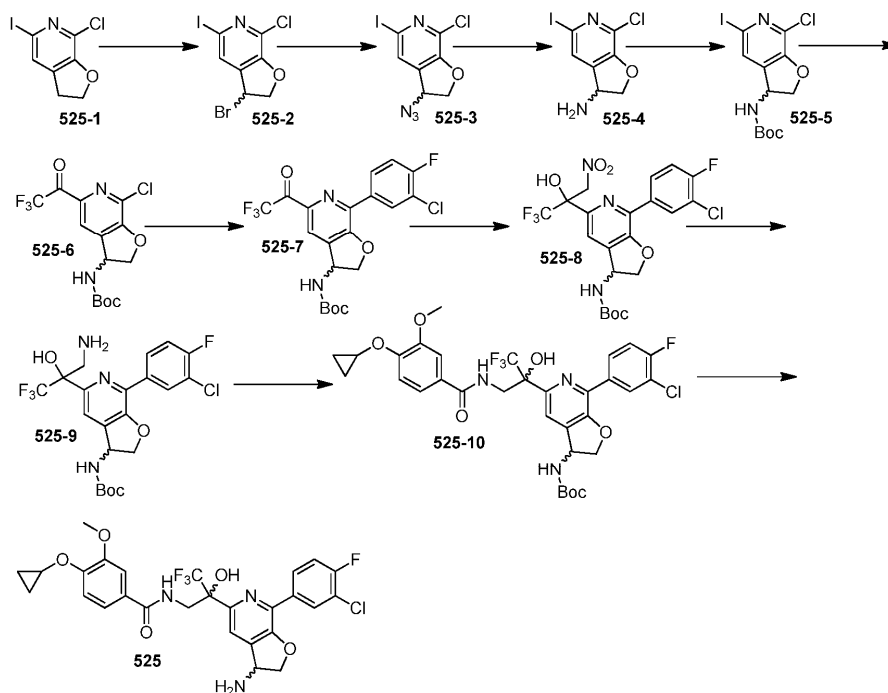
К раствору соединения 518-1 (3,56 г, 10,0 ммоль) и CsF (3,0 г, 20,0 ммоль) в MeCN (15 мл) добавляли 18-краун-6 (3,6 г, 13,6 ммоль) при к.т. Смесь нагревали до 100°C и перемешивали при 100°C в течение 5 ч. Смесь охлаждали до к.т. и удаляли твердые вещества фильтрацией. Фильтрат концентрировали и очищали колоночной хроматографией с использованием смеси петролейный эфир:этилацетат = 5:1 в качестве элюента, в результате чего получали соединение 518-2 в виде твердого вещества (2,01 г, 67,3%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  297,9 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединение 518 (белое твердое вещество, 21 мг, 45,3%) получали, следуя общей процедуре получения соединения 503 с использованием соединения 518-2.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  518,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 295. Получение соединения 525



К раствору соединения 525-1 (2,8 г, 10,0 ммоль) и AIBN (168 мг, 1,0 ммоль) в CCl<sub>4</sub> (20 мл) добавляли NBS (1,9 г, 10,7 ммоль) при к.т. Смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 3 ч. Смесь охлаждали до к.т. и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с использованием смеси петролейный эфир:этилацетат = 15:1 в качестве элюента, в результате чего получали соединение 525-2 в виде твердого вещества (2,5 г, 69,8%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  359,9 [M+H]<sup>+</sup>.

К раствору соединения 525-2 (2,5 г, 7,0 ммоль) в DMSO (15 мл) добавляли NaN<sub>3</sub> (1,1 г, 16,9 ммоль) при к.т. Реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (3×60 мл). Органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с использованием смеси петролейный эфир:этилацетат = 1:1 в качестве элюента, в результате чего получали соединение 525-3 в виде твердого вещества (1,8 г, 81,8%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  322,8 [M+H]<sup>+</sup>.

К раствору соединения 525-3 (1,8 г, 5,6 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (2,5 г,



11,1 ммоль) при к.т. Смесь перемешивали в течение 1 ч под контролем ТСХ. После поглощения соединения 525-3 реакционную смесь нейтрализовали насыщ.  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенный органический раствор сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение 525-4 (1,0 г) использовали прямо без дальнейшей очистки.

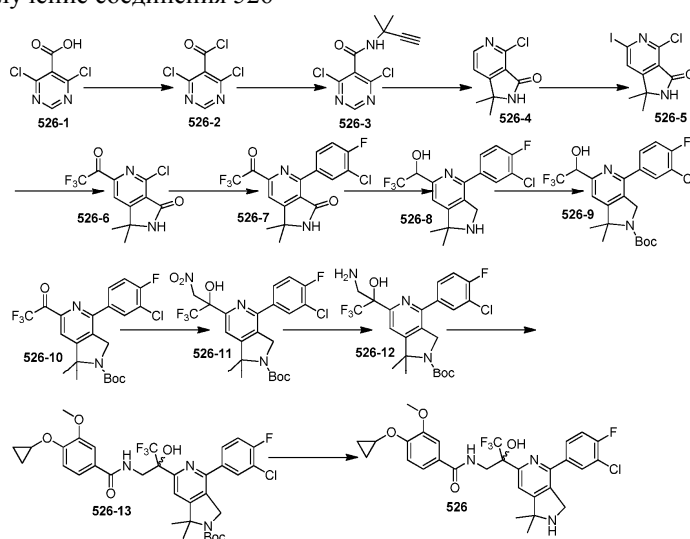
К раствору соединения 525-4 (1,0 г, 3,4 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли  $\text{Woc}_2\text{O}$  (1,4 г, 6,4 ммоль) при к.т. Смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч, а затем концентрировали до сухости. Остаток очищали хроматографией с использованием смеси петролейный эфир:этилацетат = 5:1 в качестве элюента, в результате чего получали соединение 525-5 в виде твердого вещества (0,8 г, 61,5%).

К раствору соединения 525-5 (0,8 г, 2,0 ммоль) и  $\text{CF}_3\text{COOEt}$  (1,7 г, 11,9 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли изопротилмагния хлорид (4 мл, 2,0 М в ТГФ) по каплям при к.т. в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Реакционную смесь нейтрализовали водным  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенный органический раствор сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение 525-6 (0,6 г) использовали прямо без очистки.

Соединение 525 (белое твердое вещество, 130 мг) получали, следуя общей процедуре получения соединения 272 с использованием соединения 525-6.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  582,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 296. Получение соединения 526



К раствору соединения 526-1 (10 г, 0,05 моль) в безводном ДХМ (100 мл) добавляли оксалилдихлорид (12,7 г, 0,1 ммоль) и несколько капель диметилформаида. Смесь перемешивали в течение 1 ч и упаривали при пониженном давлении, в результате чего получали соединение 526-2.

К раствору 2-метилбут-3-ин-2-амина (4,4 г, 52,5 ммоль) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (10,1 г, 0,1 ммоль) в безводном ДХМ (100 мл) по каплям при к.т. добавляли раствор неочищенного соединения 526-2 в ДХМ (50 мл). Раствор перемешивали в течение 1 ч, промывали водой и соевым раствором (50 мл), сушили с использованием безводного  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали, в результате чего получали соединение 526-3. Остаток использовали без дополнительной обработки, без дальнейшей очистки.

Соединение 526-3 (2,58 г, 10 ммоль) в  $\text{PhNO}_2$  (10 мл) помещали в пробирку для микроволновой обработки. Раствор нагревали до  $210^\circ\text{C}$  под действием микроволнового излучения и перемешивали в течение 5 мин. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и концентрировали при низком давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с использованием смеси петролейный эфир:этилацетат = 10:1-1:1, в результате чего получали соединение 526-4 (610 мг, 31,1%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  197,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

К перемешиваемому раствору *N,N*-диметилацетамида (DMAE) (1,068 г, 12 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли *n*-бутиллитий (10 мл, 25 ммоль) при  $-78^\circ\text{C}$ . Через 5 мин добавляли по каплям раствор соединения 526-4 (588 мг, 3 ммоль) в безводном ТГФ (3 мл) при  $-78^\circ\text{C}$ . Смесь перемешивали в течение 10 мин и добавляли по каплям раствор  $\text{I}_2$  (6,35 г, 25 ммоль) в ТГФ при  $-78^\circ\text{C}$ . Через 20 мин реакционную смесь нейтрализовали насыщ. водн. раствором  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ . Раствор экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Органическую фазу промывали соевым раствором и сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Органическую фазу концентрировали при низком давлении, а остаток очищали колоночной хроматографией с использованием смеси петролейный эфир:этилацетат = 1:1 в качестве элюента, в результате чего получали соединение 526-5 (650 мг, 51,0%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  322,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

К раствору соединения 526-5 (642 мг, 2 ммоль) и  $\text{CF}_3\text{COOEt}$  (468 мг, 4 ммоль) в безводном ТГФ (5 мл) добавляли по каплям  $i\text{PrMgCl}$  (3 мл, 6 ммоль) при к.т. Раствор перемешивали в течение 10 мин.

Реакционную смесь нейтрализовали водой и экстрагировали этилацетатом (20 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали до сухости. Остаток очищали колоночной хроматографией с использованием смеси петролейный эфир:этилацетат = 1:1 в качестве элюента, в результате чего получали соединение 526-6 (302 мг, 51,3%).

К раствору соединения 526-6 (300 мг, 1,03 ммоль) в ДМЭ/Н<sub>2</sub>O (4 мл/1 мл) добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (502 мг, 1,55 ммоль), (3-хлор-4-фторфенил)-бороновую кислоту (270 мг, 1,87 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (50 мг, 65 ммоль) при к.т. в атмосфере  $\text{N}_2$ . Сосуд запечатывали и нагревали до 100°C в течение 40 мин под действием микроволнового излучения. После охлаждения до к.т. смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и солевым раствором (10 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с использованием смеси петролейный эфир:этилацетат = 1:1 в качестве элюента, в результате чего получали соединение 526-7 (310 мг, 73,7%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  386,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

К раствору соединения 526-7 (310 мг, 0,76 ммоль) в сухом ТГФ (5 мл) добавляли  $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$  (1 мл, 10 ммоль) при к.т. Раствор перемешивали на предварительно нагретой до 80°C масляной ванне в течение 2 ч. Раствор охлаждали до к.т., реакционную смесь нейтрализовали водой. Смесь экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с использованием смеси петролейный эфир:этилацетат в качестве элюента, в результате чего получали соединение 526-8 (140 мг, 49,2%) в виде серого твердого вещества.

К раствору соединения 526-8 (140 мг, 0,37 ммоль) в толуоле (3 мл) добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (75 мг, 0,74 ммоль) и  $\text{Woc}_2\text{O}$  (87 мг, 0,44 ммоль) при к.т. Раствор перемешивали на предварительно нагретой до 100°C масляной бане в течение 3 ч. Раствор охлаждали до к.т. и разбавляли этилацетатом (20 мл) и водой (20 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с использованием смеси петролейный эфир:этилацетат = 5:1 в качестве элюента, в результате чего получали соединение 526-9 (90 мг, 51,0%).

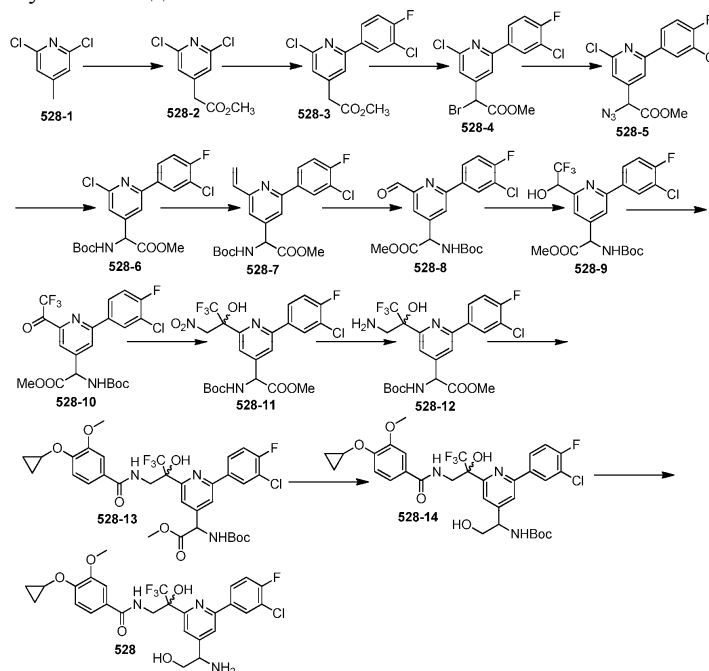
Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  474,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

К перемешиваемому раствору соединения 526-9 (90 мг, 0,189 ммоль) в ДМСО (2 мл) одной порцией добавляли 2-йодобензойную кислоту (212 мг, 0,75 ммоль) и перемешивали при 40°C в течение 2 ч. Раствор вливали в водн.  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали этилацетатом (10 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с использованием 0-30% этилацетата в петролейном эфире в качестве элюента, в результате чего получали соединение 526-10 (60 мг, 66,7%).

Соединение 526 (белое твердое вещество, 4 мг, 13,7%) получали, следуя общей процедуре получения соединения 272 с использованием соединения 526-10.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  594,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 297. Получение соединения 528



К перемешиваемому раствору соединения 528-1 (50 г, 310 ммоль) в безводном ТГФ (1,2 л) медленно в атмосфере  $N_2$  при  $-78^\circ C$  добавляли диизопропиламид лития (LDA) (310 мл, 620 ммоль) при  $-78^\circ C$  и перемешивали смесь при  $-78^\circ C$  в течение 0,5 ч. Добавляли по каплям раствор диметилкарбоната (67,1 г, 750 ммоль) в сухом ТГФ (150 мл). Раствору давали нагреться до  $0^\circ C$  и перемешивали в течение 1 ч при температуре  $0^\circ C$ . Реакционную смесь гасили водным  $NH_4Cl$  (500 мл) и экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 500$  мл). Объединенную органическую фазу промывали водным раствором бикарбоната натрия, соевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Органические слои концентрировали до сухости, а остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:этилацетат = 20:1), в результате чего получали 528-2 (50 г, 73,5%) в виде бесцветного масла.

К раствору неочищенного соединения 528-2 (50 г, 230 ммоль) в смеси диоксан: $H_2O$  (6:1) (1 л) добавляли (3-хлор-4-фторфенил)бороновую кислоту (40 г, 230 ммоль),  $Cs_2CO_3$  (223,3 г, 680 ммоль) и  $Pd(dppf)Cl_2$  (16,8 г, 23 ммоль) в атмосфере  $N_2$ . Смесь дегазировали 3 раза и снова заполняли  $N_2$ . Реакционную смесь перемешивали при  $80^\circ C$  на предварительно нагретой масляной бане в течение 4 ч. После охлаждения до к.т. смесь разбавляли водой (1,5 л) и экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 1$  л). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:этилацетат = 20:1-15:1), в результате чего получали соединение 528-3 (42 г, 58,7%) в форме светложелтого твердого вещества.

К раствору соединения 528-3 (9,39 г, 30,00 ммоль) в  $HOAc$  (100 мл) добавляли  $Br_2$  (5,28 г, 33 ммоль) по каплям при к.т. Смесь нагревали при  $60^\circ C$  в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и концентрировали при пониженном давлении до сухости. Остаток использовали прямо без дальнейшей очистки.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  393,7  $[M+H]^+$ .

К раствору неочищенного соединения 528-4 (10,0 г) в  $MeOH$  (100 мл) добавляли  $NaN_3$  (3,3 г, 50,8 ммоль) при  $25^\circ C$  и перемешивали смесь при  $25^\circ C$  в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 150$  мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с использованием смеси петролейный эфир:этилацетат = 20:1-5:1 в качестве элюента, в результате чего получали 528-5 (8,02 г, 88%).

К раствору соединения 528-5 (8,02 г, 22,6 ммоль) и  $Woc_2O$  (14,8 г, 67,77 ммоль) в  $MeOH$  (100 мл) добавляли  $Pd/C$  (3,0 г, 10%) в атмосфере  $N_2$ . Суспензию дегазировали и продували несколько раз водородом. Смесь перемешивали в атмосфере  $H_2$  под давлением при  $25^\circ C$  в течение 3 ч. ТСХ показала полное поглощение исходного материала. Смесь фильтровали через слой целита, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с использованием смеси петролейный эфир:этилацетат = 50:1-5:1), в результате чего получали соединение 528-6 (5,5 г).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  428,9  $[M+H]^+$ .

Соединение 528-13 (белое твердое вещество, 80 мг) получали, следуя общей процедуре получения соединения 272 с использованием соединения 528-6.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  712,1  $[M+H]^+$ .

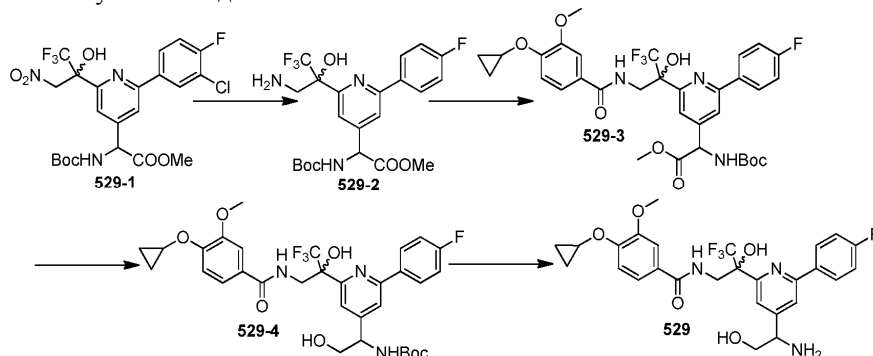
К раствору соединения 528-13 (80,00 мг, неочищенного) в смеси растворителей  $MeOH$  (5 мл) и ТГФ (5 мл) добавляли  $NaBH_4$  (40 мг, 1,05 ммоль) и перемешивали смесь при  $25^\circ C$  в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 10$  мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и концентрировали при низком давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ, в результате чего получали соединение 528-14 (51 мг).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  684,1  $[M+H]^+$ .

Соединение 528 (белое твердое вещество, 18 мг, 39,9%) получали, следуя общей процедуре получения соединения 272 с использованием 528-14.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  584,0  $[M+H]^+$ .

Пример 298. Получение соединения 529

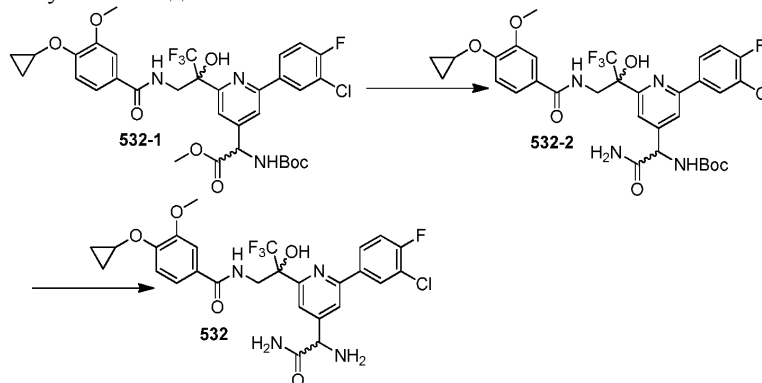


К раствору соединения 529-1 (150,00 мг) в MeOH (50 мл) добавляли Ra-Ni (0,15 г) в атмосфере N<sub>2</sub>. Суспензию дегазировали и продували водородом несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> под давлением при 25°C в течение 2 ч. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 1:1) показала поглощение исходного материала. Смесь фильтровали, фильтрат концентрировали, в результате чего получали соединение 529-2 (90 мг, неочищенное), которое использовали прямо без дальнейшей очистки.

Соединение 529 (белое твердое вещество, 13 мг) получали, следуя общей процедуре получения соединения 528 с использованием 529-2.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+): m/z 550,1 [M+H]<sup>+</sup>.

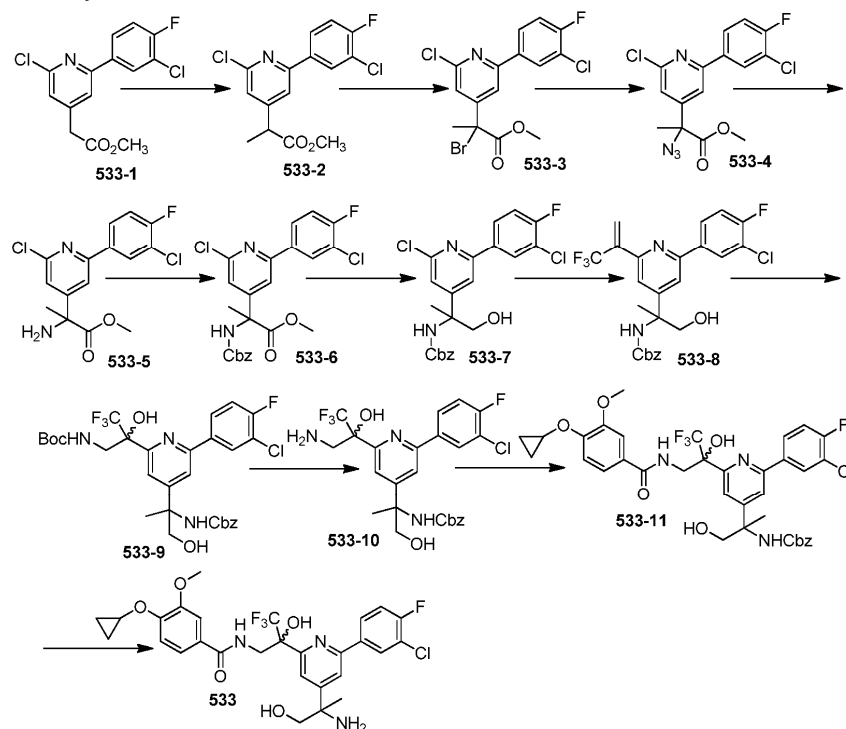
Пример 299. Получение соединения 532



Соединение 532 (белое твердое вещество, 13 мг) получали, следуя общей процедуре получения соединений 501 и 272 с использованием соединений 532-1.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+): m/z 597,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 300. Получение соединения 533



К раствору соединения 533-1 (10 г, 31,9 ммоль) в безводном ТГФ (100 мл) добавляли по каплям LiHMDS (63,9 мл, 63,9 ммоль) и перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Добавляли по каплям раствор MeI (9,07 г, 63,9 ммоль) в сухом ТГФ (50 мл). Смесь нагревали до 0°C и перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×150 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме до сухости. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:этилацетат = 10:1), в результате чего получали 533-2 (3,5 г, 32%) в форме светло-желтого твердого вещества.

Соединение 533-4 (неочищенное, в виде желтого масла) получали, следуя общей процедуре получения соединения 501 с использованием соединения 2.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+): m/z 369,0 [M+H]<sup>+</sup>.

К раствору соединения 533-4 (500,00 мг, 1,35 ммоль) в MeOH (30 мл) одной порцией добавляли

$\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (760,40 мг, 3,39 ммоль) при к.т. в атмосфере  $\text{N}_2$  и перемешивали смесь в течение 2 ч. ТСХ показала завершение реакции. Смесь разбавляли водой (20 мл). Раствор экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток использовали на следующем этапе без очистки.

К раствору соединения 533-5 (0,5 г, 1,46 ммоль) и  $\text{CbzCl}$  (745,56 мг, 4,37 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли одной порцией  $\text{NaHCO}_3$  (489,61 мг, 5,83 ммоль) и перемешивали смесь при к.т. в течение 1 ч. Раствор выливали на смесь лед-вода (15 мл) и перемешивали в течение 20 мин. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×40 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:этилацетат = 30:1-10:1), в результате чего получали соединение 533-6 (0,4 г) в виде желтого твердого вещества.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  477,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

К раствору соединения 533-6 (0,4 г, 0,84 ммоль) в ТГФ (40 мл) одной порцией добавляли  $\text{LiBH}_4$  (55 мг, 2,5 ммоль) и перемешивали смесь при к.т. в течение 1 ч. ТСХ показала завершение реакции. Смесь выливали на смесь лед-вода (15 мл) и перемешивали в течение 20 мин. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (40 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при низком давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:этилацетат = 30:1-2:1), в результате чего получали 533-7 (320,00 мг, 85%) в виде желтого твердого вещества.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  448,6  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

К раствору соединения 533-7 (320 мг, 0,71 ммоль) в ДМЭ (5 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (1 мл) добавляли 4,4,6-триметил-2-[1-(трифторметил)винил]-1,3,2-диоксаборинан (320 мг, 1,42 ммоль),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,7 г, 2,13 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (52 мг, 0,07 ммоль) в атмосфере  $\text{N}_2$ . Реакционную колбу запечатывали и перемешивали при 110°C под действием микроволнового излучения в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и разбавляли этилацетатом и водой. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с использованием 3-20% этилацетата в петролейном эфире в качестве элюента, в результате чего получали соединение 533-8 (220 мг, 60%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  508,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

К смеси соединения 533-8 (100,00 мг, 0,2 ммоль) в  $t\text{-BuOH}$  (1,5 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (0,5 мл), добавляли  $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (11 мг, 0,06 ммоль) и  $\text{WocHN-OTs}$  (113 мг, 0,39 ммоль) и перемешивали смесь при к.т. в течение ночи. Смесь выливали на смесь лед-вода, перемешивали в течение 20 мин и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с использованием смеси петролейный эфир:этилацетат = 30:1-20:1 в качестве элюента, в результате чего получали соединение 533-9 (50 мг, 40%) в виде желтого твердого вещества.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  642,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

К раствору соединения 533-9 (50,00 мг, 0,078 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФУК (1 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Раствор выливали на смесь лед-вода (5 мл) и нейтрализовали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Водную фазу экстрагировали этилацетатом (5 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с использованием этилацетата в качестве элюента, в результате чего получали соединение 533-10 (30,00 мг, 71%) в виде желтого твердого вещества.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  542,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

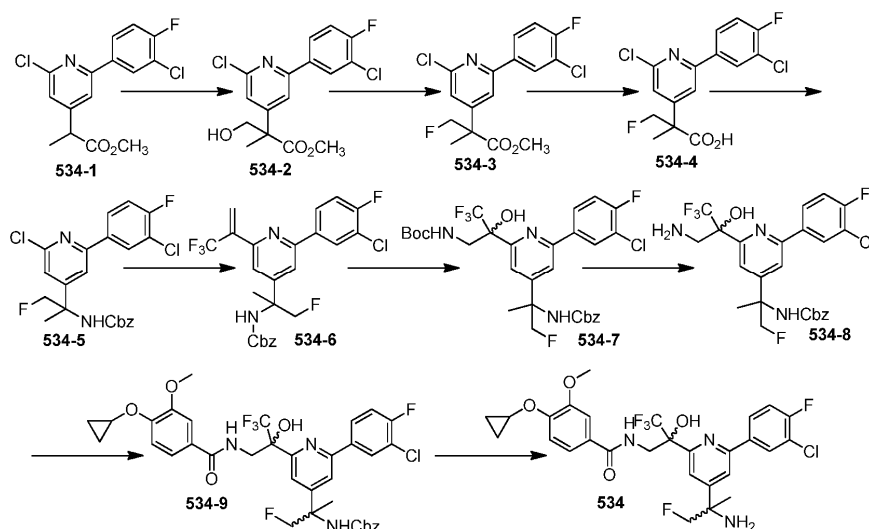
Соединение 533-11 (желтое твердое вещество, 30 мг, 74%) получали, следуя общей процедуре получения соединения 272 с использованием соединения 533-11.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  732,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

К раствору соединения 533-11 (30 мг) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1 мл) добавляли одну каплю  $\text{TMSI}$  при к.т. Смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин. Смесь вливали в воду, нейтрализовали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 533 (23,00 мг) в форме белого твердого вещества.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  597,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 301. Получение соединения 534



К раствору соединения 534-1 (6 г, 18,3 ммоль) и триэтанолamina (18,5 г, 183 ммоль) в ТГФ (60 мл) добавляли водн. раствор  $\text{HCHO}$  (15 г, 183 ммоль) при  $25^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 5:1) показала завершение реакции. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (100 мл $\times$ 3). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с использованием смеси петролейный эфир:этилацетат = 30:1-5:1 в качестве элюента, в результате чего получали соединение 534-2 (5,1 г, 77%) в виде белого масла.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  358,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

К раствору соединения 534-2 (1,76 г, 4,91 ммоль) в ДХМ (20 мл) по каплям добавляли трифторид диметиламиносеры (DAST) (7,91 г, 49,10 ммоль) при  $-78^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь медленно нагревали до  $25^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 12 ч. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 5:1) показала завершение реакции. Смесь охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  и нейтрализовали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Водную фазу экстрагировали этилацетатом (20 мл $\times$ 3). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при низком давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с использованием смеси петролейный эфир:этилацетат = 100:1- 60:1 в качестве элюента, в результате чего получали 534-3 (0,6 г, 34%) в виде белого масла.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  360,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

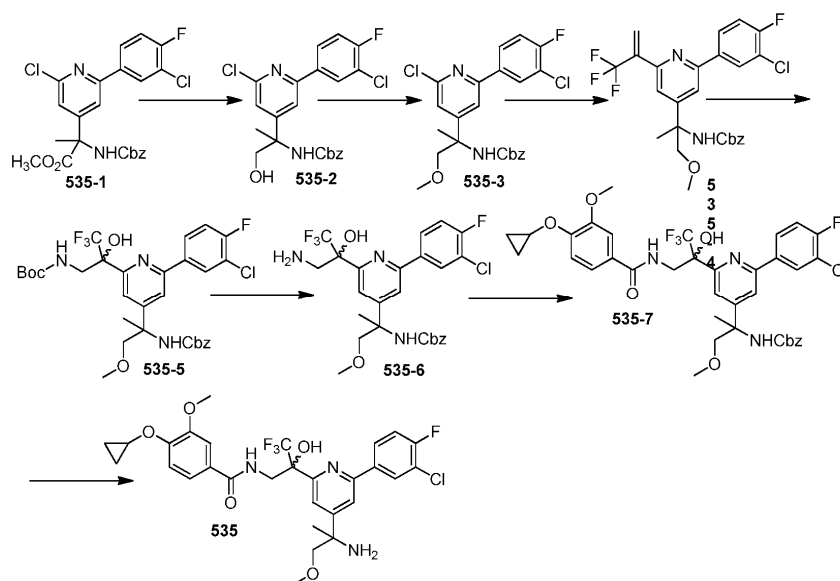
К раствору соединения 534-3 (590 мг, 1,64 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (6 мл) добавляли раствор  $\text{NaOH}$  (260 мг, 6,6 ммоль) в  $\text{H}_2\text{O}$  (6 мл) при к.т. Смесь нагревали до  $60^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 2 ч. Смесь охлаждали до к.т. и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. pH водной фазы доводили до  $\sim 3$  с использованием 2 М  $\text{HCl}$  и экстрагировали этилацетатом (3 $\times$ 30 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме, в результате чего получали соединение 534-4 (503 мг, 88%) в форме белого твердого вещества.

К раствору соединения 534-4 (438 мг, 1,27 ммоль) добавляли DIPEA (655 мг, 5,07 ммоль) и  $\text{VnOH}$  (274 мг, 2,53 ммоль) в толуоле (5 мл) DPPA (698 мг, 2,54 ммоль) при к.т. в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь нагревали до  $80^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 12 ч. Смесь охлаждали до к.т. и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с использованием смеси петролейный эфир:этилацетат = 30:1-5:1 в качестве элюента, в результате чего получали соединение 534-5 (450,00 мг, 78,52%) в форме белого твердого вещества.

Соединение 534 (белое твердое вещество, 21 мг, 45,9%) получали, следуя общей процедуре получения соединения 533 с использованием соединения 534-5.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  600,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 302. Получение соединения 535



К раствору соединения 535-1 (2,0 г, 4,2 ммоль) в MeOH (20 мл) маленькими порциями добавляли  $\text{NaBH}_4$  (476 мг, 12,6 ммоль) при к.т. Раствор перемешивали в течение 30 мин и нейтрализовали  $\text{H}_2\text{O}$ . Смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией с использованием смеси петролейный эфир:этилацетат = 1:1, в результате чего получали соединение 535-2 (1,6 г, 85%) в форме белого твердого вещества.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  449,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

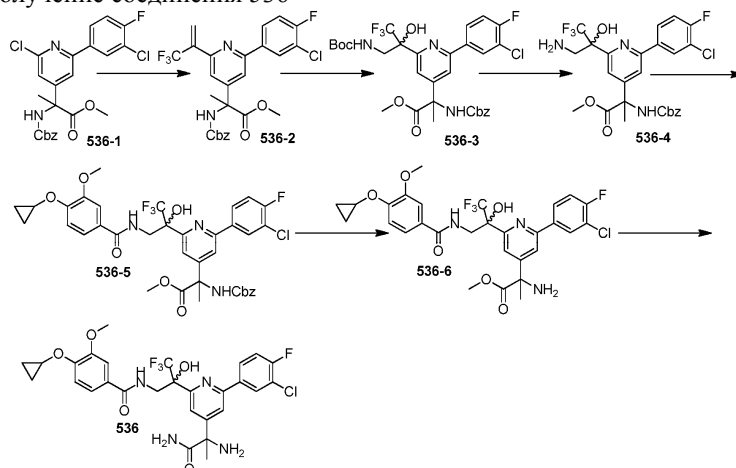
К раствору соединения 535-2 (1,40 г, 3,1 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли  $\text{Ag}_2\text{O}$  (723 мг, 3,1 ммоль) и MeI (1,77 г, 12,5 ммоль) при к.т. Смесь запечатывали и нагревали до  $40^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и концентрировали до сухости при низком давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с использованием смеси петролейный эфир:этилацетат = 10:1 в качестве элюента, в результате чего получали соединение 535-3 (450 мг, 31%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  463,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Соединение 535 (белое твердое вещество, 11 мг, 22%) получали, следуя общей процедуре получения соединения 533 с использованием соединения 535-3.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  612,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 303. Получение соединения 536



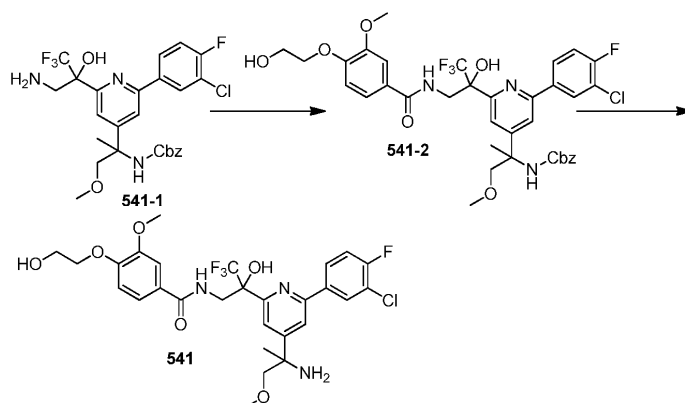
Соединение 536 (белое твердое вещество, 65 мг, 83%) получали, следуя общей процедуре получения соединений 533 и 501 с использованием соединения 536-1.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  611,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 304. Получение соединения 537



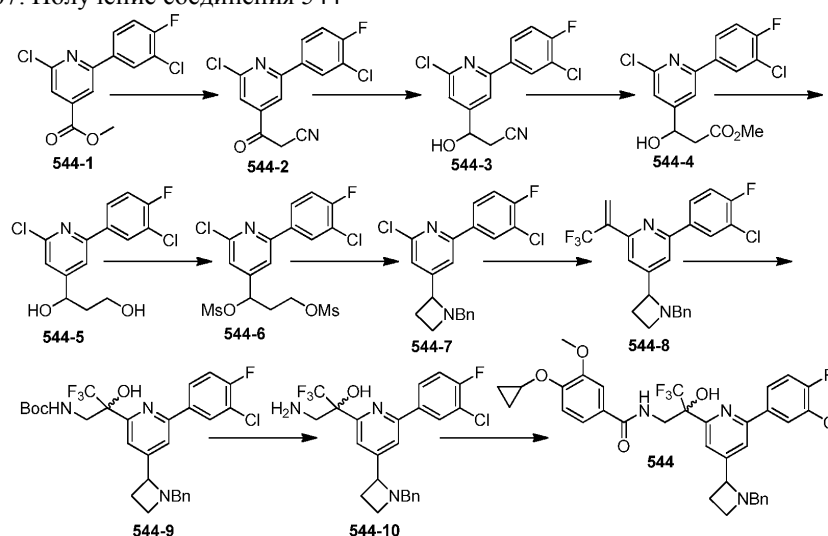




Соединение 541 (белое твердое вещество, 13 мг, 18,4%) получали, следуя общей процедуре получения соединений 537 и 528 с использованием соединения 541-1.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  616,0  $[M+H]^+$ .

Пример 307. Получение соединения 544



К раствору соединения  $CH_3CN$  (24,6 г, 600 ммоль) в толуоле (200 мл) по каплям добавляли *n*-бутиллитий (120 мл, 2,5 М в гексане) при  $-78^\circ C$  в атмосфере  $N_2$ . Смесь перемешивали при  $-78^\circ C$  в течение 30 мин. Смесь обрабатывали раствором соединения 544-1 (36,0 г, 120 ммоль) в толуоле (200 мл). Смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь нейтрализовали насыщ. водн. раствором  $NH_4Cl$  и экстрагировали этилацетатом ( $4 \times 200$  мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и концентрировали при низком давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией, в результате чего получали соединение 544-2 в форме белого твердого вещества (31,5 г, 85,0%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  308,9  $[M+H]^+$ .

К раствору соединения 544-2 (30,9 г, 100 ммоль) в  $MeOH$  (600 мл) порциями добавляли  $NaBH_4$  (19 г, 500 ммоль) при  $0^\circ C$  и перемешивали при  $0^\circ C$  в течение 4 ч. Смесь нейтрализовали водой и экстрагировали этилацетатом ( $4 \times 300$  мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток затем очищали колоночной хроматографией, в результате чего получали соединение 544-3 в форме светло-желтого твердого вещества (28,0 г, 90,0%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  310,9  $[M+H]^+$ .

К раствору соединения 544-3 (5 г, 16,08 ммоль) в  $MeOH$  (100 мл) по каплям добавляли  $SOCl_2$  (20 мл) при  $0^\circ C$ . Смесь нагревали до температуры дефлегмации и перемешивали в течение 48 ч. Смесь охлаждали до к.т. Раствор нейтрализовали насыщенным водным раствором  $NaHCO_3$  и экстрагировали этилацетатом ( $4 \times 300$  мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией, в результате чего получали соединение 544-4 в форме светло-желтого твердого вещества (3,32 г, 60,0%).

Соединение 544-5 (светло-желтое твердое вещество, 2,65 г, 90%) получали, следуя общей процедуре получения соединения 544-3 с использованием соединения 544-4.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  315,7  $[M+H]^+$ .

К раствору соединения 544-5 (2,65 г, 8,38 ммоль) и триэтанолamina (2,54 г, 25,15 ммоль) в ДХМ

(20 мл) добавляли MsCl (2,88 г, 25,15 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь нейтрализовали насыщ. вод. NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали этилацетатом (4×100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при низком давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией, в результате чего получали соединение 544-6 в форме светло-желтого твердого вещества (3,2 г, 80,8%).

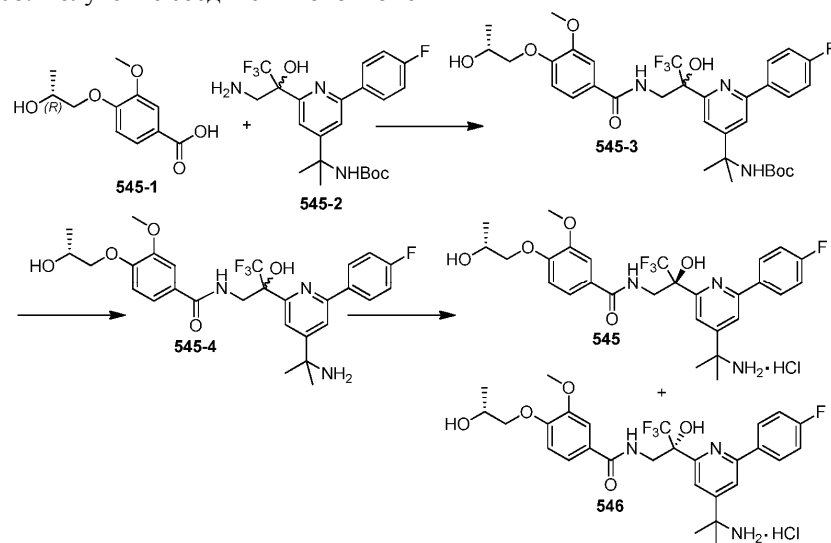
К раствору соединения 544-6 (3,2 г, 8,4 ммоль) в толуоле (50 мл) добавляли VnNH<sub>2</sub> (5,4 г, 50,3 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,9 г, 50,3 ммоль) и KI (100 мг) при к.т. Смесь перемешивали при 160°C в течение 6 ч. Смесь охлаждали до к.т. и разбавляли водой. Раствор экстрагировали этилацетатом (4×100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при низком давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией, в результате чего получали 544-7 в форме светло-желтого твердого вещества (1,1 г, 33,9%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+): m/z 386,9 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединение 544 (белое твердое вещество, 450 мг, 40,3%) получали, следуя общей процедуре получения соединения 528 с использованием соединения 544-7.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+): m/z 670,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 308. Получение соединений 545 и 546

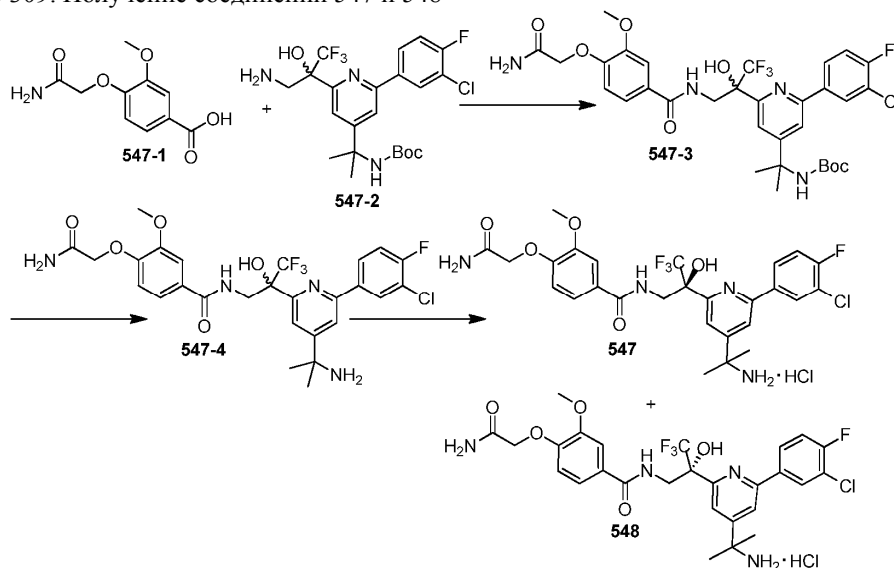


Соединения 545 (белое твердое вещество, 112 мг) и 546 (белое твердое вещество, 107 мг) получали, следуя общей процедуре получения соединения 495 и 496 с использованием соединений 545-1 и 545-2.

545: Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+): m/z 566,2 [M+H]<sup>+</sup>.

546: Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+): m/z 566,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 309. Получение соединений 547 и 548



Соединения 547 (белое твердое вещество, 45 мг) и 548 (белое твердое вещество, 48 мг) получали, следуя общей процедуре получения соединений 271 и 272 с использованием соединений 547-1 и 547-2.

547: Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+): m/z 599,1 [M+H]<sup>+</sup>.

548: Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+): m/z 599,1 [M+H]<sup>+</sup>.

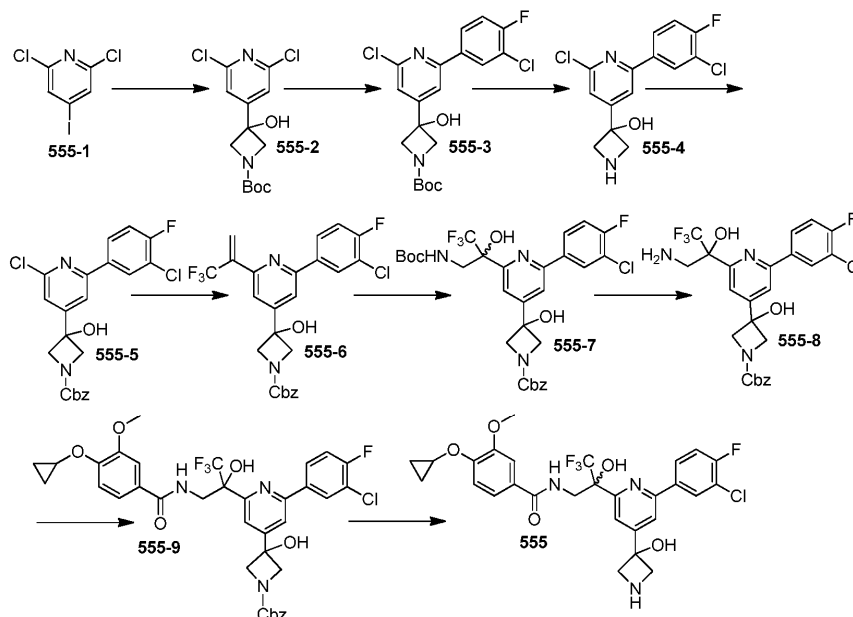


Соединения 553 (белое твердое вещество, 35 мг) и 554 (белое твердое вещество, 45 мг) получали, следуя общей процедуре получения соединений 495 и 496 с использованием соединений 553-1 и 553-2.

553: Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  552,2  $[M+H]^+$ .

554: Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  552,1  $[M+H]^+$ .

Пример 313. Получение соединения 555



К раствору соединения 555-1 (2,74 г, 10 ммоль) в безводном ТГФ (30 мл) по каплям добавляли *n*-бутиллитий (4,8 мл, 2,5 М в гексане) при  $-78^{\circ}\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 20 мин, а затем обрабатывали раствором трет-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилата (1,71 г, 10,00 ммоль) в безводном ТГФ (5 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Раствор перемешивали в течение 30 мин при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Реакционную смесь нейтрализовали водой и экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 50$  мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с использованием смеси петролейный эфир:этилацетат = 9:1 в качестве элюента, в результате чего получали 555-2 (1,05 г, 33%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  319,1  $[M+H]^+$ .

К раствору соединения 555-2 (0,8 г, 2,52 ммоль) и (3-хлор-4-фторфенил)бороновой кислоты (440 мг, 2,52 ммоль) в смеси диоксан:  $\text{H}_2\text{O}$  (10:1 мл) добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,23 г, 3,78 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (185,00 мг, 0,25 ммоль) в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь нагревали до  $80^{\circ}\text{C}$  на масляной бане и перемешивали в течение 1 ч. Смесь охлаждали до к.т., вливали в  $\text{H}_2\text{O}$  (20 мл) и экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 30$  мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с использованием смеси петролейный эфир:этилацетат = 9:1 в качестве элюента, в результате чего получали соединение 555-3 (780 мг).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  413,1  $[M+H]^+$ .

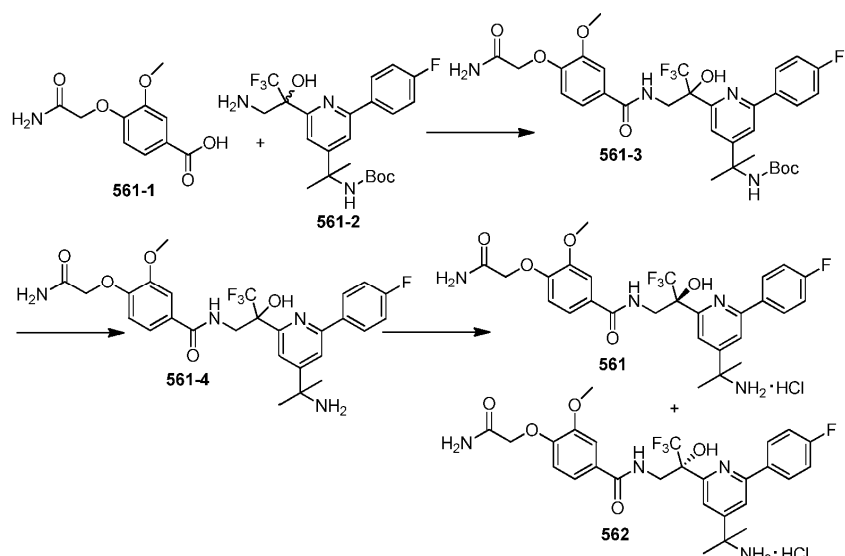
К раствору соединения 555-3 (780 мг, 1,89 ммоль) в ДХМ (8 мл) добавляли ТФУК (2 мл) и перемешивали смесь при к.т. в течение 30 мин. Смесь концентрировали при пониженном давлении и растворяли остаток в ДХМ (10 мл) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (572 мг, 5,65 ммоль). Медленно добавляли  $\text{CbzCl}$  (643 мг, 3,77 ммоль) при к.т. и перемешивали смесь в течение 2 ч. Раствор промывали солевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с использованием смеси петролейный эфир:этилацетат = 4:1 в качестве элюента, в результате чего получали соединение 555-5 (720,00 мг).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  447,1  $[M+H]^+$ .

Соединение 555 (белое твердое вещество, 3,5 мг, 16,3%) получали, следуя общей процедуре получения соединения 533 с использованием соединения 555-5.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  595,9  $[M+H]^+$ .

Пример 314. Получение соединений 561 и 562

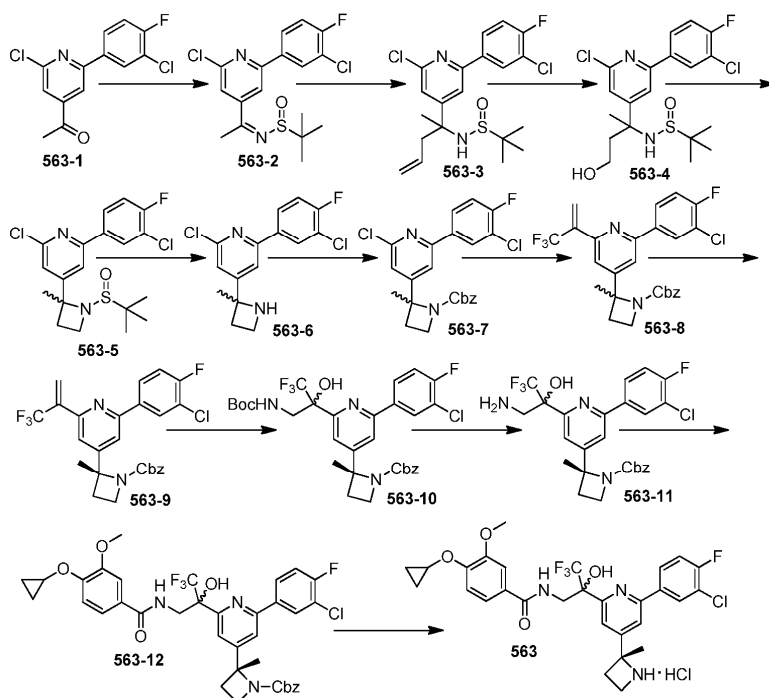


Соединения 561 (белое твердое вещество, 50 мг) и 562 (белое твердое вещество, 48 мг) получали, следуя общей процедуре получения соединений 495 и 496 с использованием соединений 561-1 и 561-2.

561: Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  565,1  $[M+H]^+$ .

562: Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  565,1  $[M+H]^+$ .

Пример 315. Получение соединения 563



Раствор соединения 563-1 (3,00 г, 10,56 ммоль) и тетраэтоксититана (7,23 г, 31,68 ммоль) в безводном ТГФ (60 мл) перемешивали в течение 5 мин. Раствор обрабатывали 2-метилпропан-2-сульфинамидом (1,92 г, 15,84 ммоль) и перемешивали при 70°C в течение 5 ч. Смесь охлаждали до к.т. и нейтрализовали реакционную смесь насыщ. водн.  $\text{NaHCO}_3$  до образования белого осадка солей титана. Суспензию фильтровали через слой целита и промывали остаток на фильтре этилацетатом. Водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией, в результате чего получали соединение 563-2 (3,50 г, 85,6%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  387,0  $[M+H]^+$ .

К раствору соединения 563-2 (3,50 г, 9,0 ммоль) в безводном ТГФ (15 мл) добавляли аллилмагния бромид (13,6 мл, 1,0 М в ТГФ) при -78°C в атмосфере  $\text{N}_2$  и перемешивали смесь при -78°C в течение 1 ч. Смеси давали нагреться до 25°C и перемешивали в течение еще 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовали водн. раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией, в результате чего получали со-

единение 563-3 (1,20 г, 31%) в виде желтого твердого вещества.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  429,1  $[M+H]^+$ .

Озон барботировали в раствор соединения 563-3 (1,2 г, 2,8 ммоль) в безводном MeOH (30 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 10 мин. После выдувания избытка Оз азотом порциями добавляли  $\text{NaBH}_4$  (420 мг, 11,2 ммоль) при  $25^\circ\text{C}$ . Раствор перемешивали в течение 30 мин при к.т. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 60$  мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с использованием смеси петролейный эфир:этилацетат = 2:1 в качестве элюента, в результате чего получали 563-4 (1,02 г, 83%) в виде твердого вещества.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  433,1  $[M+H]^+$ .

К раствору соединения 563-4 (1,01 г, 2,5 ммоль) и  $\text{PPh}_3$  (1,0 г, 3,8 ммоль) в безводном ТГФ (20 мл) по каплям добавляли DIAD (870 мг, 4,3 ммоль) при  $25^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь нагревали до  $70^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 4 ч. Смесь охлаждали до  $25^\circ\text{C}$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией, в результате чего получали соединение 563-5 (902 мг, 85%) в виде твердого вещества.

К раствору соединения 563-5 (902 мг 2,2 ммоль) в диоксане (8 мл) одной порцией добавляли конц.  $\text{HCl}$  (1 мл, 12 М) и перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Смесь концентрировали, в результате чего получали соединение 563-6 (750 мг), которое использовали для следующего этапа без дальнейшей очистки.

Соединение 563-6 (750 мг) и  $\text{NaHCO}_3$  (607 мг, 7,2 ммоль) растворяли в ДХМ (10 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (1 мл). Раствор обрабатывали  $\text{CbzCl}$  (617 мг 3,6 ммоль) при к.т. Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 30$  мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией, в результате чего получали соединение 563-7 (990 мг, 93%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  444,9  $[M+H]^+$ .

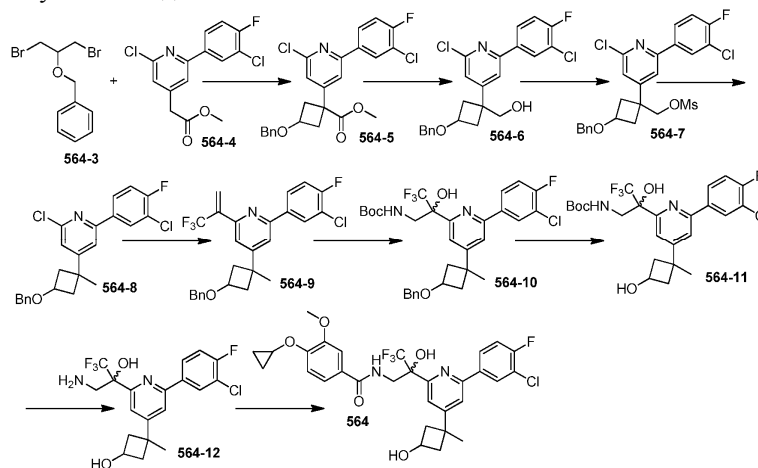
Соединение 563-8 (белое твердое вещество, 1,1 г, 16,3%) получали, следуя общей процедуре получения соединения 533 с использованием соединения 563-7.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  595,9  $[M+H]^+$ . 563-9 (402 мг) получали путем разделения соединения 563-8 (1,1 г) методом SFC (сверхкритической жидкостной хроматографии).

Соединение 563 (белое твердое вещество, 20 мг, 33%) получали, следуя общей процедуре получения соединения 533 с использованием соединения 563-9.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  593,9  $[M+H]^+$ .

Пример 316. Получение соединения 564



Соединение 564-3 получали, как описано в источнике Franck, D. с соавт., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* (2013), 21(3):643-652.

К раствору соединения 564-4 (11,22 г, 35,7 ммоль) в безводном ТГФ (200 мл) порциями добавляли  $\text{LiHMDS}$  (286 мл 1 М в ТГФ) при  $-78^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 30 мин. Смесь обрабатывали путем добавления по каплям раствора 564-3 (22 г, 71,4 ммоль) в безводном ТГФ (50 мл). Смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь нейтрализовали смесью лед-вода (150 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 200$  мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с использованием смеси петролейный эфир:этилацетат = 30:1-10:1 в качестве элюента, в результате чего получали соединение 564-5 (11,0 г, чистота 70%) в виде светло-желтого масла.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  460,0  $[M+H]^+$ .

К раствору соединения 564-5 (11,0 г, 23,9 ммоль) в безводном ТГФ (60 мл) порциями добавляли Li-AltLi (907 мг, 23,9 ммоль) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Реакционную смесь нейтрализовали смесью лед-вода и фильтровали через слой целита. Фильтрат экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили с использованием безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с использованием смеси петролейный эфир:этилацетат = 30:1-20:1 в качестве элюента, в результате чего получали соединение 564-6 (3,8 г, выход 28%, чистота 81%) в виде светло-желтого масла.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+): m/z 432,1 [M+H]<sup>+</sup>.

К раствору соединения 564-6 (0,8 г, 2,34 ммоль) и триэтанолamina (0,71 г, 7,01 ммоль) в ДХМ (10 мл) по каплям добавляли MSCL (270 мг, 2,34 ммоль) при 0°C и перемешивали смесь при 20°C в течение 30 мин. Смесь выливали на смесь лед-вода (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили с использованием безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали соединение 564-7 (0,6 г, неочищенного) в виде желтого масла, которое использовали на следующем этапе без дополнительной обработки.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+): m/z 509,9 [M+H]<sup>+</sup>.

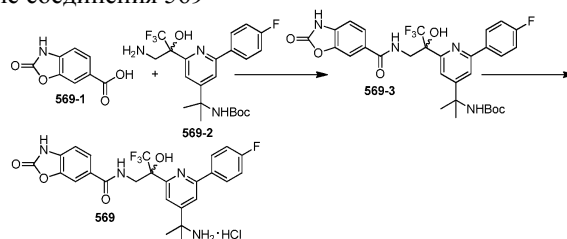
К раствору неочищенного соединения 564-7 (0,6 г, 1,43 ммоль) в ДМСО (6 мл) добавляли одной порцией NaBH<sub>4</sub> (270 мг, 7,14 ммоль) при к.т. в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 50-60°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т., нейтрализовали смесью лед-вода и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили с использованием безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с использованием смеси петролейный эфир:этилацетат = 30:1-8:1 в качестве элюента, в результате чего получали соединение 564-8 (0,3 г, чистота 78%) в виде желтого твердого вещества.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+): m/z 415,9 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединение 564 (белое твердое вещество, 2,7 мг) получали, следуя общей процедуре получения соединения 533 с использованием 564-8.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+): m/z 609,1 [M+H]<sup>+</sup>.

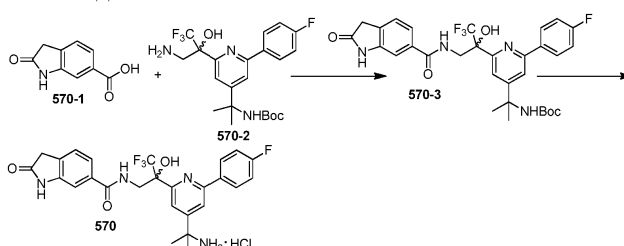
Пример 317. Получение соединения 569



Соединение 569 (белое твердое вещество, 53 мг, 74%) получали, следуя общей процедуре получения соединения 495 с использованием соединений 569-1 и 569-2.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+): m/z 519,1 [M+H]<sup>+</sup>.

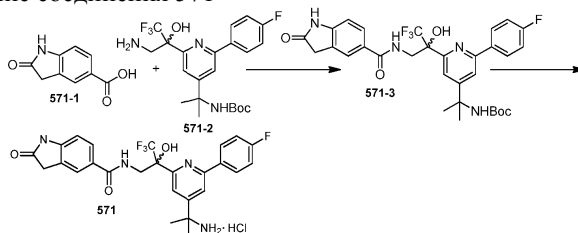
Пример 318. Получение соединения 570



Соединение 570 (белое твердое вещество, 25 мг, 32%) получали, следуя общей процедуре получения соединения 495 с использованием соединений 570-1 и 570-2.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+): m/z 517,1 [M+H]<sup>+</sup>.

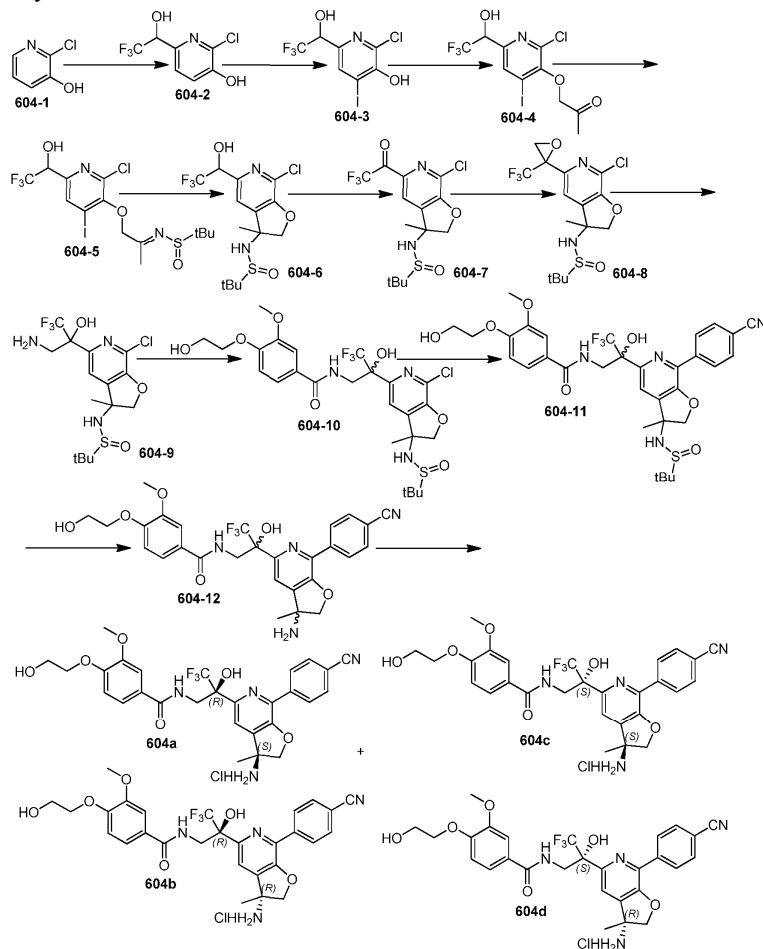
Пример 319. Получение соединения 571



Соединение 571 (белое твердое вещество, 21 мг, 23%) получали, следуя общей процедуре получения соединения 495 с использованием соединений 571-1 и 571-2.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  517,1  $[M+H]^+$ .

Пример 320. Получение соединений 604a-d



К смеси соединения 604-1 (12,0 г, 92,6 ммоль) и 2,2,2-трифторэтан-1,1-диола (32,3 г, 277,9 ммоль) в  $H_2O$  (25 мл) добавляли одной порцией  $K_2CO_3$  (25,6 г, 185,2 ммоль, 2,00 экв.) при к.т. Колбу запечатывали, нагревали до  $125^\circ C$  и перемешивали в течение 16 ч. Смесь охлаждали до  $0^\circ C$ , нейтрализовали 1 М раствором  $HCl$  и экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 100$  мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток промывали дихлорметаном и петролейным эфиром, в результате чего получали соединение 604-2 (17,0 г, 81%) в форме белого твердого вещества.

К перемешиваемому раствору соединения 604-2 (130 г, 571,2 ммоль) и  $Na_2CO_3$  (121 г, 1,1 моль) в  $H_2O$  (800 мл) порциями добавляли  $I_2$  (174 г, 685,5 ммоль). Смесь перемешивали при  $25^\circ C$  в течение 48 ч. Насыщенный водный раствор сульфита натрия (500 мл) использовали для гашения реакции. Смесь подкисляли 3 М  $HCl$  и разбавляли этилацетатом (1 л). Органическую фазу отделяли, а водную фазу экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 500$  мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с использованием смеси петролейный эфир:этилацетат = 1:1 в качестве элюента, в результате чего получали соединение 604-3 (180 г, 89%) в форме белого твердого вещества.

К раствору соединения 604-3 (88 г, 249 ммоль) и 1-хлорпропан-2-она (55,9 г, 605,0 ммоль) в ДМФ (200 мл) добавляли одной порцией  $NaHCO_3$  (62,7 г, 746,1 ммоль) при к.т. в атмосфере  $N_2$ . Смесь перемешивали при  $25^\circ C$  в течение 25 ч и удаляли твердые вещества фильтрацией. Фильтрат концентрировали до сухости при пониженном давлении, а остаток растворяли в ДХМ и растирали с петролейным эфиром, в результате чего получали соединение 604-4 (66 г, 65%) в форме белого твердого вещества.

Смесь соединения 604-4 (9,0 г, 22 ммоль), 2-метилпропан-2-сульфинамида (S-конфигурация, 2,66 г, 22 ммоль) и этоксида титана(IV) (10,5 г, 46,1 ммоль) в безводном ТГФ (18,00 мл) нагревали до  $80^\circ C$  (запечатанный сосуд, дегазированный и продутый  $N_2$ ) и перемешивали в течение 1 ч. Добавляли этилацетат (150 мл) и воду (10 мл) при перемешивании. Смесь перемешивали в течение 5 мин и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием этилацетата:ДХМ = 1:9 в качестве элюента, в результа-



те чего получали 604-5 (6,8 г, 60%).

К раствору соединения EtMgBr (4,4 мл, 13,2 ммоль, 3 М в эфире) в сухом ТГФ (50 мл) добавляли н-бутиллитий (10,6 мл, 26,5 ммоль, 2,5 М в гексане) и перемешивали смесь при 0°C. После перемешивания в течение 10 мин смесь охлаждали до -78°C. добавляли по каплям раствор 604-5 (6,8 г, 13,26 ммоль) в сухом ТГФ (50 мл) и перемешивали реакционную смесь при -78°C в течение 15 мин. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (элюент: 0-10% ЭА в ДХМ), в результате чего получали соединение 604-6 (3,10 г, 60%).

К перемешиваемому раствору соединения 604-6 (6,8, 17,6 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли реагент Десса-Мартина (8,95 г, 21,1 ммоль) и перемешивали смесь при к.т. в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовали насыщ. водн. раствором Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> и насыщ. водн. раствором NaHCO<sub>3</sub>. После 30 мин интенсивного перемешивания отделяли органические слои и экстрагировали водный слой этилацетатом (2×100 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (элюент: 0-10% ЭА в ДХМ), в результате чего получали соединение 604-7 (5,1 г, 75,4%).

К раствору m-бутоксиды калия (1,64 г, 14,58 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (150 мл) добавляли Me<sub>3</sub>SOI (3,21 г, 14,58 ммоль). Смесь дегазировали и перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Раствор, содержащий ирид, отфильтровали от твердых веществ и добавляли к раствору соединения 604-7 (5,1 г, 13,25 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (150 мл), который был предварительно дегазирован. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с использованием ДХМ:этилацетат = 9:1 в качестве элюента, в результате чего получали соединение 604-8 (3,2 г, 60,5%).

К раствору соединения 604-8 (3,2 г, 8,02 ммоль) в MeOH (300 мл) одной порцией добавляли воду с аммиаком (10 мл). Раствор перемешивали при 25°C в течение 18 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенное соединение 604-9 (3,1 г, 93%).

К раствору 4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксибензойной кислоты (460 мг, 2,17 ммоль) в ДХМ (6 мл) одной порцией добавляли NATU (985 мг, 2,59 ммоль) и DIPEA (558 мг, 4,32 ммоль) при к.т. После перемешивания в течение 10 мин добавляли соединение 604-9 (900 мг, 2,16 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч при к.т. Раствор промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (элюент: 10-100% этилацетата в петролейном эфире), в результате чего получали соединение 604-10 (890 мг, 67,5%).

Соединение 604-10 (300 мг, 0,49 ммоль), (4-цианофенил)бороновую кислоту (88 мг, 0,6 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (240 мг, 0,74 ммоль) обрабатывали микроволновым излучением в смеси растворителей ДМЭ:H<sub>2</sub>O (12 мл, об.:об. =5:1). Раствор дегазировали и добавляли Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (57 мг, 0,05 ммоль, 0,10 экв.). Запечатанную пробирку нагревали до 110°C под действием микроволнового излучения и перемешивали в течение 1 ч. Раствор охлаждали до к.т. и вливали в воду. Смесь экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с использованием этилацетата в качестве элюента, в результате чего получали соединение 604-11 (320 мг, 96,2%).

К раствору соединения 604-11 (300 мг, 0,44 ммоль) в диоксане (3 мл) добавляли HCl/диоксан (1 мл, 4 М) при к.т. Смесь перемешивали при к.т. до полного поглощения исходного материала. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате и подщелачивали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенное соединение 604-12 (-200 мг, выход 71%, чистота 90%).

Соединение 604-12 (-200,00 мг, чистота 90%) разделяли методом SFC (сверхкритической жидкостной хроматографии) ("Колонка: Chiralcel OJ-H 250×4,6 мм I.D., 5 мкм. Подвижная фаза: метанол (0,05% DEA) в CO<sub>2</sub> от 5 до 40%, скорость потока: 2,35 мл/мин, длина волны: 220 нм"), в результате чего получали пик 1, пик 2, пик 3 и пик 4. Раствор пика 1 в CH<sub>3</sub>CN и воде обрабатывали HCl (2 М, 0,2 мл) и лиофилизировали, в результате чего получали соединение 604a (25 мг).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+): m/z 573,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Раствор пика 2 в CH<sub>3</sub>CN и воде обрабатывали HCl (2 М, 0,2 мл) и лиофилизировали, в результате чего получали соединение 604b (25 мг).

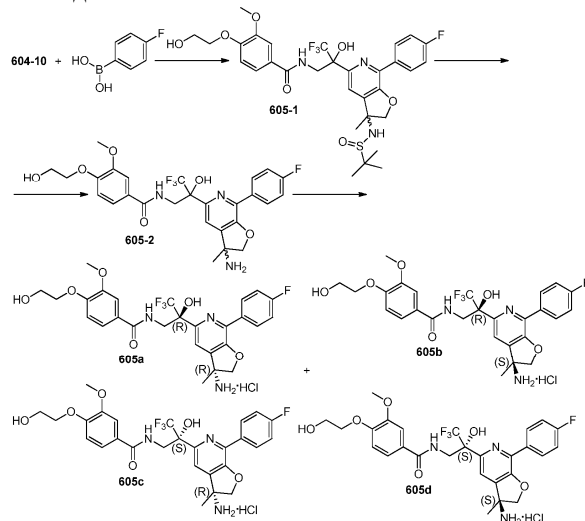
Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+): m/z 573,1 [M+H]<sup>+</sup>. Раствор пика 3 в CH<sub>3</sub>CN и воде обрабатывали HCl (2 М, 0,2 мл) и лиофилизировали, в результате чего получали соединение 604c (19 мг).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+): m/z 573,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Раствор пика 4 в  $\text{CH}_3\text{CN}$  и воде обрабатывали  $\text{HCl}$  (2 М, 0,2 мл) и лиофилизировали, в результате чего получали соединение 604d (22 мг).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  573,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 321. Получение соединений 605a-d



К раствору соединения 604-10 (400 мг, 0,66 ммоль) и (4-фторфенил)бороновой кислоты (138 мг, 984 ммоль) в ДМЭ (3 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (1 мл) добавляли  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (24 мг, 0,033 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (641 мг, 2,0 ммоль) в пробирке для микроволновой обработки в атмосфере  $\text{N}_2$ . Реакционную смесь нагревали до  $100^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры Реакционную смесь вливали в воду (30 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (30 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с использованием этилацетата в качестве элюента, в результате чего получали соединение 605-1 (310 мг) в форме белого твердого вещества.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  670,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Соединения 605a, 605b, 605c и 605d получали, следуя общей процедуре получения соединения 605a с использованием соединения 605-1. Неочищенные продукты очищали препаративной ВЭЖХ и разделяли методом SFC.

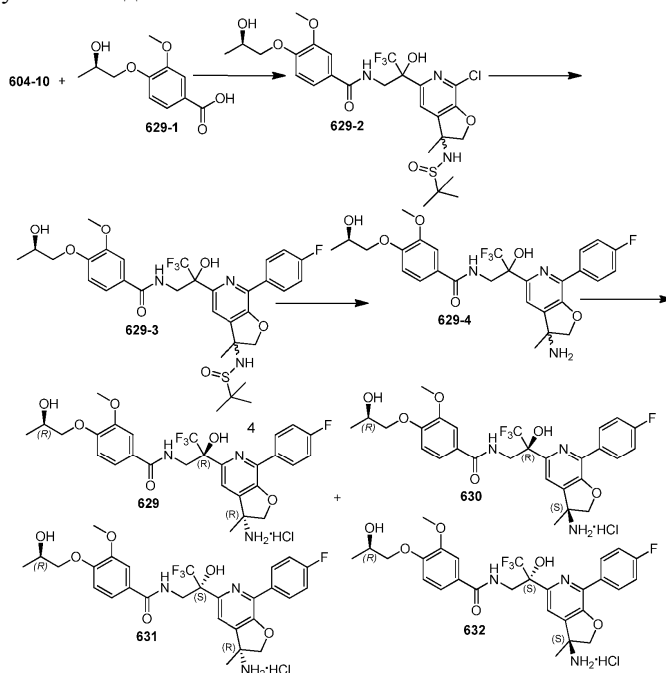
605a (белое твердое вещество, 20 мг):  $m/z$  566,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,

605b (белое твердое вещество, 18 мг):  $m/z$  566,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,

605c (белое твердое вещество, 12,8 мг):  $m/z$  566,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$  и

605d (белое твердое вещество, 12,7 мг):  $m/z$  566,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

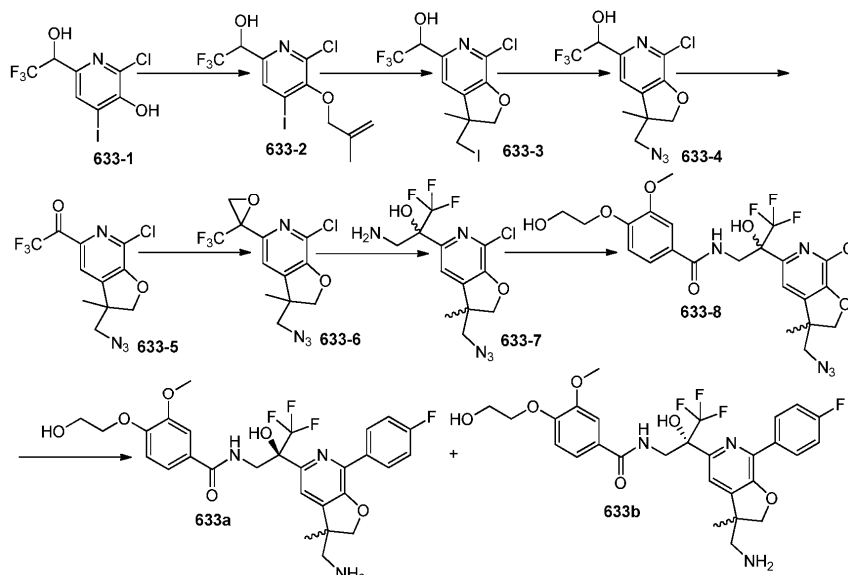
Пример 322. Получение соединений 629-632



Соединения 629, 630, 631 и 632 получали, следуя общей процедуре получения соединения 605d с использованием соединений 604-10, 629-1 и (4-фторфенил)бороновой кислоты.

629 (белое твердое вещество, 14,1 мг):  $m/z$  580,1  $[M+H]^+$ ,  
 630 (белое твердое вещество, 18,6 мг):  $m/z$  580,1  $[M+H]^+$ ,  
 631 (белое твердое вещество, 25,8 мг):  $m/z$  580,1  $[M+H]^+$  и  
 632 (белое твердое вещество, 34,5 мг):  $m/z$  580,1  $[M+H]^+$ .

Пример 323. Получение соединений 633a-633b



Соединение 633-1 (9,0 г, 25,5 ммоль) и  $\text{NaHCO}_3$  (6,4 г, 76,4 ммоль) растворяли в ДМФ (80 мл). При помощи шприца добавляли 3-бром-2-метилпроп-1-ен (4,5 г, 33,1 ммоль) и нагревали смесь до  $70^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. После охлаждения до к.т. реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией (элюент: петролейный эфир:этилацетат = 30:1-8:1), в результате чего получали соединение 633-2 (8,02 г, 77%) в форме белого твердого вещества.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  407,8  $[M+H]^+$ .

В запечатанную пробирку помещали раствор соединения 633-2 (7,0 г, 17,2 ммоль) в толуоле (50 мл), добавляли  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (580,0 мг, 1,0 ммоль) и Q-phos (1,0 г, 1,4 ммоль) в атмосфере  $\text{N}_2$ . Запечатанную пробирку перемешивали при  $100^\circ\text{C}$  на масляной бане. После перемешивания в течение 7 ч смесь охлаждали до к.т. и концентрировали при низком давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией с использованием 2-5% этилацетата в петролейном эфире в качестве элюента, в результате чего получали соединение 633-3 (3,5 г, 50%) в виде твердого вещества.

К раствору соединения 633-3 (3,5 г, 8,6 ммоль) в ДМФ (50 мл) добавляли  $\text{NaN}_3$  (12,4 г, 190,7 ммоль) при к.т. Раствор нагревали до  $70^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 16 ч. Смесь охлаждали до к.т. и нейтрализовали путем вливания в воду. Смесь экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 50$  мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с использованием 5-12% этилацетата в петролейном эфире в качестве элюента, в результате чего получали соединение 633-4 (2,4 г, 86,6%) в виде масла.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  322,9  $[M+H]^+$ .

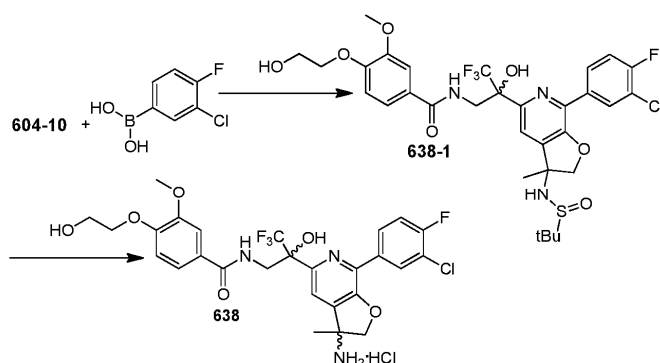
Соединение 633-8 получали, следуя общей процедуре получения соединения 604a с использованием 633-4.

Соединение 633-8 (500 мг, 0,92 ммоль), (4-фторфенил)бороновую кислоту (167 мг, 1,2 ммоль),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (450 мг, 1,4 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (106 мг, 0,092 ммоль) обрабатывали с пробирке для микроволновой обработке в смеси растворителей: диоксан (15 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (3 мл). Запечатанную пробирку нагревали при  $110^\circ\text{C}$  под действием микроволнового излучения и перемешивали в течение 1 ч. ЖХ/МС показала, что образовалось ~30% целевого продукта. Раствор концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали методом ТСХ, а затем очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали чистые соединения 633a (-80 мг) и 633b (-70 мг).

633a: Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  580,2  $[M+H]^+$ .

633b: Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  580,1  $[M+H]^+$ .

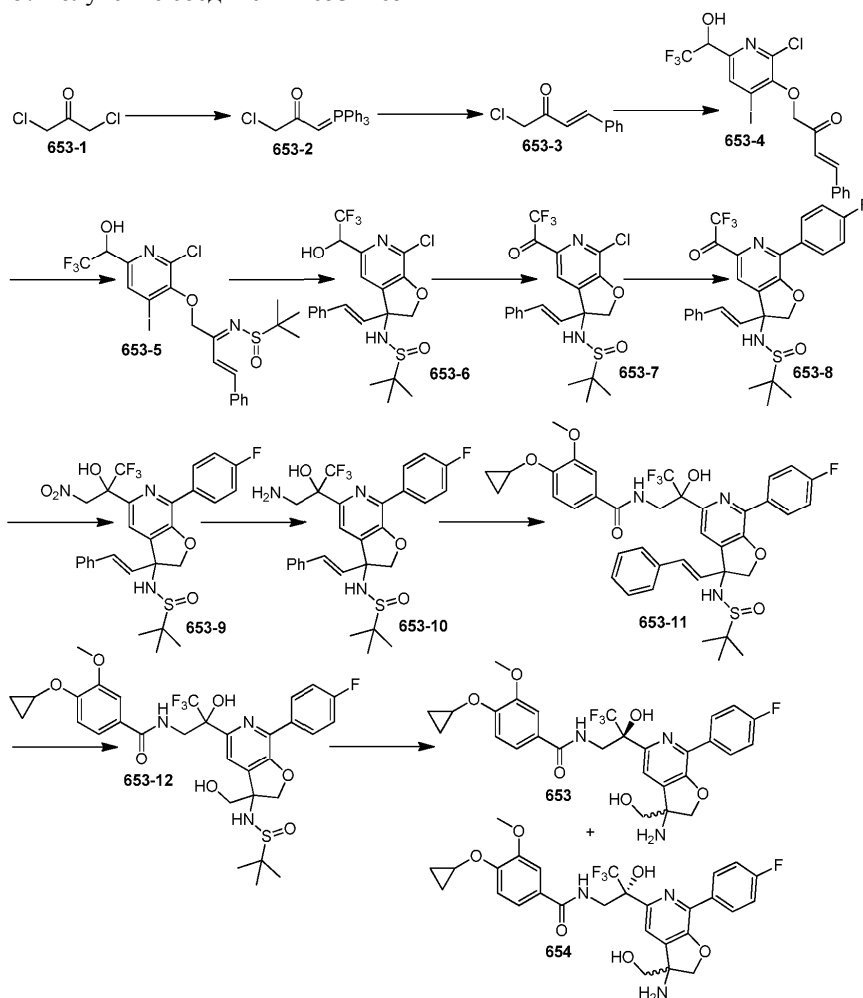
Пример 324. Получение соединения 638



Соединение 638 (белое твердое вещество, 15 мг) получали, следуя общей процедуре получения соединения 604а с использованием соединения 604-10 и (3-хлор-4-фторфенил)бороновой кислоты.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  600,1  $[M+H]^+$ .

Пример 325. Получение соединений 653 и 654



2-Хлор-4-йод-6-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил) пиридин-3-ол получали, как описано в источнике Hénichart, J. с соавт., J. Het. Chem. (1986), 23(5):1531-1533.

К раствору 2-хлор-4-йод-6-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил) пиридин-3-ола (16 г, 45,3 ммоль) в  $CH_3CN$  (150 мл) добавляли одной порцией  $K_2CO_3$  (12,5 г, 90,5 ммоль). После перемешивания при к.т. в течение 5 мин медленно добавляли раствор соединения 653-3 (9,8 г, 54,3 ммоль) в  $CH_3CN$  (10 мл) в атмосфере  $N_2$ . Смесь перемешивали при  $90^\circ C$  в течение 1 ч на предварительно нагретой масляной бане. После охлаждения до к.т. смесь вливали в воду (150 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Смесь экстрагировали этилацетатом ( $2 \times 150$  мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили с использованием безводного  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией с использованием 2-5% этилацетата в петролейном эфире в качестве элюента, в результате чего получали соединение 653-4 (10,9 г, 49%) в виде желтого твердого вещества.

Соединение 653-8 получали, следуя общей процедуре получения соединения 604а с использованием соединения 653-4.

К раствору соединения 653-8 (1,0 г, 1,9 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{NO}_2$  (15 мл) одной порцией добавляли триэтиламин (2,0 мл) при к.т. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с использованием 10-20% этилацетата в петролейном эфире в качестве элюента, в результате чего получали соединение 653-9 (0,8 г, 72%) в виде желтого твердого вещества.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  593,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

К раствору соединения 653-9 (400 мг, 0,67 ммоль) в  $\text{EtOH}$  (10 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл) добавляли одной порцией порошкообразное  $\text{Fe}$  (188 мг, 3,4 ммоль) и  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (180 мг, 3,4 ммоль). Смесь перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. После охлаждения до к.т, смесь вливали в воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 10$  мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили с использованием безводного  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией с использованием этилацетата в качестве элюента, в результате чего получали соединение 653-10 (250 мг, 66%) в виде желтого твердого вещества.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  564,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

К раствору 4-циклопропокси-3-метоксибензойной кислоты (75 мг, 0,36 ммоль) в  $\text{DMF}$  (6,0 мл) добавляли НАТО (137 мг, 0,36 ммоль) и DIPEA (47 мг, 0,36 ммоль). После перемешивания при к.т. в течение 5 мин добавляли соединение 653-10 (203 мг, 0,36 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч и затем вливали в воду. Смесь экстрагировали этилацетатом ( $2 \times 10$  мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили с использованием безводного  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией с использованием этилацетата в качестве элюента, в результате чего получали соединение 653-11 (120 мг, 44,2%) в виде желтого твердого вещества.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  754,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Озон барботировали в раствор соединения 653-11 (120 мг, 0,16 ммоль) в безводном  $\text{MeOH}$  (10 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 6 мин. После вытеснения избытка озона азотом добавляли  $\text{NaBH}_4$  (18,1 мг, 0,48 ммоль) при к.т. Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч и нейтрализовали водой. Смесь экстрагировали этилацетатом ( $2 \times 10$  мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт. Остаток очищали колоночной хроматографией с использованием этилацетата в качестве элюента, в результате чего получали соединение 653-12 (70 мг, 65%) в виде желтого твердого вещества.

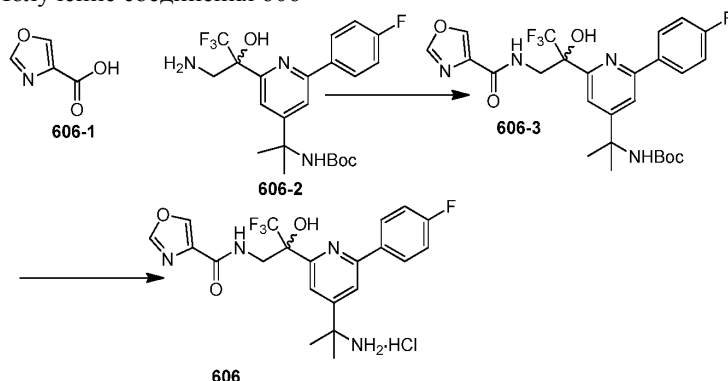
Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  682,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

К раствору соединения 653-12 (70 мг, 0,1 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (10 мл) добавляли  $\text{HCl}$ /диоксан (3 мл, 4 М). Смесь перемешивали при к.т. в течение 20 мин. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали 653 (12 мг) и 654 (18 мг) в виде белых твердых веществ.

653: Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  578,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

654: Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  578,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

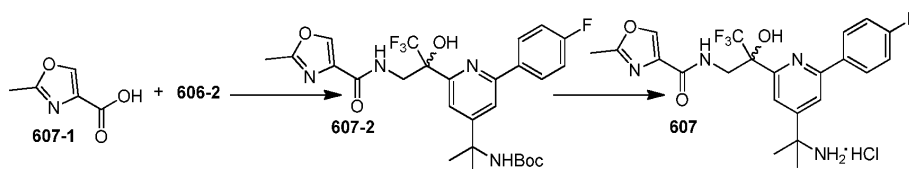
Пример 326. Получение соединения 606



Смесь соединений 606-2 (45 мг, 0,1 ммоль), 606-1 (16 мг, 0,1 ммоль) и триэтиламина (1 ммоль) растворяли в безводном ДХМ (4 мл) при перемешивании. Раствор обрабатывали одной порцией НАТО (38 мг, 0,1 ммоль). После перемешивания при к.т. в течение 30 мин добавляли ТФУК (1 мл). Раствор перемешивали при к.т. в течение 2 ч. смесь концентрировали до сухости. Остаток выделяли препаративной ВЭЖХ в кислой среде, в результате чего получали соединение 606 (26 мг, 45%) в форме белого твердого вещества.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  452,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

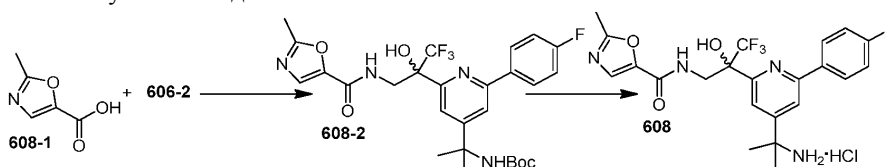
Пример 327. Получение соединения 607



Соединение 607 получали, следуя общей процедуре получения соединения 606 с использованием соединений 607-1 и 606-2. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 607 (66 мг, 75%) в форме белого твердого вещества (66 мг, 75%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  466,9  $[M+H]^+$ .

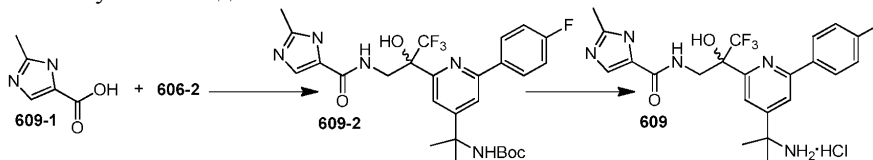
Пример 328. Получение соединения 608



Соединение 608 получали, следуя общей процедуре получения соединения 606 с использованием соединений 608-1 и 606-2. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 608 (46,5 мг, 84%) в форме белого твердого вещества.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  466,9  $[M+H]^+$ .

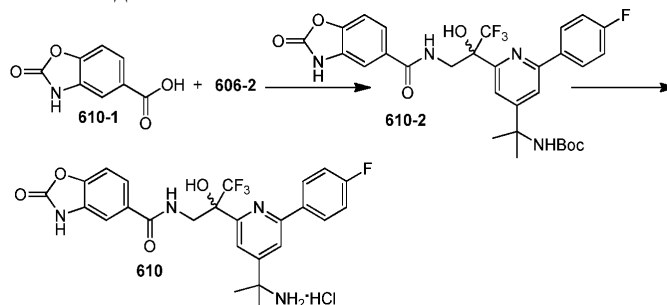
Пример 329. Получение соединения 609



Соединение 609 получали, следуя общей процедуре получения соединения 606 с использованием соединений 609-1 и 606-2. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 609 (13,5 мг, 34%) в форме белого твердого вещества.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  465,9  $[M+H]^+$ .

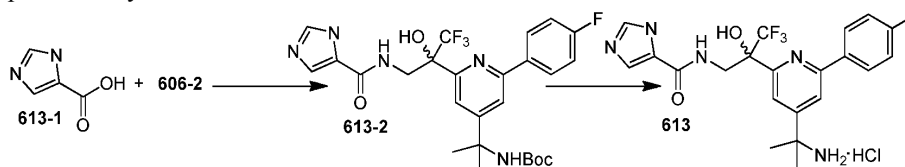
Пример 330. Получение соединения 610



Соединение 610 получали, следуя общей процедуре получения соединения 606 с использованием соединений 610-1 и 606-2. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 610 (34 мг, 57%) в форме белого твердого вещества.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  518,9  $[M+H]^+$ .

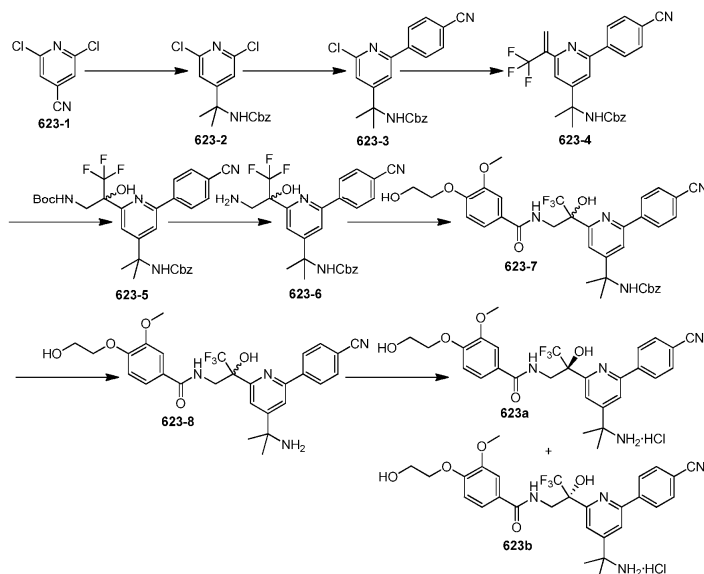
Пример 331. Получение соединения 613



Соединение 613 получали, следуя общей процедуре получения соединения 606 с использованием соединений 613-1 и 606-2. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 613 (29 мг, 50%) в форме белого твердого вещества.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  451,9  $[M+H]^+$ .

Пример 332. Получение соединений 623a и 623b



К раствору соединения 623-1 (20 г, 116 ммоль) в безводном толуоле (200 мл) медленно добавляли MeMgBr (3 М, 115,61 мл) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. После добавления и перемешивания в течение 30 мин добавляли по каплям Ti(i-PrO)<sub>4</sub> (36,1 г, 127,2 ммоль). Смесь нагревали при 100°C в течение 30 мин. После охлаждения до к.т. к смеси добавляли диатомит в больших количествах. Смесь подщелачивали водным раствором NaOH (2 М) и фильтровали через слой диатомита. Остаток на фильтре промывали этилацетатом, а фильтрат отделяли и концентрировали с получением неочищенного 2-(2,6-дихлор-4-пиридил)пропан-2-амина (~25 г).

Неочищенный 2-(2,6-дихлор-4-пиридил)пропан-2-амин растворяли в безводном ДХМ (250 мл). Раствор обрабатывали CbzCl (20,79 г, 121,90 ммоль) и DIPEA (31,51 г, 243,80 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали до сухости при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с использованием 3-10% этилацетата в петролейном эфире в качестве элюента, в результате чего получали соединение 623-2 (15 г, выход 36% после трех этапов) в форме белого твердого вещества.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+): m/z 338,8 [M+H]<sup>+</sup>.

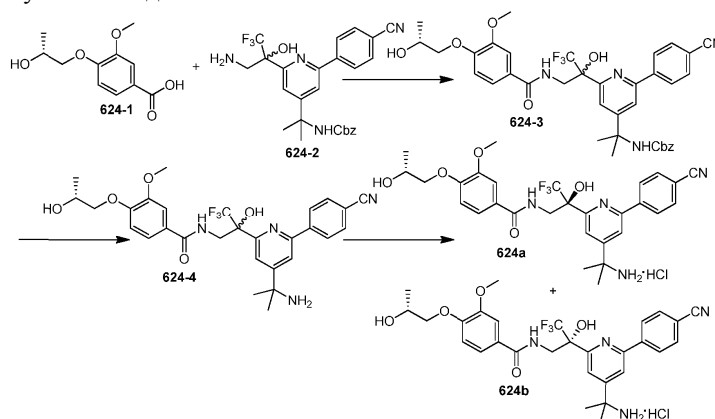
К перемешиваемому раствору соединения 623-2 (5,0 г, 14,7 ммоль) в диоксане (100 мл) и воде (10 мл) добавляли (4-цианофенил)бороновую кислоту (2,17 г, 14,7 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9,6 г, 29,5 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1,08 г, 1,47 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. После охлаждения до к.т. смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и водой (100 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали до сухости при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с использованием 3-20% этилацетата в петролейном эфире в качестве элюента, в результате чего получали соединение 623-3 (2,0 г, 33% выход) в форме белого твердого вещества.

Соединение 623-8 получали, следуя общей процедуре получения соединения 533 с использованием соединения 623-3. Рацемическое соединение 623-8 разделяли методом SFC (сверхкритической жидкостной хроматографии) и препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали 623a (62 мг) и 623b (29 мг) в виде белых твердых веществ.

623a: Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+): m/z 559,4 [M+H]<sup>+</sup>.

623b: Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+): m/z 559,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 333. Получение соединений 624a и 624b

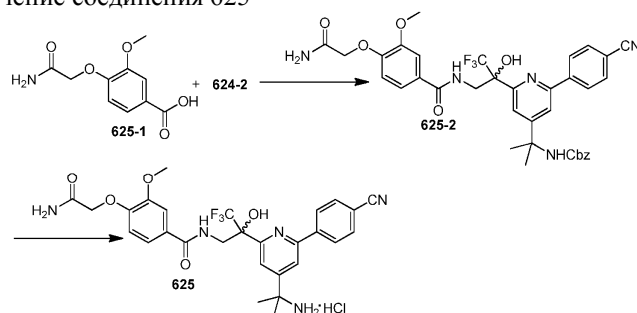


Соединения 624a (белое твердое вещество, 62 мг) и 624b (белое твердое вещество, 62 мг) получали, следуя общей процедуре для получения 623a и 623b с использованием соединений 624-1 и 624-2.

624a: Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  573,1  $[M+H]^+$ .

624b: Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  573,1  $[M+H]^+$ .

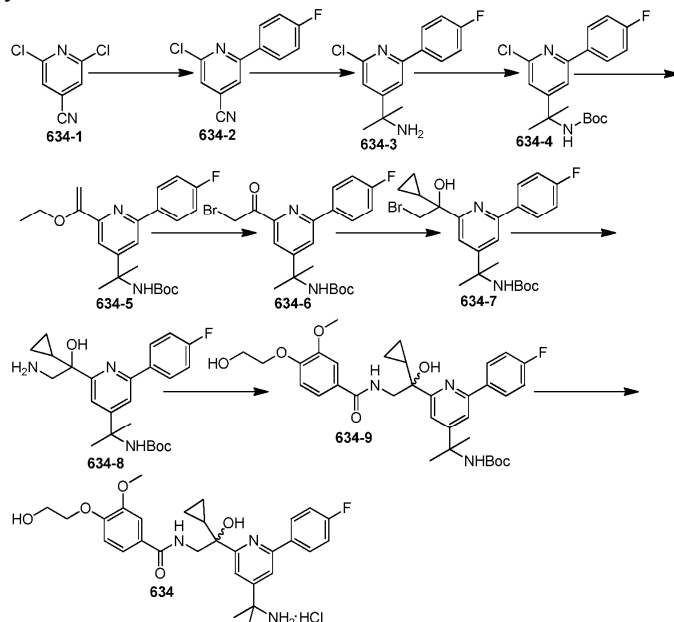
Пример 334. Получение соединения 625



Соединение 625 (белое твердое вещество, 32 мг) получали, следуя общей процедуре получения соединений 623a и 623b с использованием соединений 625-1 и 624-2.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  572,1  $[M+H]^+$ .

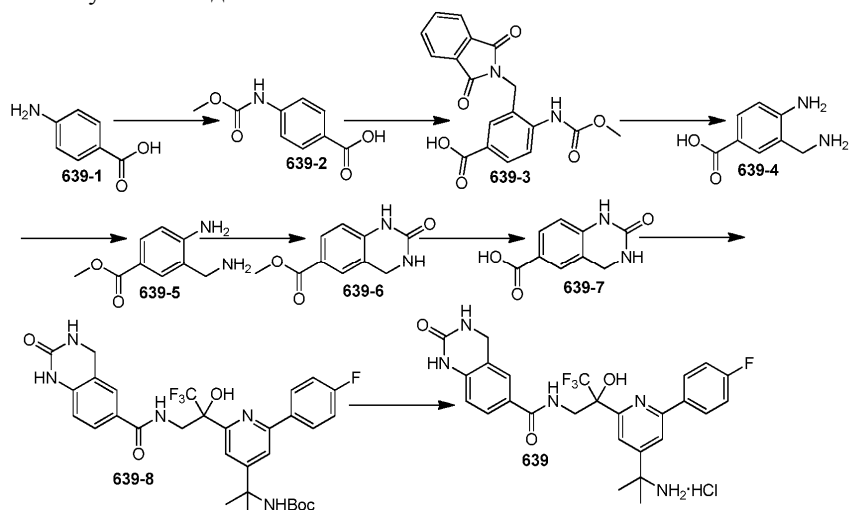
Пример 335. Получение соединения 634



Соединение 634 (белое твердое вещество, 10 мг) получали, следуя общей процедуре получения соединения 406 с использованием соединений 634-1 и 634-2.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  524,1  $[M+H]^+$ .

Пример 336. Получение соединения 639





Соединение 639-6 получали, как описано в источнике Pascal, R., с соавт., Eur. J. Org. Chem. (2000), 2000(22):3755-3761.

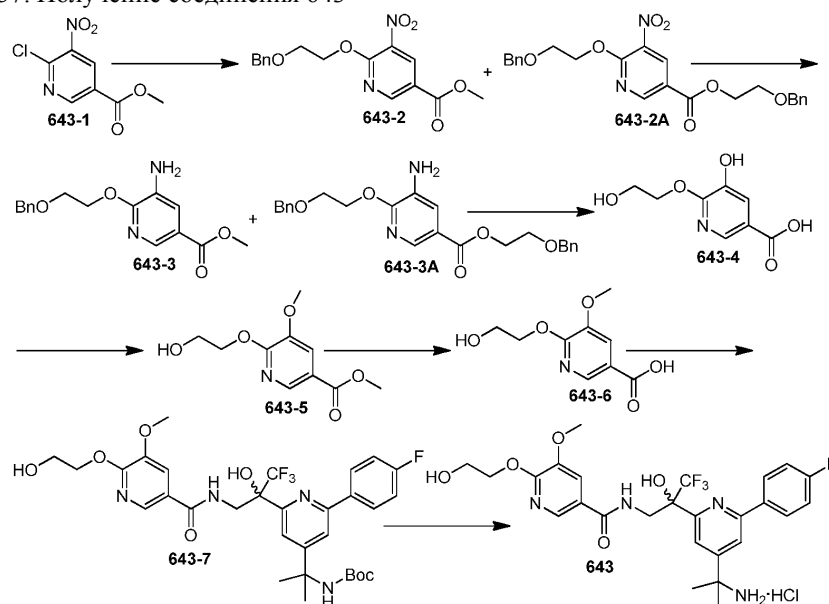
К раствору соединения 639-6 (1,1 г, 5,3 ммоль) в H<sub>2</sub>O (10 мл) одной порцией добавляли NaOH (426 мг, 10,7 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 17 ч. После подкисления до pH 1 концентрированной HCl (37%) образовывалось. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой и сушили в вакууме, в результате чего получали соединение 639-7 (0,5 г, 49%) в форме белого твердого вещества, которое использовали для следующего этапа без дальнейшей очистки.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+): m/z 193,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединение 639 (28 мг, 45%) получали, следуя общей процедуре получения соединения 606 с использованием соединения 639-7.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+): m/z 532,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 337. Получение соединения 643



К раствору соединения 643-1 (1,5 г, 6,9 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавляли 2-бензилоксилэтанол (6,3 г, 41 ммоль) при 25°C. Раствор перемешивали в течение 6 ч и затем вливали в H<sub>2</sub>O (20 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (2×40 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с использованием 5-10% этилацетата в петролейном эфире в качестве элюента, в результате чего получали смесь соединений 643-2 и 643-2A (1,50 г).

К раствору соединений 643-2A и 643-3A (1,50 г, неочищенная смесь) в EtOH/H<sub>2</sub>O (20/10 мл) добавляли Fe (1,5 г, 26,7 ммоль) и NH<sub>4</sub>Cl (1,5 г, 28 ммоль) при 25°C. Раствор нагревали до 80°C и перемешивали в течение 2 ч. Смесь фильтровали, фильтрат концентрировали, в результате чего получали смесь соединений 643-3 и 643-3A (1,20 г, неочищенные). Продукты использовали для следующего этапа без дальнейшей очистки.

Смесь соединений 643-3 и 643-3A (1,2 г, неочищенные) в H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>O (1:1) (10 мл) охлаждали до -5°C. добавляли порциями NaNO<sub>2</sub> (376 мг, 5,45 ммоль) при -5°C. Раствор перемешивали при -5°C в течение 0,5 ч. Раствор нагревали до 120°C. После перемешивания 0,5 ч при 120°C раствор выливали в смесь лед-вода (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Органическую фазу концентрировали при низком давлении. Остаток очищали хроматографией, в результате чего получали соединение 643-4 (0,3 г, неочищенное).

К раствору соединения 643-4 (0,3 г, неочищенное) в ДМФ (5 мл), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (320 мг, 2,3 ммоль) добавляли по каплям CH<sub>3</sub>I (2,14 г, 15,1 ммоль) при к.т. Раствор перемешивали в течение 3 ч. Смесь вливали в H<sub>2</sub>O (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенное соединение 643-5 (210 мг), которое использовали на следующем этапе без дополнительной обработки.

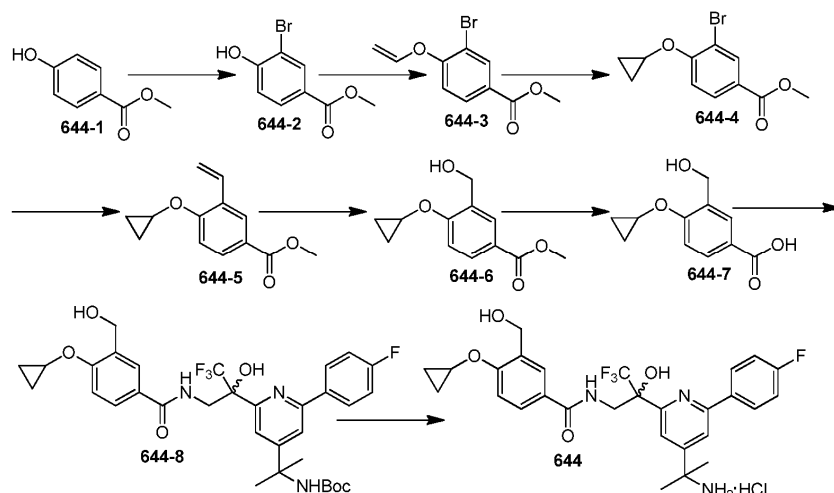
К смеси 643-5 (210 мг, неочищенное) в MeOH (2 мл) одной порцией добавляли водн. раствор NaOH (2 мл, 2 М) при 25°C. Смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 2 ч. Смесь охлаждали до к.т. и подкисляли до pH 3-4 путем добавления 1 М водного раствора HCl. Смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (ЕА), в результате чего получали соединение 643-6 (110 мг, 56%).

Соединение 643 (белое твердое вещество, 14 мг, 24%) получали, следуя общей процедуре получе-

ния соединения 606 с использованием соединения 643-6.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  553,1  $[M+H]^+$ .

Пример 338. Получение соединения 644



Соединение 644-2 получали, как описано в публикации РСТ № WO 2013/007663, опубликованной 17 января 2013 г.

Соединение 644-4 получали, следуя общей процедуре получения соединения 272 с использованием 644-2.

Смесь 644-4 (1,5 г, 5,5 ммоль), винилтрифторборат калия (1,6 г, 11,1 ммоль),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,8 г, 5,5 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (0,4 г, 0,5 ммоль) в *i*-PrOH (10 мл) дегазировали. Смесь нагревали до 80°C в течение 15 ч в атмосфере  $\text{N}_2$ . После охлаждения до к.т. смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с использованием 5-0% ДХМ в петролейном эфире, в результате чего получали соединение 644-5 (0,9 г, 74,5%).

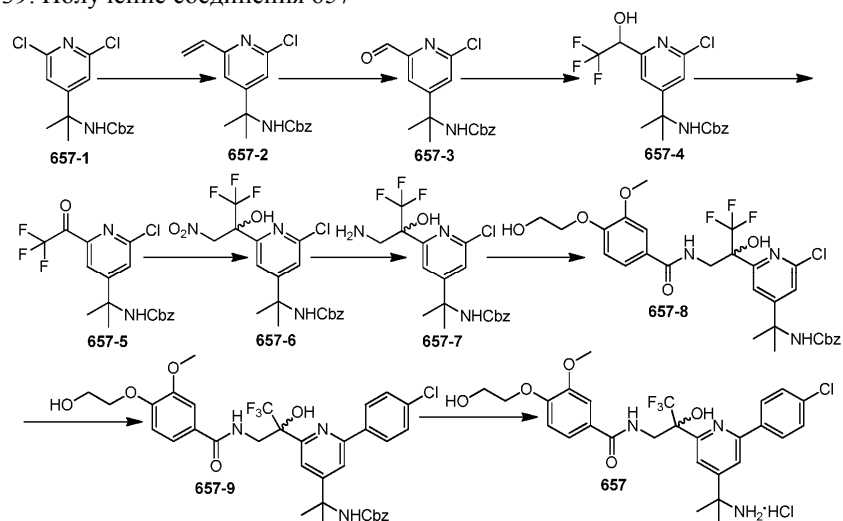
Озон барботировали в раствор соединения 644-5 (0,87 г, 4 ммоль) в безводном MeOH (10 мл) при -78°C в течение 10 мин. После выдувания избытка озона азотом добавляли  $\text{NaBH}_4$  (304 мг, 8 ммоль) при 25°C. Раствор перемешивали при 25°C в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические растворы промывали солевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с использованием 10-25% ДХМ в петролейном эфире, в результате чего получали соединение 644-6 (0,7 г, 79%) в виде твердого вещества.

К раствору соединения 644-6 (0,5 г, 2,3 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли NaOH (0,5 г, 12,5 ммоль) в  $\text{H}_2\text{O}$  (3 мл). После перемешивания при 60°C в течение 1 ч смесь подкисляли до pH 3-4 путем добавления 2 М раствора HCl. Смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические растворы промывали солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали соединение 644-7 (0,4 г, 85,3%).

Соединение 644 (белое твердое вещество, 27 мг, 42%) получали, следуя общей процедуре получения соединения 606 с использованием соединения 644-7.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  548,0  $[M+H]^+$ .

Пример 339. Получение соединения 657



Соединение 657-6 получали, следуя общей процедуре получения соединения 606 с использованием соединения 657-1.

К перемешиваемому раствору соединения 657-6 (2 г, 4,3 ммоль) в EtOH (40 мл) добавляли  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (3,9 г, 17,3 ммоль) и конц. HCl (5,4 мл, 12 М). После перемешивания при 60°C в течение 12 ч смесь охлаждали до к.т. и удаляли EtOH при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (10 мл) и нейтрализовали насыщенным водн. раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с использованием 50-100% этилацетата в петролейном эфире в качестве элюента, в результате чего получали соединение 657-7 (0,82 г, 44%) в виде желтого масла.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  432,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

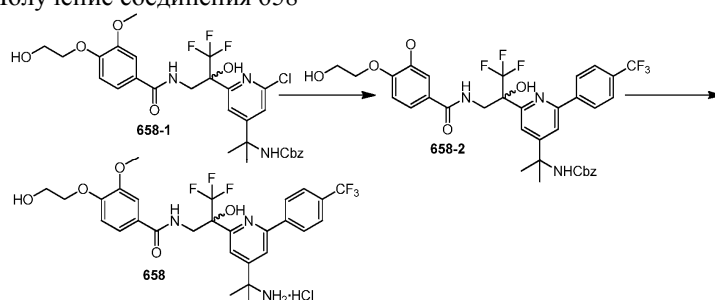
К раствору соединения 4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксibenзойной кислоты (1,5 г, 7,2 ммоль) в безводном ДМФ (30 мл) добавляли HATU (2,7 г, 7,2 ммоль) и DIEA (2,3 г, 18 ммоль). После перемешивания при 25°C в течение 30 мин, добавляли по каплям раствор соединения 657-7 (2,5 г, 6,0 ммоль) в ДМФ (5 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1-2 ч. Раствор вливали в воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с использованием ДХМ:MeOH = 200:1-80:1 в качестве элюента, в результате чего получали соединение 657-8 (2,2 г, 59%) в виде желтого масла.

Соединение 657-8 (100 мг, 0,16 ммоль), 4-Cl-фенилбороновую кислоту (50 мг, 0,32 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (156 мг, 0,48 ммоль) обрабатывали микроволновым излучением в смеси растворителей диоксан: $\text{H}_2\text{O}$  (1,2 мл, об.:об. = 5:1). Раствор дегазировали и добавляли Pd(dppf) $\text{Cl}_2$  (3,5 мг, 0,05 ммоль). Запечатанную пробирку нагревали до 110°C под действием микроволнового излучения и перемешивали в течение 1 ч. Раствор охлаждали до к.т. и вливали в воду (10 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3×5 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ, в результате чего получали соединение 657-9 (49 мг, 44%).

К раствору соединения 657-9 (49 мг) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1 мл) добавляли одну каплю N-триметилсилилимидазола при к.т. и перемешивали смесь при к.т. в течение 10 мин. Смесь вливали в воду, нейтрализовали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 657 (15 мг) в форме белого твердого вещества.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  567,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

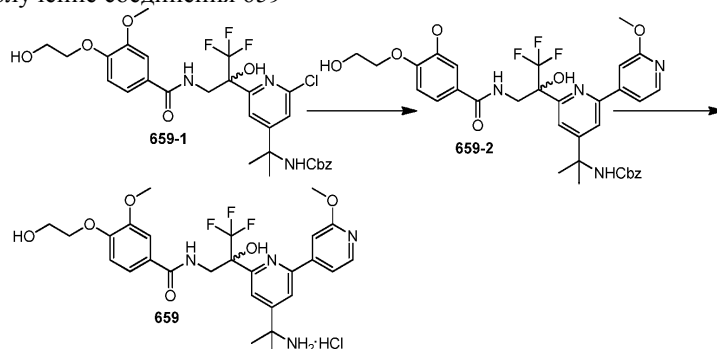
Пример 340. Получение соединения 658



Соединение 658 (белое твердое вещество, 8 мг) получали, следуя общей процедуре получения соединения 657 с использованием 658-1 и 4- $\text{CF}_3$ -фенилбороновой кислоты. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  602,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

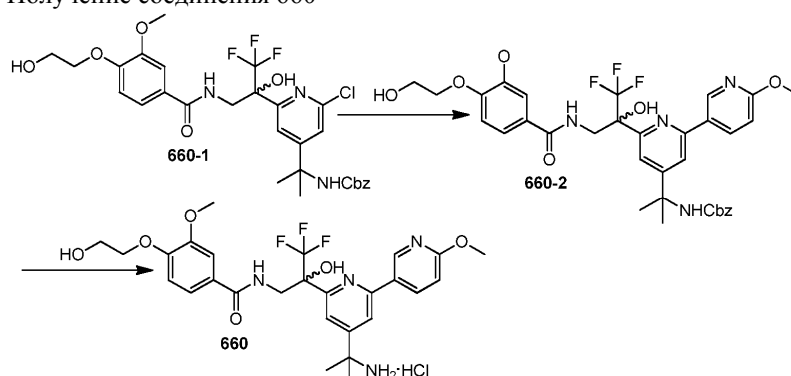
Пример 341. Получение соединения 659



Соединение 659 (белое твердое вещество, 11 мг) получали, следуя общей процедуре получения соединения 657 с использованием соединения 659-1 и 2-метокси-4-пиридилбороновой кислоты. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  565,1  $[M+H]^+$ .

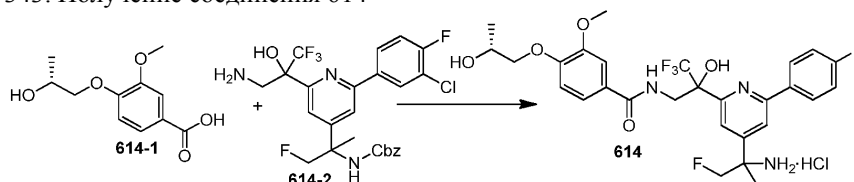
Пример 342. Получение соединения 660



Соединение 659 (белое твердое вещество, 10 мг) получали, следуя общей процедуре получения соединения 657 с использованием соединения 660-1 и 2-метокси-4-пиридилбороновой кислоты. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  565,1  $[M+H]^+$ .

Пример 343. Получение соединения 614

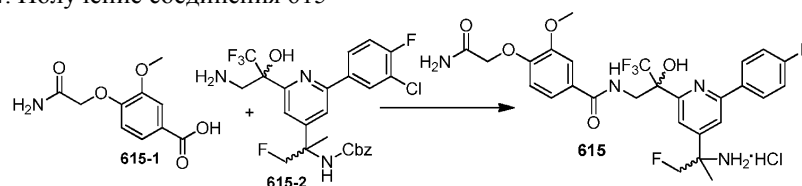


Смесь 614-1 (23 мг, 0,1 ммоль), 614-2 (50 мг, 0,1 ммоль) и триэаноламина (1 ммоль) растворяли в ДХМ (4 мл), добавляли НАТУ (38 мг, 0,1 ммоль) и перемешивали смесь в течение 30 мин. Смесь разбавляли солевым раствором (5 мл) и экстрагировали водную фазу дихлорметаном (2×5 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в MeOH (10 мл) и гидрогенировали на Pd/C (10 мг, 10%) при давлении 15 фунтов/кв. дюйм в течение 17 ч. Катализатор удаляли фильтрацией, а остаток на фильтре промывали метанолом (MeOH) (5 мл).

Объединенные фильтраты концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 614 (28 мг, 45%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  584,0  $[M+H]^+$ .

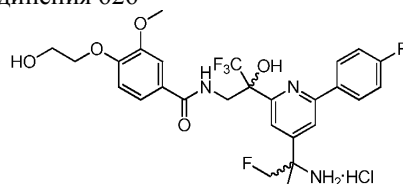
Пример 344. Получение соединения 615



Соединение 615 (белое твердое вещество, 43 мг) получали, следуя общей процедуре получения соединения 614 с использованием соединений 615-1 и 615-2. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ.

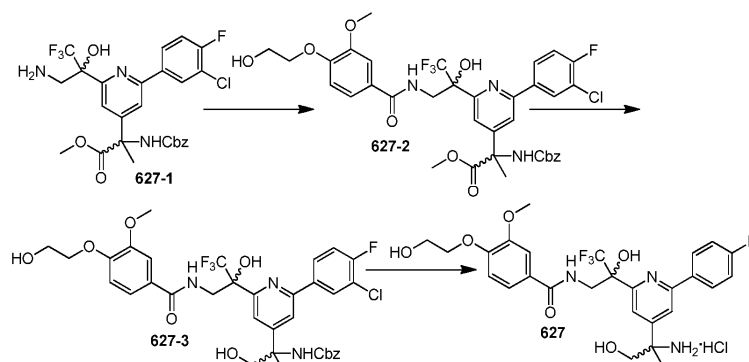
Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  583,1  $[M+H]^+$ .

Пример 345. Получение соединения 626



К раствору соединения 540 (160 мг, 0,26 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли Pd/C (150 мг) в атмосфере  $N_2$ . Суспензию дегазировали под вакуумом и несколько раз продували  $H_2$ . Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Смесь фильтровали через слой целита и промывали фильтр метанолом (MeOH). Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с подкислением соляной кислотой, в результате чего получали соединение 626 (69 мг, 43%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  570,0  $[M+H]^+$ .  
Пример 346. Получение соединения 627



Смесь соединения 627-1 (66 мг, 0,3 ммоль), 627-2 (150 мг, 0,3 ммоль) и триэтанолamina (1 ммоль) растворяли в ДХМ (4 мл). Добавляли НАТУ (120 мг, 0,2 ммоль) и перемешивали смесь в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли солевым раствором (5 мл) и экстрагировали водную фазу дихлорметаном (2×5 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенное соединение 627-2, которое использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  764,1  $[M+H]^+$ .

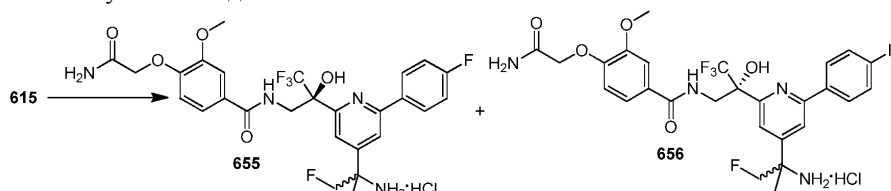
К раствору соединения 627-2 (0,7 г, неочищенное) в MeOH (20 мл) одной порцией добавляли  $LiBH_4$  (59 мг, 2,8 ммоль) при к.т. Смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовали 2н. раствором HCl и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с использованием смеси петролейный эфир:этилацетат = 30:1:3:1 в качестве элюента, в результате чего получали соединение 627-3 (0,6, 89%) в виде масла.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  736,0  $[M+H]^+$ .

Соединение 627 (белое твердое вещество, 180 мг) получали, следуя общей процедуре получения соединения 540 с использованием соединения 627-3.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  568,1  $[M+H]^+$ .

Пример 347. Получение соединений 655 и 656

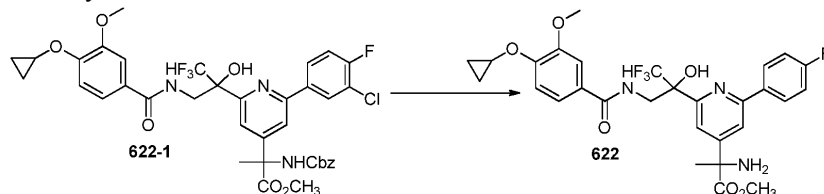


Соединение 615 (30 мг) разделяли методом SFC (сверхкритической жидкостной хроматографии), в результате чего получали растворы с пиком 1 и пиком 2. Эти два пика подкисляли водным раствором HCl (2 M) и лиофилизировали, в результате чего получали соединения 655 (9,2 мг) и 656 (8,9 мг) в форме белого твердого вещества.

655: Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  583,1  $[M+H]^+$ .

656: Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  583,1  $[M+H]^+$ .

Пример 348. Получение соединения 622



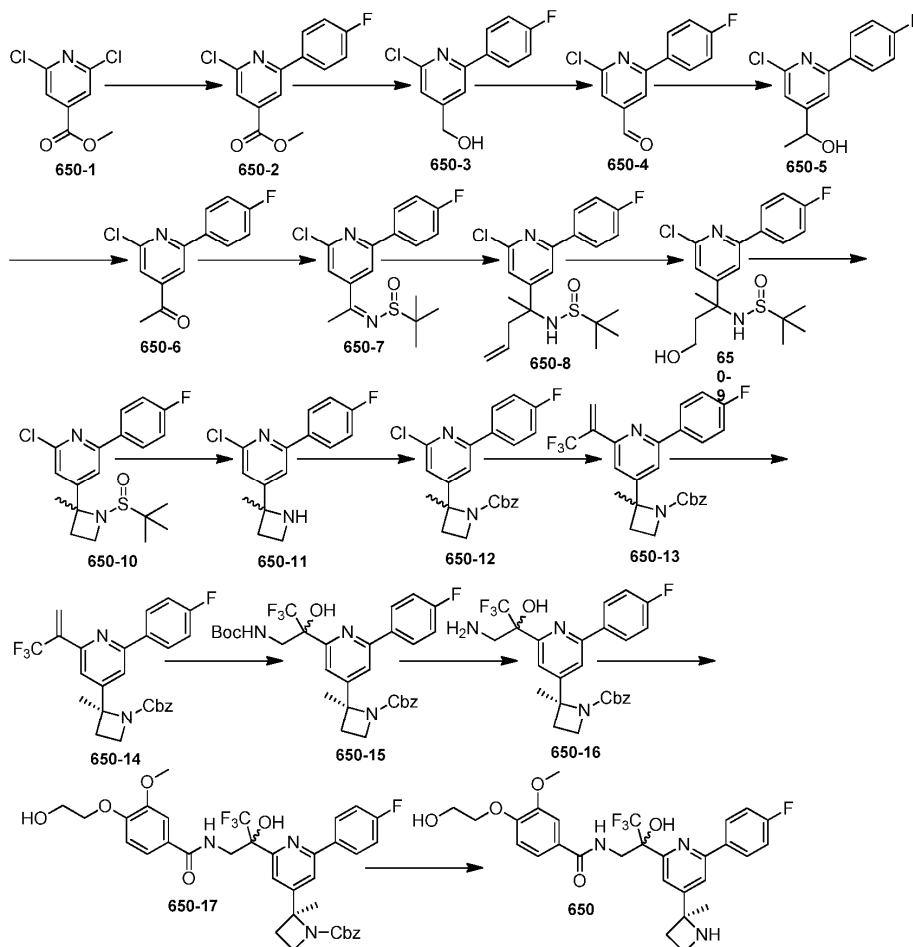
Соединение 622-1 (белое твердое вещество, 610 мг) получали, следуя общей процедуре получения соединения 536.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  760,1  $[M+H]^+$ .

Соединение 622 (12 мг) получали, следуя общей процедуре получения соединения 581 с использованием соединения 622-1.

ЖХ/МС:  $m/z$  592,15  $[M+H]^+$ .

Пример 349. Получение соединения 650



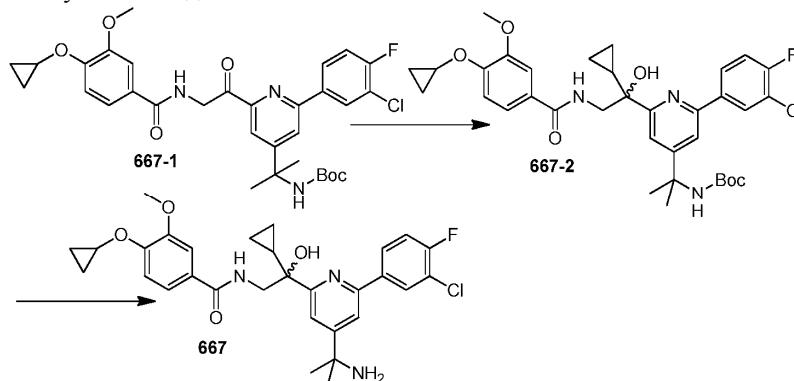
Соединение 650-17 (белое твердое вещество, 210 мг) получали, следуя общей процедуре получения соединения 563 с использованием соединения 650-1 и 4-*F*-фенилбороновой кислоты.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  698,1  $[M+H]^+$ .

К перемешиваемой смеси соединения 650-17 (200 мг, 0,28 ммоль) в  $CH_3CN$  (2 мл) добавляли  $NaI$  (215 мг, 1,4 ммоль) и триметилсилилхлорид (152 мг, 1,4 ммоль). Смесь перемешивали при 65°C в течение 20 мин. Смесь охлаждали до к.т. и разбавляли этилацетатом. Реакционную смесь нейтрализовали 10% водным раствором  $Na_2S_2O_3$ . Разделяли слои и экстрагировали водный слой этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученную неочищенную смесь очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 650 (10 мг) в форме белого твердого вещества.

ЖХ/МС 564,20  $m/z$   $[M+H]^+$ .

Пример 350. Получение соединения 667

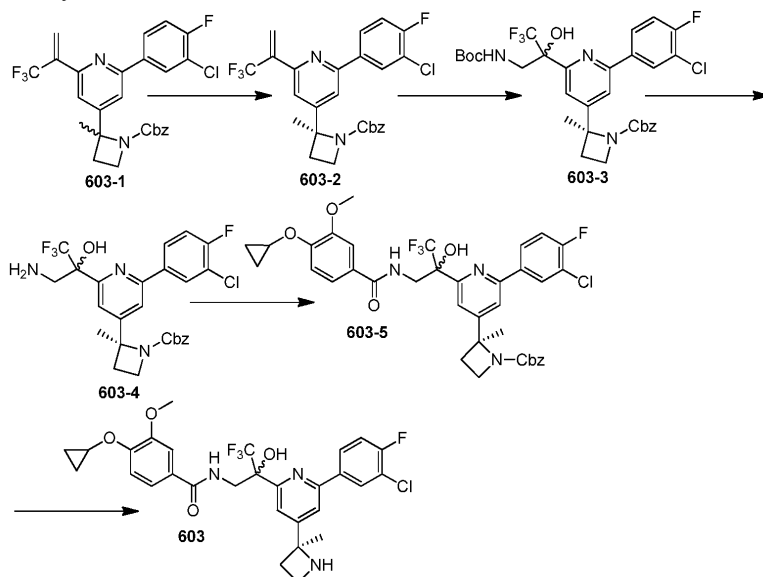


К раствору соединения 667-1 (100 мг, 0,16 ммоль) в ТГФ (1 мл) по каплям добавляли циклопропилмагния хлорид (2 мл, 1 ммоль) при к.т. Смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь нейтрализовали водн. раствором  $NH_4Cl$  и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 1:1), в результате чего получали соединение 667-2 (62 мг, 58,4%).

К раствору соединения 667-2 (62 мг, 0,1 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФУК (2 мл) при к.т. Смесь перемешивали в течение 30 мин. Смесь нейтрализовали водн. раствором  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 10$  мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 667 (9 мг, 16,3%) в форме белого твердого вещества.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  554,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 351. Получение соединения 603



Энантиомер 603-2 (270 мг) получали путем разделения рацемического 603-1 (1,1 г) методом SFC (сверхкритической жидкостной хроматографии).

К перемешиваемой смеси соединения 603-2 (270 мг, 0,8 ммоль) в 2-метилпропан-2-оле (6 мл): $\text{H}_2\text{O}$  (2 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли  $\text{BocN-OTs}$  (308 мг, 1,07 ммоль) и  $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (60 мг, 0,16 ммоль) при к.т. Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном ( $3 \times 10$  мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с использованием смеси петролейный эфир:этилацетат = 1:1 в качестве элюента, в результате чего получали соединение 603-3 (-200 мг, -60%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  638,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

К смеси соединения 603-3 (200 мг, 0,32 ммоль) в ДХМ (6 мл) добавляли ТФУК (3 мл) при к.т. Смесь перемешивали в течение 30 мин, нейтрализовали водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 10$  мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенное соединение 603-4 (110 мг), которое использовали без дальнейшей очистки.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  538,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

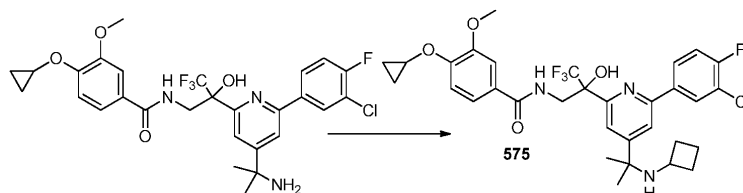
К раствору 4-(циклопропокси)-3-метокси-бензойной кислоты (37 мг, 0,17 ммоль),  $\text{NATU}$  (100 мг, 0,26 ммоль) и  $\text{DIPEA}$  (57 мг, 0,44 ммоль) в безводном ДМФ (3 мл) добавляли соединение 603-4 (110 мг, неочищенное) при к.т. Раствор перемешивали в течение 5 ч при к.т. под контролем ТСХ. Смесь разбавляли 1,0 н. водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 10$  мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с использованием смеси петролейный эфир:этилацетат = 1:1 в качестве элюента и препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 603-5 (43 мг, 28,7%).

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  728,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

К перемешиваемой смеси соединения 603-5 (15 мг, 0,041 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1 мл) при к.т. Добавляли  $\text{NaI}$  (32 мг, 0,2 ммоль) и триметилсилилхлорид (22 мг, 0,2 ммоль). Смесь перемешивали при  $55^\circ\text{C}$  в течение 15 мин. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали 10% водн. раствором  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ . Органические слои промывали солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Реакционную смесь концентрировали и очищали неочищенный продукт препаративной ВЭЖХ с получением соединения 603.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+):  $m/z$  594,20  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

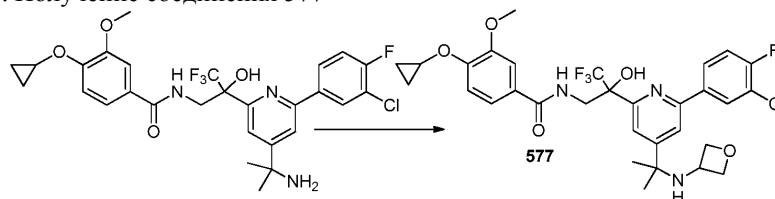
Пример 352. Получение соединения 575



Циклобутанон (17 мкл, 0,22 ммоль) и цианоборогидрид натрия (47 мг, 0,22 ммоль) добавляли к раствору соединения 314 (43 мг, 0,074 ммоль) каждые 30 мин в течение 6 ч. Смесь разбавляли этилацетатом, промывали 1н. HCl и соевым раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ, в результате чего получали 575 (14 мг, 23%).

ЖХ/МС: m/z 637,20 [M+H]<sup>+</sup>.

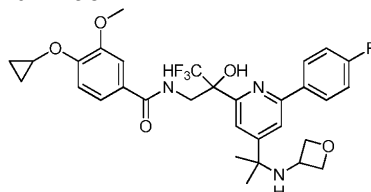
Пример 353. Получение соединения 577



Соединение 577 получали, следуя общей процедуре получения соединения 575.

ЖХ/МС: m/z 639,10 [M+H]<sup>+</sup>.

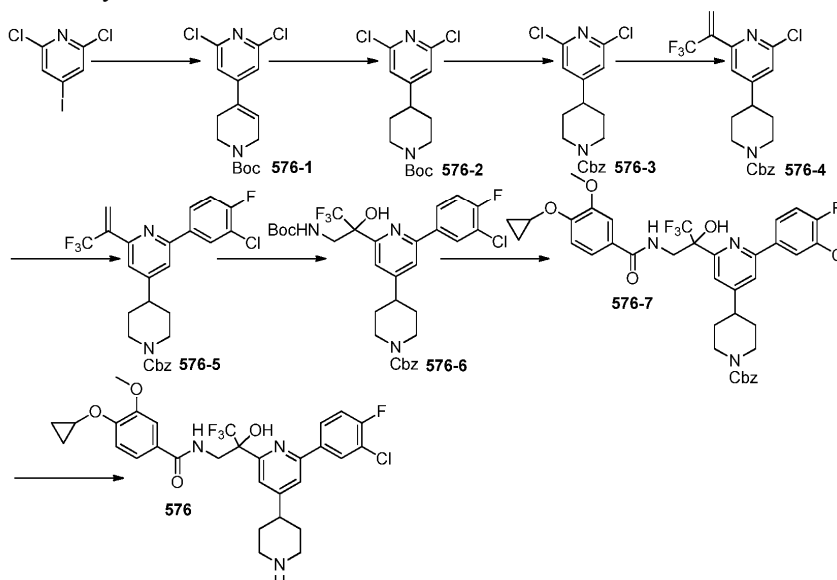
Пример 354. Получение соединения 581



577 (12 мг, 0,019 ммоль) гидрировали на 10% Pd/C (3 мг) в EtOH (2 мл) в течение 1 ч. Катализатор удаляли фильтрацией и очищали неочищенный продукт обращенно-фазовой ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 581 (8 мг, 66%).

ЖХ/МС: m/z 604,20 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 355. Получение соединения 576



Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (66 мг, 0,091 ммоль) добавляли к раствору 2,4-дихлор-4-йодопиридина (0,50 г, 1,8 ммоль), (1-(трет-бутоксикарбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)бороновой кислоты (0,54 г, 1,8 ммоль) и карбоната цезия (1,8 г, 5,5 ммоль) в диметоксиэтаноле (10 мл) и воде (1 мл). Смесь нагревали под действием микроволнового излучения при 110°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли этилацетатом, промывали соевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан), в результате чего получали 576-1 (0,47 г, 72%).

ЖХ/МС: m/z 329,00 [M+H]<sup>+</sup>.

Раствор соединения 576-1 (0,83 г, 2,5 ммоль) и оксида платины (83 мг) в EtOH перемешивали в ат-



мосфере  $\text{H}_2$  в течение 1 ч. Смесь фильтровали для удаления катализатора и концентрировали. Продукт (0,80 г, 96%) использовали без дальнейшей очистки.

ЖХ/МС:  $m/z$  331,05  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$\text{HCl}$  (4N в диоксане, 3 мл) добавляли к соединению 576-2 (0,80 г, 2,4 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл) и добавляли DIEA (1,1 мл, 6,0 ммоль) и бензилхлорформиат (0,41 мл, 2,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь разбавляли этилацетатом, промывали 1н.  $\text{HCl}$  и соевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан), в результате чего получали 576-3 (0,49 г, 54%).

ЖХ/МС:  $m/z$  365,05  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (0,45 г, 0,61 ммоль) добавляли к раствору соединения 576-3 (0,49 г, 1,3 ммоль), гексилглицолевого эфира 1-(трифторметил)винилбороновой кислоты (0,30 г, 1,3 ммоль),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,3 г, 4,0 ммоль) в ДМЭ (3 мл) и воде (0,3 мл). Сосуд с реакционной смесью нагревали под действием микроволнового излучения в течение 20 мин при 110°C. Смесь разбавляли этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан), в результате чего получали соединение 576-4 (0,23 г, 41%).

ЖХ/МС:  $m/z$  425,05  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (20 мг, 0,027 ммоль) добавляли к раствору соединения 576-4 (0,23 г, 0,54 ммоль), 3-хлор-4-фторфенилбороновой кислоты (95 мг, 0,54 ммоль),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,53 г, 1,6 ммоль) в ДМЭ (2 мл) и воды (0,2 мл). Реакционный сосуд нагревали под действием микроволнового излучения при 110°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан), в результате чего получали соединение 576-4 (0,11 г, 38%).

ЖХ/МС:  $m/z$  519,10  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Осмаг калия (11 мг, 0,029 ммоль) добавляли к раствору соединения 576-5 (0,11 г, 0,21 ммоль) и трет-бутил(тозилокси)карбамата (91 мг, 0,33 ммоль) в *t*-бутаноле (1 мл) и воде (0,33 мл). Раствор перемешивали в течение ночи при к.т. Неочищенную смесь очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан), в результате чего получали соединение 576-6 (0,12 г, 85%).

ЖХ/МС:  $m/z$  652,20  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

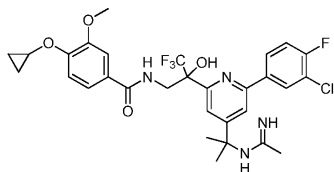
$\text{HCl}$  (2 мл, 4N в диоксане) добавляли к соединению 576-6 (0,12 г, 0,18 ммоль) и перемешивали смесь при к.т. в течение 2 ч. Растворитель удаляли путем выпаривания, а аминную соль перерастворяли в ДМФ (1 мл). Добавляли 4-циклопропокси-3-метоксибензойную кислоту (57 мг, 0,28 ммоль),  $\text{HATU}$  (0,14 г, 0,37 ммоль) и DIEA (0,14 мл, 0,74 ммоль) и перемешивали смесь при к.т. в течение 2 ч. Смесь разбавляли этилацетатом. Органическую фазу промывали 1н.  $\text{HCl}$ , водой и соевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан), в результате чего получали 576-7 (35 мг, 26%).

ЖХ/МС:  $m/z$  742,20  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Хлортриметилсилан (23 мкл, 0,24 ммоль) добавляли по каплям к раствору соединения 576-7 (35 мг, 0,047 ммоль) и  $\text{NaI}$  (28 мг, 0,24 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1 мл) и перемешивали смесь в течение 30 мин. Смесь разбавляли этилацетатом, промывали  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  и соевым раствором, сушили и концентрировали. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ с 576 (13 получением соединения мг, 37%).

ЖХ/МС:  $m/z$  609,15  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

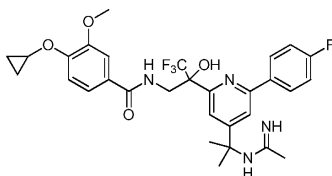
Пример 356. Получение соединения 579



Этилацетимидат гидрохлорид (150 мг, 1,2 ммоль) добавляли к раствору соединения 314 (50 мг, 0,086 ммоль) в  $\text{EtOH}$  (3 мл). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 24 ч. Смесь разбавляли этилацетатом, промывали соевым раствором, сушили и концентрировали. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ, в результате чего получали 579 (8 мг, 16%).

ЖХ/МС:  $m/z$  624,15  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

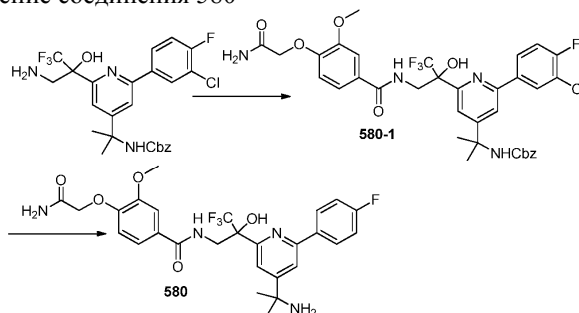
Пример 357. Получение соединения 585



Соединение 585 получали, следуя общей процедуре получения соединения 579 с использованием соединения 318 и этилацетимидата.

ЖХ/МС:  $m/z$  590,20  $[M+H]^+$ .

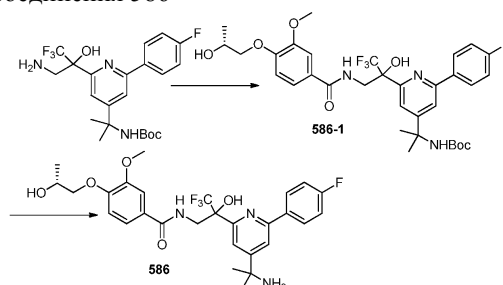
Пример 358. Получение соединения 580



Сочетание бензил(2-2(3-амино-1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-6-(3-хлор-4-фторфенил) пиридин-4-ил)пропан-2-ил)карбамата с 4-(2-амино-2-оксоэтокси)-3-метоксибензойной кислотой проводили, следуя общей процедуре для соединения 576-7. 580-1 гидрировали, следуя общей процедуре для получения 581.

ЖХ/МС:  $m/z$  565,15  $[M+H]^+$ .

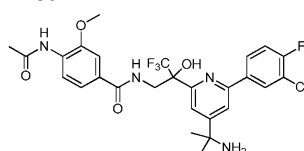
Пример 359. Получение соединения 586



Соединение 586-1 получали, следуя общей процедуре для 576-7. HCl в диоксане (3 мл) добавляли к соединению 586-1 (92 мг, 0,18 ммоль) и перемешивали смесь при к.т. в течение 3 ч. Смесь концентрировали и очищали неочищенный продукт обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением соединения 586 (43 мг, 47%).

ЖХ/МС:  $m/z$  566,20  $[M+H]^+$ .

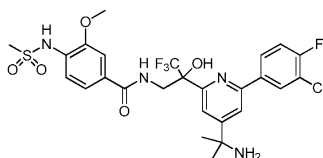
Пример 360. Получение соединения 592



Соединение 592 получали, следуя общей процедуре для соединения 586 с использованием 4-ацетамидо-3-метоксибензойной кислоты.

ЖХ/МС:  $m/z$  583,15  $[M+H]^+$ .

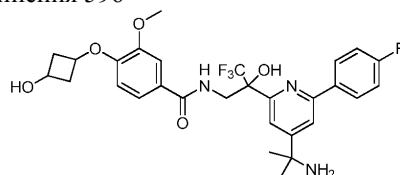
Пример 361. Получение соединения 593



Соединение 593 получали, следуя общей процедуре для 586.

ЖХ/МС:  $m/z$  619,00  $[M+H]^+$ .

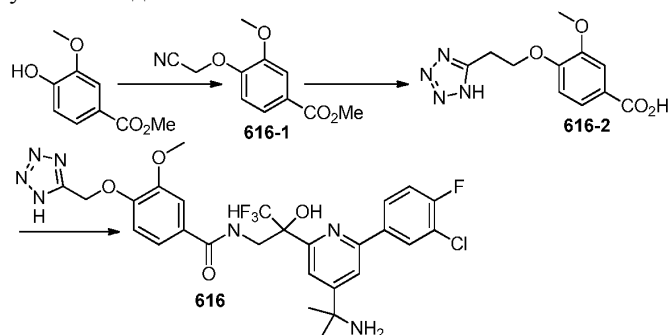
Пример 362. Получение соединения 596



Соединение 596 получали, следуя общей процедуре для 586 с использованием 4-(3-гидроксициклобутокси)-3-метоксибензойной кислоты.

ЖХ/МС:  $m/z$  578,20  $[M+H]^+$ .

## Пример 363. Получение соединения 616



К перемешиваемой смеси метил 4-гидрокси-3-метоксибензоата (1 г, 5,49 ммоль) в ДМФ (5 мл) при к.т. Добавляли  $K_2CO_3$  (1,14 г, 8,24 ммоль) и 2-бромацетонитрил. Смесь перемешивали при к.т. в течение нескольких часов, а затем разбавляли этилацетатом и водой. Разделяли слои и экстрагировали водный слой этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученную неочищенную смесь очищали хроматографией на силикагеле, в результате чего получали соединение 616-1 в форме белого твердого вещества.

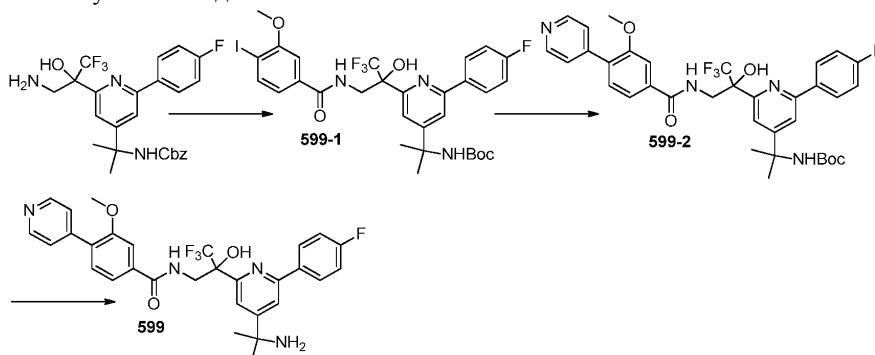
К перемешиваемой смеси соединения 616-1 (190 мг, 0,856 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавляли  $NaN_3$  (71,5 мг, 1,1 ммоль) и  $NH_4Cl$  (59 мг, 1,1 ммоль). Смешивание осуществляли под действием микроволнового излучения в течение 45 мин при  $100^\circ C$ . Смесь разбавляли этилацетатом и водой и разделяли слои. К водному слою добавляли 10% водный раствор  $HCl$  до образования белого осадка. Полученный тетразол отфильтровывали, а затем растворяли непосредственно в водн. растворе  $NaOH$  (1,5 мл, 2н.). Смесь нагревали при  $80^\circ C$  в течение 30 мин. Смесь охлаждали до к.т. и подкисляли 10% водн. раствором  $HCl$ . Белое твердое вещество отфильтровывали и сушили при пониженном давлении. Неочищенное соединение 616-2 использовали без дальнейшей очистки.

ЖХ/МС:  $m/z$  265,05  $[M+H]^+$ .

Соединение 616 получали, следуя общей процедуре для 586 с использованием 616-2.

ЖХ/МС:  $m/z$  624,15  $[M+H]^+$ .

## Пример 364. Получение соединения 599

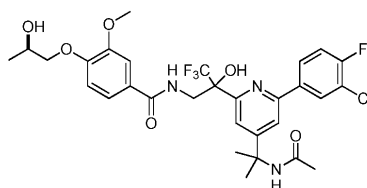


Соединение 599-1 получали, следуя общей процедуре для 576-7.  $Pd(dppf)Cl_2$  (12 мг, 0,016 ммоль) добавляли к раствору соединения 599-1 (0,23 г, 0,32 ммоль), пиридин-4-бороновой кислоты (65 мг, 0,016 ммоль) и карбоната цезия (0,31 г, 0,96 ммоль) в диметоксиэтаноле (2 мл) и воде (0,2 мл). Смесь нагревали под действием микроволнового излучения при  $110^\circ C$  в течение 20 мин. Смесь разбавляли этилацетатом, промывали солевым раствором, сушили и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан), в результате чего получали соединение 599-2 (0,11 г, 50%).

Соединение 599-2 получали, следуя общей процедуре для 586, в результате чего получали 599.

ЖХ/МС:  $m/z$  569,20  $[M+H]^+$ .

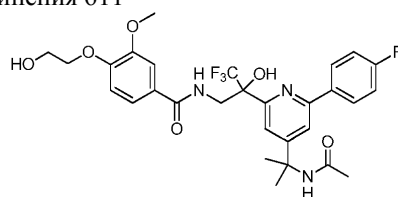
## Пример 365. Получение соединения 601



$DIEA$  (87 мкл, 0,50 ммоль) добавляли к раствору соединения 317 (0,10 г, 0,16 ммоль), уксусной кислоты (20 мл, 0,33 ммоль) и  $NATU$  (0,14 г, 0,35 ммоль) в ДМФ. Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением соединения 601 (17 мг, 17%).

ЖХ/МС:  $m/z$  642,15  $[M+H]^+$ .

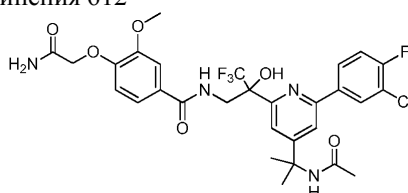
Пример 366. Получение соединения 611



Соединение 611 получали, следуя общей процедуре для 601 с использованием 320.

ЖХ/МС:  $m/z$  594,20  $[M+H]^+$ .

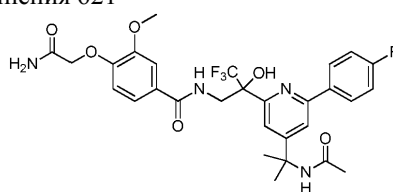
Пример 367. Получение соединения 612



Соединение 612 получали, следуя общей процедуре для соединения 601 с использованием 322.

ЖХ/МС:  $m/z$  641,15  $[M+H]^+$ .

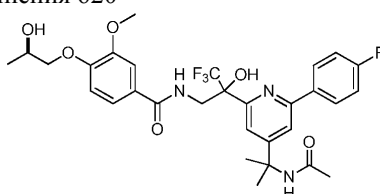
Пример 368. Получение соединения 621



Соединение 621 получали, следуя общей процедуре для соединения 601 с использованием 580.

ЖХ/МС:  $m/z$  607,20  $[M+H]^+$ .

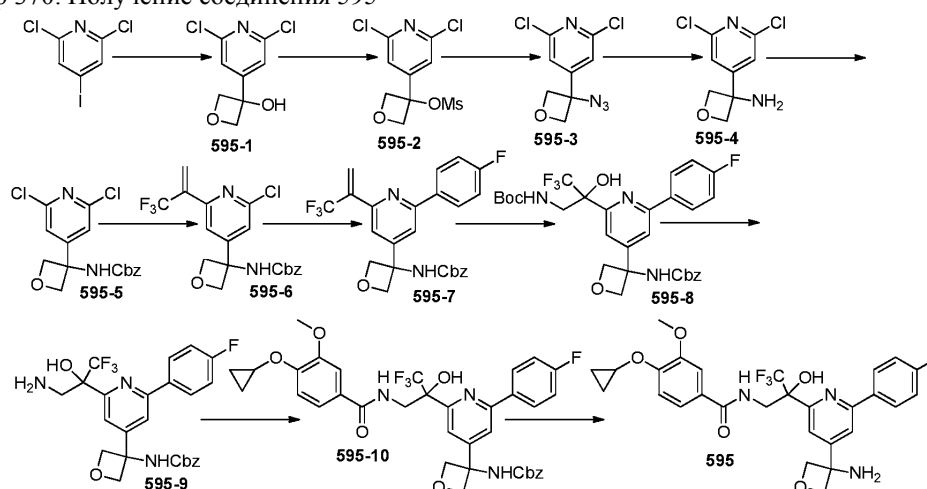
Пример 369. Получение соединения 620



Соединение 620 получали, следуя общей процедуре для соединения 601 с использованием соединения 586.

ЖХ/МС:  $m/z$  608,2  $[M+H]^+$ .

Пример 370. Получение соединения 595



Изопропилмагния хлорид (2 М в ТГФ, 2,0 мл, 4,0 ммоль) добавляли по каплям к раствору 2,6-дихлор-4-йодопиридина (1,0 г, 3,7 ммоль) при  $-40^{\circ}\text{C}$ . Раствор перемешивали в течение 30 мин. Добавляли по каплям 3-оксетанон (0,28 мл, 4,4 ммоль). Смесь перемешивали и нагревали до к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь нейтрализовали 1н.  $\text{HCl}$ , экстрагировали этилацетатом, промывали соевым раствором, сушили и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (этилаце-

тат:гексан), в результате чего получали соединение 595-1 (0,42 г, 51%).

Метансульфонилхлорид (1,1 мл, 15 ммоль) добавляли по каплям к раствору соединения 595-1 (2,14 г, 9,7 ммоль) и диизопропилэтиламина (3,4 мл, 19 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Смесь промывали 1н. HCl и соевым раствором, сушили и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан), в результате чего получали соединение 595-2 (1,91 г, 66%).

Азид натрия (0,83 г, 1,3 ммоль) добавляли к раствору соединения 595-2 (1,91 г, 0,64 моль) в ДМСО (3 мл) и перемешивали смесь при 70°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой и соевым раствором, сушили и концентрировали. Продукт очищали хроматографией на силикагеле (гексан: этилацетат) с получением соединения 595-3 (0,67 г, 42%).

Триметилфосфин (1 М в ТГФ, 2,2 мл, 2,2 ммоль) добавляли к раствору соединения 595-3 (0,357 г, 1,5 ммоль) в этилацетате (5 мл). Смесь перемешивали в течение 20 мин. Добавляли воду (0,5 мл) и перемешивали смесь при 70°C в течение 1 ч. Смесь промывали соевым раствором, сушили и концентрировали с получением соединения 595-4 (0,31 г, 93%), которое использовали без дальнейшей очистки.

Бензилхлорформиат (0,98 мл, 6,9 ммоль) добавляли к раствору соединения 595-4 (4,6 ммоль) в ТГФ (15 мл) и насыщ. карбонате натрия (15 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи и отделяли водные слои. Органические слои промывали соевым раствором, сушили и концентрировали. Продукт очищали хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат) с получением соединения 595-5 (1,4 г, 87%).

Соединение 595-6 получали, следуя общей процедуре для 576-4. ЖХ/МС:  $m/z$  413,05  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Соединение 595-7 получали, следуя общей процедуре для 576-5. ЖХ/МС:  $m/z$  473,10  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Соединение 595-8 получали, следуя общей процедуре для 576-6. ЖХ/МС:  $m/z$  606,15  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

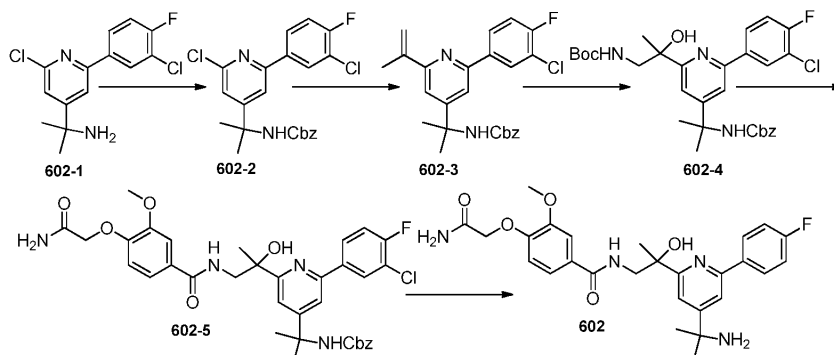
Раствор 595-8 (75 мг, 0,12 ммоль) растворяли в гексафторизопропанол (1,5 мл). Раствор нагревали под действием микроволнового излучения при 150°C в течение 65 мин. Смесь концентрировали, неочищенный 595-9 использовали без дальнейшей очистки.

ЖХ/МС:  $m/z$  505,46  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Соединение 595-10 получали, следуя общей процедуре для соединения 576-7. ЖХ/МС:  $m/z$  696,20  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Соединение 595 получали, следуя общей процедуре для 580 с использованием 595-10. ЖХ/МС:  $m/z$  562,15  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 371. Получение соединения 602



Бензил хлорформиат (0,61 мл, 4,3 ммоль) добавляли по каплям к раствору соединения 602-1 (0,86 г, 2,9 ммоль) и диизопропилэтиламина (1,0 мл, 5,7 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь промывали 1н. HCl и соевым раствором, сушили и концентрировали. Неочищенное соединение 602-2 (0,73 г, 58%) очищали хроматографией (гексан: этилацетат).

ЖХ/МС:  $m/z$  433,05  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Соединение 602-3 получали, следуя общей процедуре для соединения 576-4.

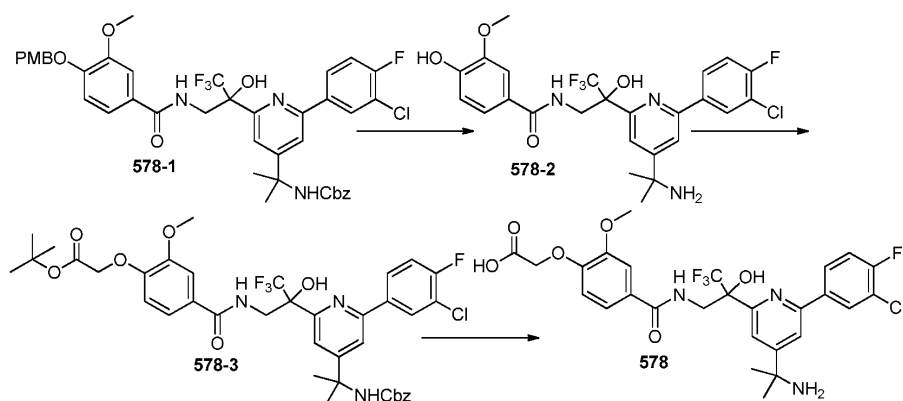
ЖХ/МС:  $m/z$  439,10  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Соединение 602-4 получали, следуя общей процедуре для соединения 576-6.

ЖХ/МС:  $m/z$  572,15  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Соединение 602-5 получали, следуя общей процедуре для соединения 576-7.

ЖХ/МС:  $m/z$  679,20  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Соединение 602 получали, следуя общей процедуре для соединения 580 с использованием 602-5.

ЖХ/МС:  $m/z$  511,15  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 372. Получение соединения 578



Трифторуксусную кислоту (0,3 мл) добавляли к 578-1 (55 мг, 0,069 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и перемешивали смесь при к.т. в течение 4 мин. Реакционную смесь гасили холодным бикарбонат натрия и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили, концентрировали и использовали без дальнейшей очистки.

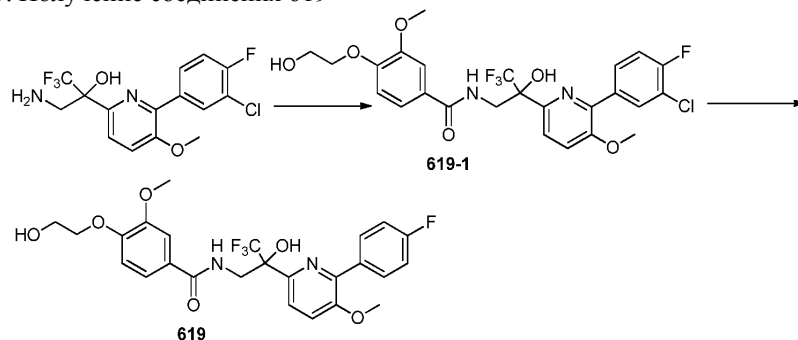
Карбонат калия (50 мг, 0,35 ммоль) добавляли к раствору соединения 578-2 (0,069 ммоль) и трет-бутилбромацетата (30 мкл, 0,21 ммоль) в ДМФ (1 мл). Смесь нагревали при  $55^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой и солевым раствором. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (гексан: этилацетат) с получением соединения 578-3.

ЖХ/МС:  $m/z$  790,20  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Соединение 578 получали, следуя общей процедуре для соединения 576 с использованием 578-3.

ЖХ/МС:  $m/z$  600,15  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

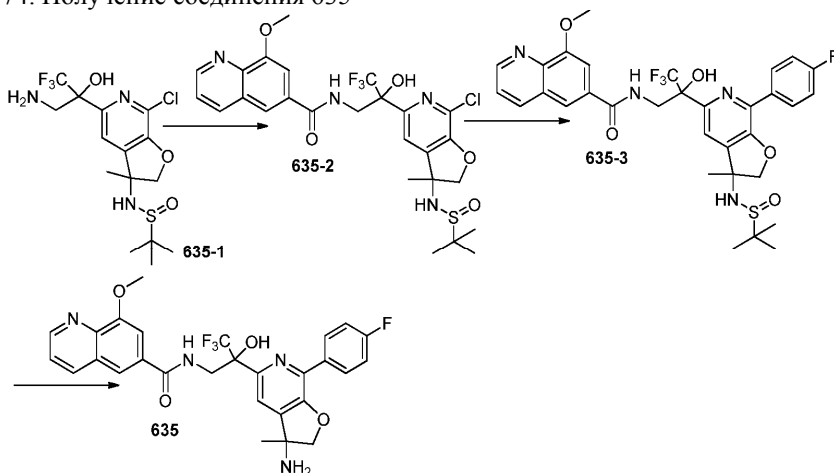
Пример 373. Получение соединения 619



Соединение 619-1 получали, следуя общей процедуре для 576. Соединение 619 получали, следуя общей процедуре для соединения 580.

ЖХ/МС:  $m/z$  525,15  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 374. Получение соединения 635



DIEA (90 мкл, 0,52 ммоль) добавляли к раствору соединения 635-1 (72 мг, 0,17 ммоль), 8-метоксихинолинил-6-карбоновой кислоты (45 мг, 0,21 ммоль) и НАТУ (98 мг, 0,26 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением соединения 635-2 (50 мг, 48%).

ЖХ/МС:  $m/z$  601,10  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (3 мг, 0,0041 ммоль) добавляли к раствору соединения 635-2 (50 мг, 0,083 ммоль),

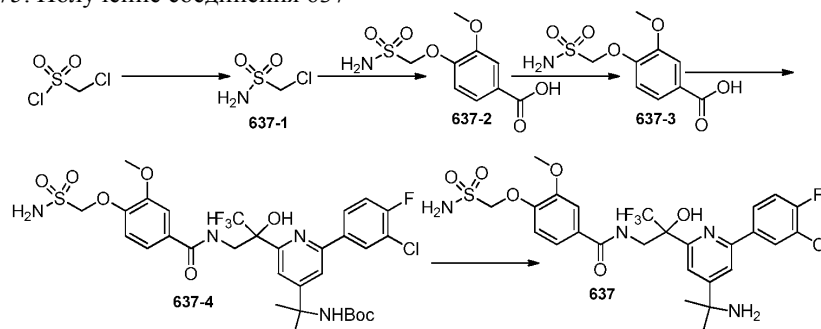
4-фторфенилбороновой кислоты (17 мг, 0,12 ммоль),  $K_3PO_4$  (0,11 мг, 0,22 ммоль),  $KH_2PO_4$  (45 мг, 0,22 ммоль) в ДМЭ (1 мл), EtOH (0,6 мл) и воде (0,2 мл). Раствор нагревали под действием микроволнового излучения при 110°C в течение 4 ч. Смесь разбавляли этилацетатом, промывали соевым раствором, сушили и концентрировали. Неочищенное соединение 635-3 очищали хроматографией на силикагеле (MeOH: EtOAc).

ЖХ/МС:  $m/z$  661,20  $[M+H]^+$ .

Соединение 635-3 (27 мг) растворяли в MeOH (1 мл). К этой перемешиваемой смеси добавляли раствор HCl в диоксане (0,2 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 5 мин. Смесь концентрировали и очищали соединение 635 (5 мг, 25%) обращенно-фазовой ВЭЖХ.

ЖХ/МС:  $m/z$  557,15  $[M+H]^+$ .

Пример 375. Получение соединения 637



Хлорметансульфонилхлорид (0,4 мл, 4,4 ммоль) добавляли по каплям к раствору аммиака (0,5 М в диоксане, 8,8 мл, 4,4 ммоль) и DIEA (0,92 мл, 5,3 ммоль) при 0°C. Раствор перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь промывали 1н. HCl и соевым раствором, сушили и концентрировали. Неочищенный продукт использовали без дальнейшей очистки.

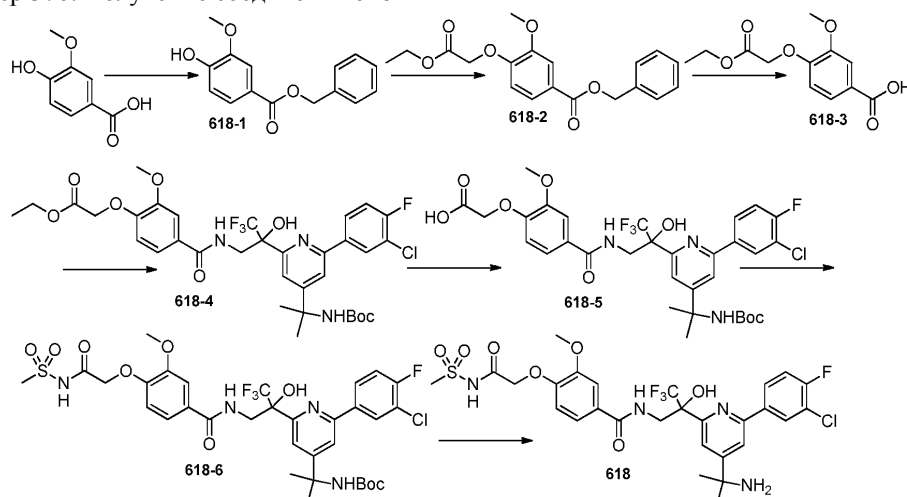
Карбонат калия (1,2 г, 8,8 ммоль) добавляли к раствору метилваниллата (0,40 г, 2,2 ммоль) и соединения 637-1 (4,4 ммоль) в ДМФ (2,0 мл). Смесь перемешивали при 65°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой и соевым раствором, сушили и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат) с получением соединения 637-2 (50 мг, 8%).

NaOH (2н., 1 мл) добавляли к раствору соединения 637-2 (50 мг, 0,18 ммоль) в MeOH (3 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь подкисляли путем добавления 2н. HCl и экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты промывали соевым раствором, сушили и концентрировали. Неочищенное соединение 637-3 использовали без дальнейшей очистки.

Соединение 637-4 получали, следуя общей процедуре для 576-7. Соединение 637 получали, следуя общей процедуре для соединения 586.

ЖХ/МС:  $m/z$  635,15  $[M+H]^+$ .

Пример 376. Получение соединения 618



Карбонат цезия (1,0 г, 5,9 ммоль), добавленный к ванильной кислоте (2,0 г, 12 ммоль), суспендировали 90% водн. MeOH (20 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Растворители удаляли и сушили неочищенный продукт путем совместного выпаривания (2×) с толуолом. Соль цезия снова растворяли в ДМФ (15 мл). Добавляли бензилбромид и перемешивали смесь при к.т. в течение ночи. Смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой и соевым раствором, сушили и концентрировали. Продукт очищали хроматографией на силикагеле (гексан: этилацетат), в результате чего получали 618-1 (0,4 г,

12%).

Этилбромацетат (0,34 мл, 3,1 ммоль) добавляли к раствору соединения 618-1 (0,4 г, 1,5 ммоль) и карбоната калия (0,64 г, 4,6 ммоль) в ДМФ (3 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Смесь промывали водой и соевым раствором, сушили и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (гексан: этилацетат), в результате чего получали 618-2 (0,177 г, 34%).

Соединение 618-2 (0,177 г, 0,51 ммоль) гидрировали на 10% Pd/C (35 мг) в EtOH в течение 45 мин. Катализатор удаляли фильтрацией и концентрировали смесь, в результате чего получали 618-3 (0,13 г, 100%), которое использовали без дальнейшей очистки.

Соединение 618-4 получали, следуя общей процедуре для 576-7. ЖХ/МС:  $m/z$  728,20  $[M+H]^+$ .

NaOH (2н., 2 мл) добавляли к раствору соединения 618-4 (0,302 г, 0,43 ммоль) в MeOH (10 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при к.т. Смесь подкисляли 1н. HCl и экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты промывали соевым раствором, сушили и концентрировали, в результате чего получали соединение 618-5 (0,29 г, 92%).

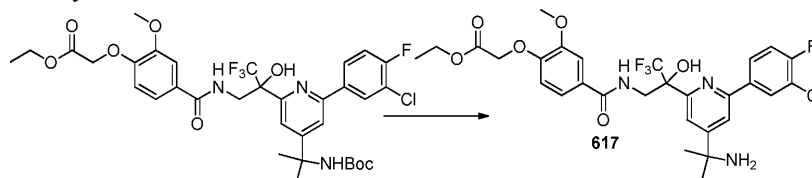
ЖХ/МС:  $m/z$  700,20  $[M+H]^+$ .

4-Диметиламинопиридин (DMAP) добавляли к раствору соединения 618-5 (50 мг, 0,071 ммоль), метилсульфонамида (10 мг, 0,11 ммоль) и 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимид (16 мг, 0,086 ммоль) в ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Продукт очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 618-6 (27 мг).

ЖХ/МС:  $m/z$  777,05  $[M+H]^+$ .

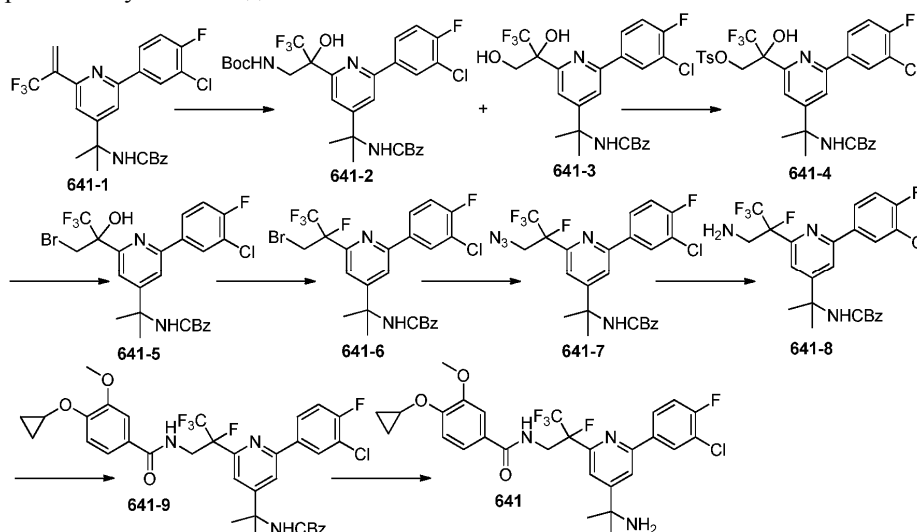
Соединение 618 получали, следуя общей процедуре для соединения. ЖХ/МС:  $m/z$  677,05  $[M+H]^+$ .

Пример 377. Получение соединения 617



Соединение 617 получали, следуя общей процедуре для 586. ЖХ/МС:  $m/z$  628,15  $[M+H]^+$ .

Пример 378. Получение соединения 641



К перемешиваемой смеси соединения 641-1 (950 мг, 1,9 ммоль) в смеси *t*-BuOH: вода (3:1, общий объем 3 мл) при к.т. Добавляли дигидрат осмата калия (105 мг, 0,3 ммоль) и трет-бутилтозилзоксикарбамата (1 г, 3,8 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь разбавляли водой и ДХМ. Водный слой экстрагировали дихлорметаном, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле, в результате чего получали 641-3 в качестве второстепенного продукта (200 мг, 10%).

ЖХ/МС:  $m/z$  527,2  $[M+H]^+$ .

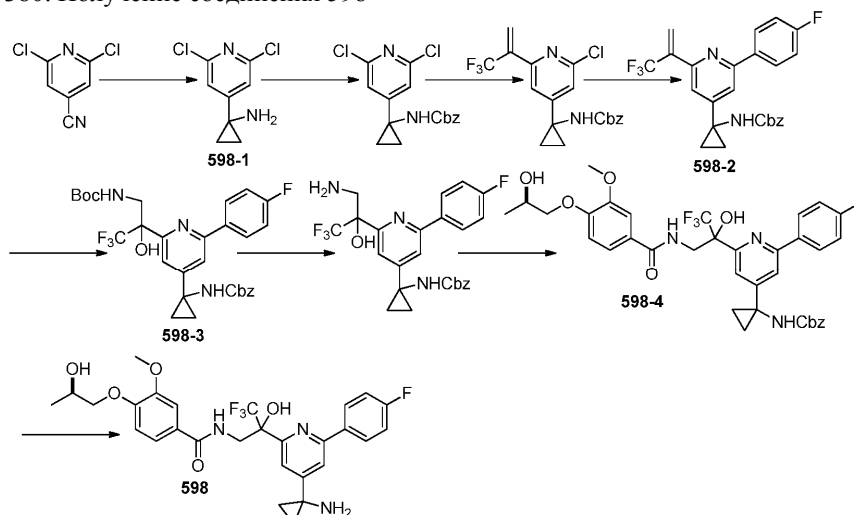
трет-Бутилтозилзоксикарбамат получали следующим образом. К перемешиваемой смеси трет-бутилгидроксикарбамата (2 г, 15 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0°C добавляли TsCl (2,8 г, 15 ммоль) и триэтанолламин (2,2 мл, 15,8 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин, а затем быстро нагревали до к.т. в течение 5 мин. Смесь разбавляли дихлорметаном и промывали водой. Процедура выделения в водной среде дихлорметаном давала неочищенный продукт, который очищали при помощи силикагеля, в результате чего получали трет-бутил тозилзоксикарбамат в форме белого твердого вещества.

К перемешиваемой смеси соединения 641-3 (200 мг, 0,39 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 мл) при к.т. Добавляли TsCl (376 мг, 1,96 ммоль) и триэтанолламин (320 мкл, 2,34 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение





## Пример 380. Получение соединения 598



К перемешиваемой смеси 2,6-дихлоризоникотиннитрила (1 г, 5,78 ммоль) в Et<sub>2</sub>O при к.т. в атмосфере Ar добавляли Ti(OiPr)<sub>4</sub> (1,97 мл, 6,65 ммоль). Смесь перемешивали в течение 10 мин, а затем охлаждали до 0°C. Добавляли раствор EtMgBr (3,54 мл, 12,14 ммоль) в 2-метилтетрафуране в течение 10 мин. Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, а затем охлаждали до 0°C. BF<sub>3</sub>. Добавляли OEt (1,3 мл, 10,58 ммоль). Смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь нейтрализовали 1н. HCl (5 мл), а затем 2н. NaOH (10 мл). Смесь разбавляли дихлорметаном. Водный слой экстрагировали дихлорметаном, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка давала соединение 598-1 (100 мг, 8,5%) в виде бесцветного масла.

ЖХ/МС: m/z 203,1 [M+H]<sup>+</sup>.

К перемешиваемой смеси соединения 598-1 (100 мг, 0,49 ммоль) в ДХМ (1 мл) при 0°C добавляли CBzCl (84,2 мг, 0,49 ммоль) и DIPEA (86 мкл, 0,49 ммоль). Смесь нагревали до к.т. в течение 20 мин. Реакционную смесь нейтрализовали холодным насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Водный слой экстрагировали дихлорметаном, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка давала защищенный группой N-CBz амин (100 мг, 60%).

ЖХ/МС: m/z 337,0 [M+H]<sup>+</sup>.

К перемешиваемой смеси бензил(1-(2,6-дихлорпиридин-4-ил) циклопропил)карбамата (100 мг, 0,297 ммоль) в ДМЭ (2 мл, дезоксигенированном перед использованием) добавляли 4,4,6-триметил-2-(3,3,3-трифторпроп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборинан (132 мг, 0,59 ммоль), раствор Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (290 мг, 0,89 ммоль в 0,3 мл воды) и PdCl<sub>2</sub>(dppf) (45 мг, 0,062 ммоль). Смесь нагревали под действием микроволнового излучения в течение 1 ч при 110°C. Полученную неочищенную смесь разбавляли этилацетатом и водой. За этим следовала обработка этилацетатом в воде. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле, в результате чего получали целевой продукт. Смесь использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки (70 мг).

ЖХ/МС: m/z 397,10 [M+H]<sup>+</sup>.

К перемешиваемой смеси продуктов предшествующего этапа (70 мг, 0,176 ммоль) в ДМЭ (1,5 мл, дезоксигенированном перед использованием) добавляли 4-фторфенилбороновую кислоту (36 мг, 0,259 ммоль), раствор Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (171 мг, 0,52 ммоль в 0,3 мл воды) и PdCl<sub>2</sub>(dppf) (26 мг, 0,035 ммоль). Перемешивали под действием микроволнового излучения при 110°C в течение 1 ч. Неочищенный продукт разбавляли этилацетатом и водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле, в результате чего получали бензил (1-(2-(4-фторфенил)-6-(3,3,3-трифторпроп-1-ен-2-ил)пиридин-4-ил) циклопропил)карбамат в качестве целевого продукта.

ЖХ/МС: m/z 457. [M+H]<sup>+</sup>.

К перемешиваемой смеси соединения 598-2 (50 мг, 0,085 ммоль) в смеси t-BuOH: вода (3:1, 1,3 мл) при к.т. добавляли дигидрат осмата калия (8 мг, 0,0215 ммоль) и трет-бутилтозилоксикарбамат (62 мг, 0,215 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, а затем разбавляли водой и ДХМ. Водный слой экстрагировали дихлорметаном, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле, в результате чего получали соединение 598-3 (24 мг, 37%).

ЖХ/МС: m/z 590,20 [M+H]<sup>+</sup>.

Защищенный группой N-Boc амин растворяли в растворе HCl в диоксане (2 мл, 4н.) при к.т. Смесь перемешивали при к.т. до поглощения исходного материала. Смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный аминспирт, который использовали без дальнейшей очистки.

ЖХ/МС:  $m/z$  490,10  $[M+H]^+$ .

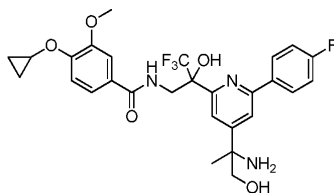
К перемешиваемой смеси (R)-4-(2-гидроксипропоксипрокси)-3-метоксибензойной кислоты (9 мг, 0,04 ммоль) в ДМФ (0,5 мл) добавляли НАТУ (15,2 мг, 0,04 ммоль) и DIPEA (17 мкл, 0,1 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин. Добавляли раствор неочищенного аминок спирта в ДМФ (0,2 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин. Реакционную смесь нейтрализовали 10% водн. раствором  $\text{NaHCO}_3$  (1 мл). Смесь разбавляли дихлорметаном, после чего следовало выделение продукта в воде с дихлорметаном. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали бензил(1-(2-(4-фторфенил)-6-(1,1,1-трифтор-2-гидрокси-3-(4-((R)-2-гидроксипропоксипрокси)-3-метоксибензамидо)пропан-2-ил)пиридин-4-ил)циклопропил)карбамат (7 мг, 24% в 2 этапах) в форме белого твердого вещества.

ЖХ/МС:  $m/z$  698,2  $[M+H]^+$ .

К перемешиваемой смеси соединения 598-4 (7 мг, 0,01 ммоль) в  $\text{AcCN}$  (0,5 мл) при к.т. добавляли  $\text{NaI}$  (7,5 мг, 0,05 ммоль) и триметилсилилхлорид (5,4 мг, 0,05 ммоль). Смесь нагревали до  $60^\circ\text{C}$  до поглощения исходного материала. Смесь охлаждали до к.т. и разбавляли дихлорметаном. Смесь промывали 10% водн. раствором  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ . Водный слой экстрагировали дихлорметаном ( $2 \times 10$  мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт затем очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 598.

ЖХ/МС:  $m/z$  564,20  $[M+H]^+$ .

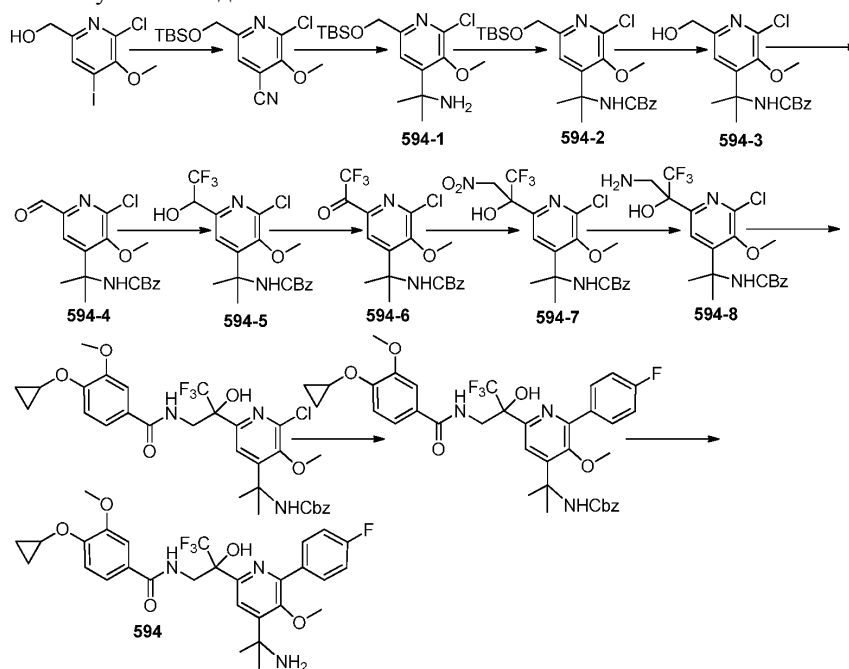
Пример 381. Получение соединения 600



К перемешиваемому раствору соединения 533 (10 мг, 0,016 ммоль) в смеси  $\text{EtOAc}:\text{EtOH}$  (5 мл:1 мл) добавляли  $\text{Pd/C}$  (15 мг). Смесь помещали в атмосферу  $\text{H}_2$  под давлением. Смесь перемешивали в течение нескольких часов до поглощения исходного материала. Неочищенную смесь фильтровали через пробку из целита и промывали пробку этилацетатом несколько раз ( $2 \times 20$  мл). Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 600 в форме белого твердого вещества (3 мг, 32%).

ЖХ/МС:  $m/z$  564,2  $[M+H]^+$ .

Пример 382. Получение соединения 594



Йодометан (0,66 мл, 11 ммоль) добавляли по каплям к раствору соединения 2-хлор-3-гидрокси-6-(гидрокси-метил)-4-йодопиридина (2,03 г, 7,1 ммоль) и карбоната калия (2,0 г, 14 ммоль) в ДМФ (8 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой и соевым раствором, сушили и концентрировали. Продукт (1,77 г, 64%) кристаллизовался после выстаивания.

DIPEA (2,0 мл, 12 ммоль) добавляли по каплям к раствору (6-хлор-4-йод-5-метокси-пиридин-2-

ил)метанола (1,77 г, 5,91 ммоль), трет-бутилхлордиметилсилана (1,3 г, 8,9 ммоль) и каталитического количества имидазола в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь разбавляли дихлорметаном, промывали 1н.  $\text{HCl}$  и соевым раствором, сушили и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (гексан:этилацетат), в результате чего получали продукт (2,18 г, 75%) в форме белого твердого вещества.

Цианид меди (1,0 г, 12 ммоль) добавляли к раствору 6-(((трет-бутилдиметилсиллил)окси)метил)-2-хлор-4-йод-3-метоксипиридина (1,0 г, 2,4 ммоль) в диметилацетамиде (3 мл). Смесь нагревали при  $140^\circ\text{C}$  в течение 2 ч, а затем разбавляли дихлорметаном. Добавляли 10% водн. раствор  $\text{NH}_4\text{OH}$ . Смесь перемешивали при к.т. в течение 20 мин, разделяли слои. После этого осуществляли выделение продукта в водной среде с этилацетатом. Хроматография остатка давала 6-(((трет-бутилдиметилсиллил)окси)метил)-2-хлор-3-метоксиизоникотиннитрил (520 мг, 70%) в виде бесцветного масла.

К перемешиваемой смеси 6-(((трет-бутилдиметилсиллил)окси)метил)-2-хлор-3-метоксиизоникотиннитрила (520 мг, 1,66 ммоль) в  $\text{Et}_2\text{O}$  (3,9 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли раствор  $\text{MeMgBr}$  в 2-метилтетрафуране (1,47 мл, 4,71 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч при к.т. добавляли  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ . Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч, а затем разбавляли дихлорметаном. Смесь охлаждали до к.т. и добавляли целит в большом количестве. Неочищенную смесь подщелачивали раствором  $\text{NaOH}$  (2 мл, 2н.) и фильтровали через пробку из целита. Пробку несколько раз промывали дихлорметаном. Фильтрат промывали 10% водн. раствором  $\text{HCl}$ . Разделяли слои, органический слой промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Водный слой экстрагировали этилацетатом ( $2 \times 25$  мл). Органические слои сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка давала соединение 594-1 (147 мг, 26%) в виде бесцветного масла.

ЖХ/МС:  $m/z$  345,15  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

К перемешиваемой смеси соединения 594-1 (147 мг, 0,45 ммоль) в ДХМ (1,5 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли  $\text{SBzCl}$  (114 мг, 0,67 ммоль) и  $\text{DIPEA}$  (233 мкл, 0,49 ммоль). Смесь нагревали до к.т. в течение 10 мин. Реакционную смесь нейтрализовали холодным насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Водный слой экстрагировали дихлорметаном, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка давала соединение 594-2 (110 мг, 57%) в форме белого твердого вещества.

К перемешиваемой смеси соединения 594-2 (110 мг, 0,25 ммоль) в ТГФ (762 мкл) при к.т. Добавляли по каплям раствор фторида тетрабутиламмония (ТВАФ) (0,85 мл) в ТГФ. Смесь перемешивали при к.т. до поглощения исходного материала. Добавляли силикагель и перемешивали смесь при к.т. в течение 10 мин. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка давала соединение 594-3, которое использовали без дальнейшей очистки.

ЖХ/МС:  $m/z$  365,05  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

К перемешиваемой смеси соединения 594-3 (110 мг, 0,3 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,3 мл) при к.т. добавляли перйодинан Десса-Мартина (383 мг, 0,9 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. до поглощения спирта. Реакционную смесь нейтрализовали 5% раствором  $\text{NaHSO}_3$  и насыщ. раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Водный слой экстрагировали этилацетатом ( $2 \times 25$  мл). Органические слои сушили при помощи  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученную неочищенную смесь очищали при помощи колонки с силикагелем, в результате чего получали соединение 594-4 (90 мг, 55%, 2 этапа).

ЖХ/МС:  $m/z$  363,05  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

К перемешиваемой смеси соединения 594-4 (90 мг, 0,248 ммоль) в ДМФ (0,5 мл) добавляли  $\text{TMSCF}_3$  (53 мг, 0,37 ммоль) и раствор тетрабутиламмония фторида (ТВАФ) в ТГФ (37 мкл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Добавляли силикагель и перемешивали смесь в течение 10 мин. Неочищенную смесь концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка давала соединение 594-5 (86 мг, 80%).

ЖХ/МС:  $m/z$  433,05  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

К перемешиваемой смеси соединения 594-5 (86 мг, 0,198 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,0 мл) при к.т. Добавляли перйодиноновый реагент Десса-Мартина (421 мг, 0,99 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. до поглощения спирта. Реакционную смесь нейтрализовали 5% водным раствором  $\text{NaHSO}_3$  и насыщ. раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Водный слой экстрагировали этилацетатом ( $2 \times 25$  мл). Органические слои сушили при помощи  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученную неочищенную смесь очищали при помощи колонки с силикагелем, в результате чего получали соединение 594-6 (80 мг, 90%).

ЖХ/МС:  $m/z$  449,05  $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ .

К перемешиваемой смеси соединения 594-6 (30 мг, 0,074 ммоль) в  $\text{MeNO}_2$  (0,5 мл) добавляли триэтанолламин (20 мкл, 0,147 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин, а затем разбавляли дихлорметаном и промывали водой. Водный слой экстрагировали дихлорметаном, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка давала соединение 594-7 (30 мг, 82%) в форме белого твердого вещества.

ЖХ/МС:  $m/z$  492,05  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

К перемешиваемой смеси соединения 594-7 (30 мг, 0,061 ммоль) в  $\text{EtOAc}$  (0,3 мл) при к.т. Добавля-

ли  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (166 мг, 0,74 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч, а затем охлаждали до к.т. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученную неочищенную смесь загружали без дополнительной обработки на колонку с силикагелем, в результате чего получали соединение 594-8.

ЖХ/МС:  $m/z$  462,05  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

К перемешиваемой смеси 4-циклопропокси-3-метоксибензойной кислоты (12,6 мг, 0,06 ммоль) в ДМФ (0,5 мл) добавляли НАТУ (23 мг, 0,06 ммоль) и DIPEA (16 мкл, 0,09 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин добавляли раствор соединения 594-8 в ДМФ (0,2 мл) и перемешивали смесь при к.т. в течение 10 мин. Реакционную смесь нейтрализовали 10% водн. раствором  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл). Смесь разбавляли дихлорметаном, а затем осуществляли процедуру выделения продукта в водной среде с дихлорметаном. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали бензил(2-(2-хлор-6-(3-(4-циклопропокси-3-метоксибензамидо)-1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-3-метоксипиридин-4-ил)пропан-2-ил)карбамат (30 мг, количественный выход) в форме белого твердого вещества.

ЖХ/МС:  $m/z$  652,15  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

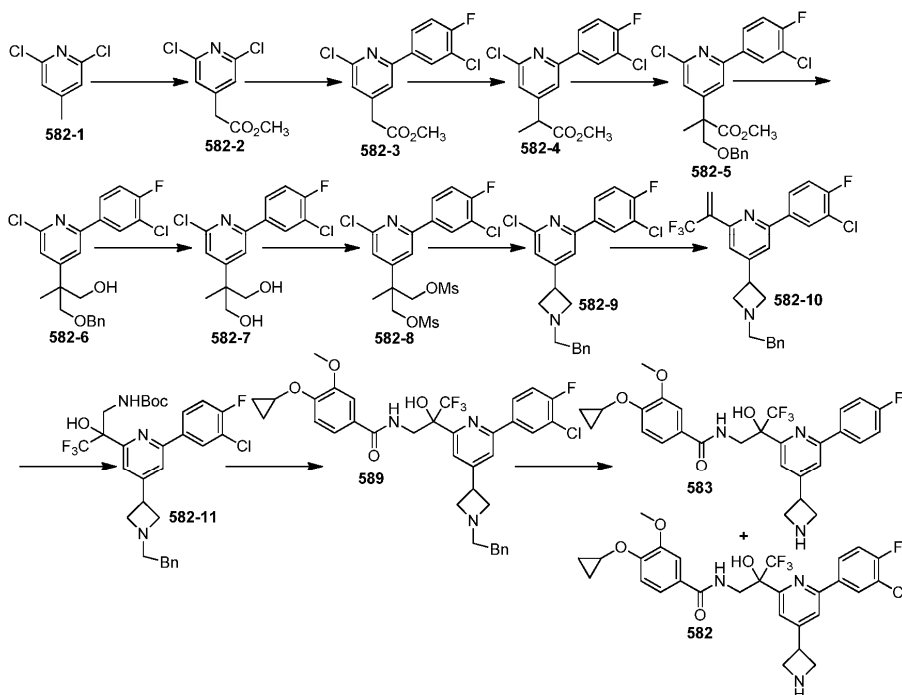
К перемешиваемой смеси бензил(2-(2-хлор-6-(3-(4-циклопропокси-3-метоксибензамидо)-1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-3-метоксипиридин-4-ил)пропан-2-ил)карбамата (30 мг, 0,046 ммоль) в ДМЭ (2 мл, дезоксигенированном перед использованием) добавляли 4-фторфенилбороновую кислоту (8 мг, 0,055 ммоль), раствор  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (45 мг, 0,14 ммоль в 0,3 мл воды) и  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (5 мг, 0,007 ммоль). Смесь перемешивали при  $110^\circ\text{C}$  в условиях обработки микроволновым излучением в течение 1 ч. Полученную неочищенную смесь разбавляли этилацетатом и водой. После этого осуществляли процедуру выделения продукта в водной среде с этилацетатом. Полученную неочищенную смесь очищали хроматографией на силикагеле, в результате чего получали продукт и непрореагировавший исходный материал (25 мг).

ЖХ/МС:  $m/z$  712,20  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

К перемешиваемому раствору защищенного группой N-Cbz амина и непрореагировавшего исходного материала предшествующего этапа (25 мг) в смеси  $\text{EtOAc}:\text{i-PrOH}:\text{HOAc}$  (5 мл:1 мл:1 мл) добавляли Pd/C (20 мг). Смесь помещали в атмосферу водорода под давлением. Смесь перемешивали в течение нескольких часов до поглощения исходного материала. Неочищенную смесь фильтровали через пробку из целита и промывали пробку этилацетатом (2×20 мл). Смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученную неочищенную смесь очищали методом ВЭЖХ, в результате чего получали 594 в форме белого твердого вещества.

ЖХ/МС:  $m/z$  578,15  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 383. Получение соединений 582, 583 и 589



К перемешиваемому раствору соединения 582-1 (50 г, 310 ммоль) в безводном ТГФ (1,2 л) добавляли диизопропиламид лития (LDA) (310 мл, 620 ммоль) при  $-78^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 0,5 ч. добавляли по каплям раствор диметилкарбоната (67,1 г, 750 ммоль) в сухом ТГФ (150 мл). Раствор нагревали до  $0^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 1 ч при температуре ниже  $0^\circ\text{C}$ . Реак-

ционную смесь нейтрализовали водн. раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (500 мл), экстрагировали этилацетатом (3×1 л). Объединенную органическую фазу промывали водным бикарбонат натрия (1 л) и солевым раствором, и сушили над сульфатом натрия. Органические слои концентрировали до сухости, а остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:этилацетат = 20:1), в результате чего получали соединение 582-2 (50 г, 73,5%) в виде бесцветного масла.

К раствору неочищенного соединения 582-2 (50 г, 230 ммоль) в смеси диоксан:  $\text{H}_2\text{O}$  (6:1) (1 л) добавляли 4-фтор-3-хлор-фенилбороновую кислоту (40 г, 230 ммоль),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (223,3 г, 680 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (16,8 г, 23 ммоль) в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь дегазировали (3×) и перезаполняли азотом. Смесь перемешивали при 80°C на предварительно нагретой масляной бане в течение 4 ч. После охлаждения до к.т. смесь разбавляли водой (1,5 л) и экстрагировали этилацетатом (3×1 л). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме до сухости. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:этилацетат = 20:1-15:1), в результате чего получали соединение 582-3 (42 г, 58,7%) в форме светло-желтого твердого вещества.

К раствору соединения 582-3 (10 г, 31,9 ммоль) в безводном ТГФ (100 мл) по каплям добавляли  $\text{LiHMDS}$  (63,9 мл, 63,9 ммоль) при -78°C. Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Добавляли по каплям раствор  $\text{MeI}$  (9,07 г, 63,9 ммоль) в сухом ТГФ (50 мл). Смесь нагревали до 0°C и перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×150 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме до сухости. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:этилацетат = 10:1), в результате чего получали соединение 582-4 (3,5 г, 32%) в форме светло-желтого твердого вещества.

К раствору соединения 582-4 (3,2 г, 10,22 ммоль) в безводном ТГФ (20 мл) добавляли по каплям  $\text{NaHMDS}$  (20,44 мл, 20,44 ммоль) при -78°C. Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Добавляли по каплям раствор  $\text{VnOCH}_2\text{Cl}$  (3,19 г, 20,44 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл). Смесь нагревали до 0°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовали водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме до сухости. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:этилацетат = 10:1), в результате чего получали соединение 582-5 (2,7 г, 59%) в виде желтого масла.

К перемешиваемому раствору соединения 582-5 (16,22 г, 36,29 ммоль) в безводном ТГФ (150 мл) порциями добавляли  $\text{LiAlH}_4$  (1,38 г, 36,29 ммоль) в порошке в атмосфере  $\text{N}_2$  при 0°C в течение 10-15 мин. Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь нейтрализовали водой (100 мл) и фильтровали через пробку из целита. Фильтрат экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме до сухости. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:этилацетат = 3:1), в результате чего получали соединение 582-6 (13,5 г, 89%) в виде желтого масла.

К перемешиваемому раствору соединения 582-6 (5 г, 11,93 ммоль) в безводном ДХМ (50 мл) добавляли одной порцией  $\text{FeCl}_3$  (19,4 г, 119,3 ммоль) в порошке при к.т. Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (100 мл) и фильтровали через слой целита. Фильтрат экстрагировали этилацетатом (2×150 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме до сухости. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:этилацетат = 1:1), в результате чего получали соединение 582-7 (3,6 г, 92%) в виде коричневого масла.

К перемешиваемому раствору соединения 582-7 (3,5 г, 10,6 ммоль) в безводном ДХМ (20 мл) добавляли триэтанолламин (5,4 г, 53 ммоль) при к.т. Добавляли по каплям  $\text{MsCl}$  (4,8 г, 42,4 ммоль) и перемешивали смесь при к.т. в течение 1 ч. Раствор промывали водой (20 мл) и солевым раствором (20 мл), а затем концентрировали до сухости. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:этилацетат = 5:1), в результате чего получали соединение 582-8 (3,6 г, 69%) в виде желтого масла.

Соединение 582-8 (480 мг, 0,987 ммоль) растворяли в бензилаmine (3 мл). Смесь нагревали под действием микроволнового излучения при 135°C в течение 5 ч. Неочищенную смесь охлаждали до к.т. и без дополнительной обработки загружали в колонку с силикагелем, в результате чего получали смесь продуктов. Эту смесь затем очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 582-9 (100 мг, 25% выход) в виде бесцветного масла.

ЖХ/МС:  $m/z$  401,05  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

К перемешиваемой смеси соединения 582-9 (100 мг, 0,249 ммоль) в ДМЭ (2 мл, дезоксигенированном перед использованием) добавляли 4,4,6-триметил-2-(3,3,3-трифторпроп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборинан (111 мг, 0,498 ммоль), раствор  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (243 мг, 0,75 ммоль в 0,5 мл воды) и  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (36 мг, 0,005 ммоль). Смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч в условиях обработки микроволновым излучением. Полученную неочищенную смесь разбавляли этилацетатом и водой. После этого осуществляли процедуру выделения продукта в водной среде с этилацетатом. Полученную неочищенную смесь очищали хроматографией на силикагеле, в результате чего получали соединение 582-10 (114 мг,

количественный выход).

ЖХ/МС:  $m/z$  461,05  $[M+H]^+$ .

К перемешиваемой смеси соединения 582-10 (26 мг, 0,056 ммоль) в смеси *t*-BuOH:вода (3:1, общий объем 1,3 мл) при к.т. добавляли дигидрат осмата калия (3 мг, 0,008 ммоль) и трет-бутилтозилкарбамат (32 мг, 0,112 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь разбавляли водой и разбавляли дихлорметаном. Водный слой экстрагировали дихлорметаном, сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученную неочищенную смесь очищали хроматографией на силикагеле, в результате чего получали 582-11 (15 мг, 45%).

ЖХ/МС:  $m/z$  594,2  $[M+H]^+$ .

Защищенный группой *N*-Boc амин растворяли в HCl в диоксане (3 мл, 4н.). Смесь перемешивали при к.т. в течение нескольких часов до поглощения исходного материала. Неочищенный продукт концентрировали при пониженном давлении и использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки. Реакция сочетания соединения этого неочищенного амина с 4-циклопропокси-3-метоксибензойной кислотой в соответствии с общей процедурой для соединения 598 давала соединение 589 в форме белого твердого вещества.

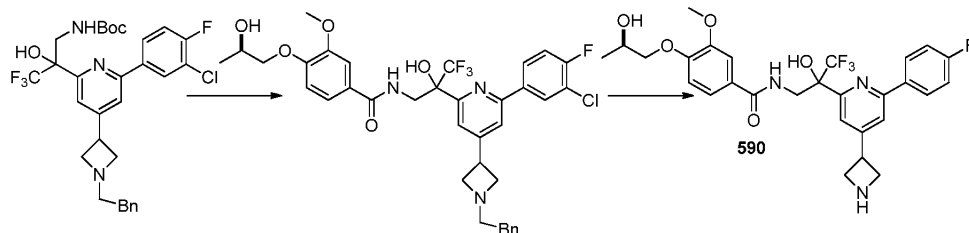
ЖХ/МС:  $m/z$  684,20  $[M+H]^+$ .

К перемешиваемому раствору соединения 589 (38 мг, 0,064 ммоль) в EtOAc:iPrOH:HOAc (5 мл:1 мл:1 мл) добавляли 10% Pd/C (40 мг). Смесь помещали в атмосферу водорода под давлением. Смесь перемешивали в течение нескольких часов до поглощения исходного материала. Неочищенную смесь фильтровали через пробку из целита и промывали пробу этилацетатом (2×20 мл). Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали соединения 583 и 582.

583: ЖХ/МС:  $m/z$  560,15  $[M+H]^+$ ,

582: ЖХ/МС:  $m/z$  594,15  $[M+H]^+$ .

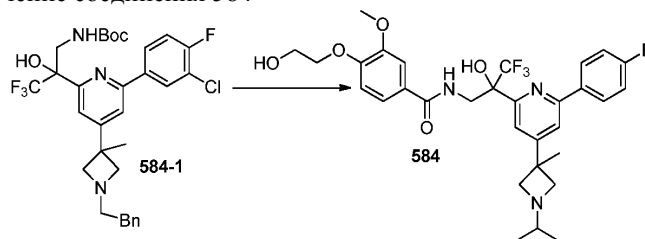
Пример 384. Получение соединения 590



Соединение 590 получали, следуя общей процедуре для 583 с использованием (*R*)-4-(2-гидроксипропокси)-3-метоксибензойной кислоты и HATU.

ЖХ/МС:  $m/z$  578,15  $[M+H]^+$ .

Пример 385. Получение соединения 584

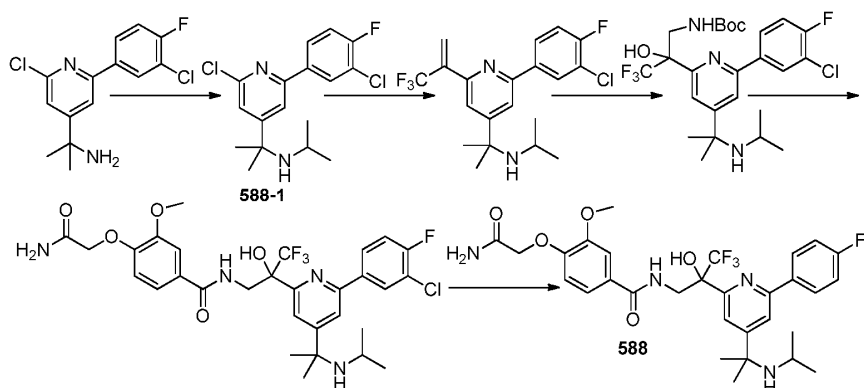


Смесь 584-1 получали, следуя общей процедуре для 583 с использованием 3-метокси-4-(2-((4-метоксибензил)окси)этокси)бензойной кислоты и соединения HATU.

К перемешиваемой смеси соединения 584-1 в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУК (0,2 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 5 мин, а затем разбавляли дихлорметаном. Реакционную смесь нейтрализовали холодным раствором  $NaHCO_3$ . Водный слой экстрагировали дихлорметаном, сушили с использованием  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученную неочищенную смесь очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 584 в форме белого твердого вещества.

ЖХ/МС:  $m/z$  606,25  $[M+H]^+$ .

Пример 386. Получение соединения 588

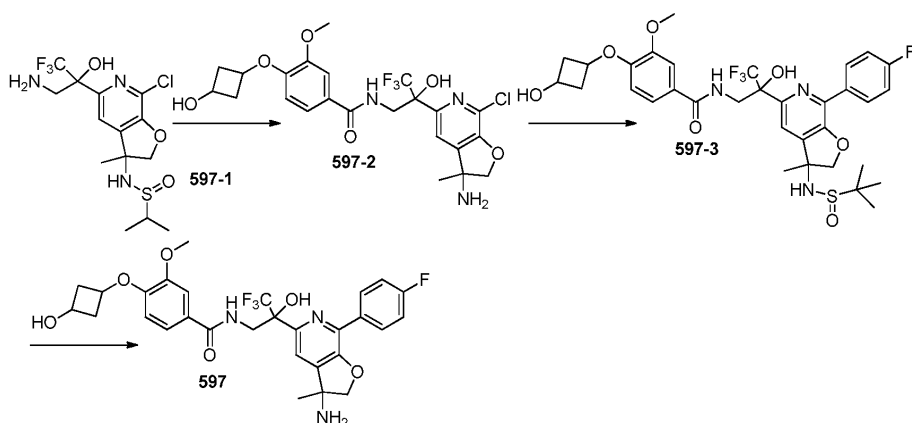


К перемешиваемой смеси 2-(2-хлор-6-(3-хлор-4-фторфенил) пиридин-4-ил) пропан-2-амина (200 мг, 0,67 ммоль) в ДХЭ (1 мл) при к.т. добавляли ацетон (78 мг, 1,33 ммоль), НОАс (10 мг) и  $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$  (280 мг). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь разбавляли дихлорметаном и гасили реакцию холодным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Водный слой экстрагировали дихлорметаном, сушили с использованием  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученную неочищенную смесь очищали при помощи колонки с силикагелем, в результате чего получали соединение 588-1 (180 мг, 79%) в виде бесцветного масла.

ЖХ/МС:  $m/z$  341,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Соединение 588 получали, следуя общей процедуре для соединений 582 и 583. ЖХ/МС:  $m/z$  607,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 387. Получение соединения 597



К перемешиваемой смеси 4-(3-гидроксициклобутокси)-3-метоксибензойной кислоты (70 мг, 0,168 ммоль) в ДМФ (1 мл) добавляли НАТУ (64 мг, 0,168 ммоль) и DIPEA (60 мкл, 0,336 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 5 мин. Добавляли раствор соединения 97-1 в ДМФ (0,5 мл) и перемешивали смесь при к.т. в течение 10 мин. Реакционную смесь нейтрализовали 10% водн. раствором  $\text{NaHCO}_3$  (1 мл). Смесь разбавляли дихлорметаном, после чего следовало выделение продукта в воде с дихлорметаном. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 597-2 (80 мг, 75%) в форме белого твердого вещества.

ЖХ/МС:  $m/z$  636,15  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

К перемешиваемой смеси соединения 597-2 (40 мг, 0,063 ммоль) в ДМЭ:  $\text{EtOH}:\text{H}_2\text{O}$  (1,5 мл:0,5 мл:0,2 мл, дезоксигенированном перед использованием) добавляли 4-фторфенилбороновую кислоту (9 мг, 0,063 ммоль),  $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (64 мг, 0,19 ммоль),  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (25 мг, 0,16 ммоль) и  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (7,5 мг, 0,01 ммоль). Перемешивали под действием микроволнового излучения при  $110^\circ\text{C}$  в течение 5 ч. Полученную неочищенную смесь разбавляли этилацетатом и водой. После этого осуществляли процедуру выделения продукта в водной среде с этилацетатом. Полученную неочищенную смесь очищали хроматографией на силикагеле, в результате чего получали соединения 597-3.

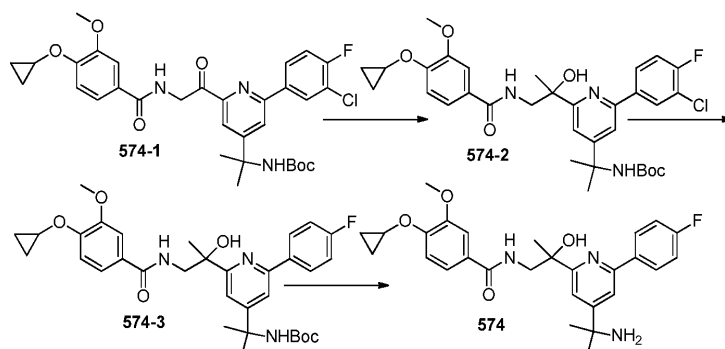
ЖХ/МС:  $m/z$  696,20  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

К перемешиваемой смеси соединения 597-3 в  $\text{MeOH}$  (5 мл) при к.т. Добавляли раствор  $\text{HCl}$  в диоксане (4N, 1 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин, а затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали путем ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 597 (30 мг, 70%) в форме белого твердого вещества.

ЖХ/МС:  $m/z$  592,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 388. Получение соединения 574





К перемешиваемой смеси соединения 574-1 (130 мг, 0,21 ммоль) в ТГФ (2 мл) при к.т. добавляли по каплям раствор  $\text{MeMgBr}$  в толуоле (0,91 мл, 1,27 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, а затем разбавляли этилацетатом. Реакционную смесь нейтрализовали насыщ. раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Разделяли слои и экстрагировали водный слой этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле, в результате чего получали смесь, которая включала соединение 574-2.

ЖХ/МС:  $m/z$  628,20  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

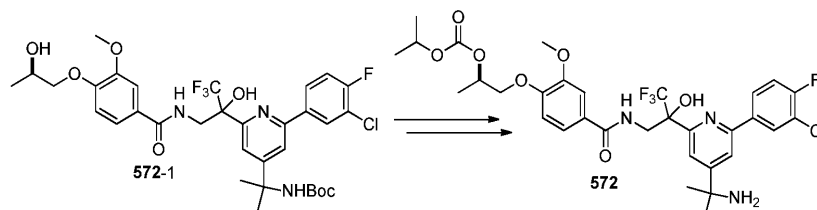
574-2 (40 мг) гидрировали на 10% Pd/C (35 мг) в смеси EtOAc:EtOH (5 мл каждого) в течение 2 ч. Катализатор удаляли фильтрацией, неочищенный продукт использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки.

ЖХ/МС:  $m/z$  594,25  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

К HCl в диоксане (5 мл, 4н.) добавляли соединение 574-3 (20 мг) и перемешивали смесь при к.т. в течение 3 ч. Смесь концентрировали и очищали неочищенный продукт препаративной ВЭЖХ с получением соединения 574.

ЖХ/МС:  $m/z$  494,20  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 389. Получение соединения 572



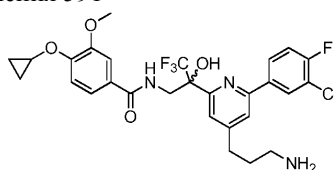
К перемешиваемой смеси соединения 572-1 (25 мг, 0,0357 ммоль) в пиридине (1 мл) добавляли раствор изопропилхлорформата (110 мкл, 0,101 ммоль) в толуоле. Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь разбавляли дихлорметаном и гасили реакцию насыщ. раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Разделяли слои и экстрагировали водный слой этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле, в результате чего получали соединение 572-2 в виде бесцветного масла.

ЖХ/МС:  $m/z$  786,25  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

К перемешиваемой смеси соединения 572-2 (22 мг, 0,032 ммоль) в AcCN (1 мл) при 0°C добавляли NaI (24 мг, 0,15 ммоль) и триметилсилилхлорид (25 мкл, 0,15 ммоль). Смесь перемешивали в течение мин, а затем нагревали до к.т. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали 10% водн. раствором  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ . Органические слои промывали соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Смесь концентрировали и очищали неочищенный продукт препаративной ВЭЖХ с получением соединения 572.

ЖХ/МС:  $m/z$  686,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 390. Получение соединения 591

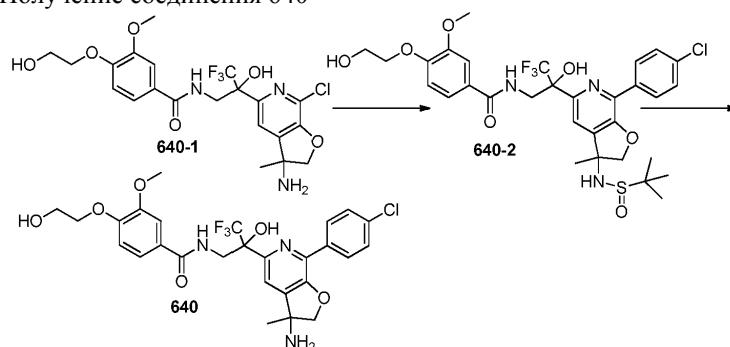


К перемешиваемой смеси соединения 544 (50 мг, 0,075 ммоль) в смеси HOAc: EtOAc (6 мл, 5:1) добавляли Pd/C (30 мг). Смесь помещали в атмосферу водорода под давлением в течение нескольких часов. Смесь фильтровали через пробку из целита и промывали пробку несколько раз этилацетатом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего полу-

чали соединение 544.

ЖХ/МС:  $m/z$  582,10  $[M+H]^+$ .

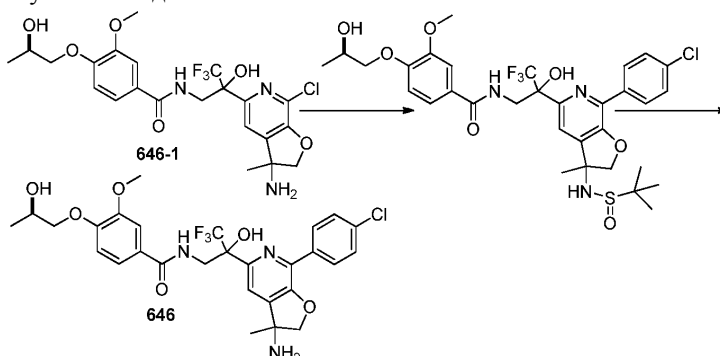
Пример 391. Получение соединения 640



Реакция сочетания по Сузуки соединения 640-1 (50 мг) с 4-хлорфенилбороновой кислотой с последующим гидролизом сульфинамида давала соединение 640 (20 мг) в форме белого твердого вещества.

ЖХ/МС:  $m/z$  582,15  $[M+H]^+$ .

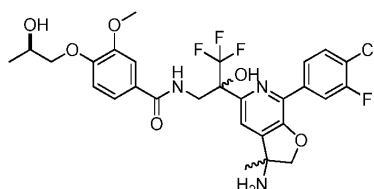
Пример 392. Получение соединения 646



Соединение 646 (белое твердое вещество, 11,6 мг) получали, следуя общей процедуре для 640 с использованием соединения 646-1 (25 мг).

ЖХ/МС:  $m/z$  596,10  $[M+H]^+$ .

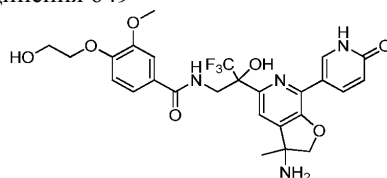
Пример 393. Получение соединения 666



Соединение 666 (белое твердое вещество, 6,7 мг) получали, следуя общей процедуре для соединения 640 с использованием соединения 646-1 (20 мг) и 4-хлор-3-фторфенилбороновой кислоты.

ЖХ/МС:  $m/z$  614,15  $[M+H]^+$ .

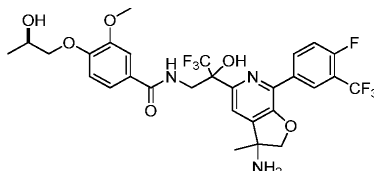
Пример 394. Получение соединения 649



Соединение 649 (белое твердое вещество, 19,6 мг) получали, следуя общей процедуре для соединения 640 с использованием соединения 640-1 (40 мг) и (6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)бороновой кислоты.

ЖХ/МС:  $m/z$  565,15  $[M+H]^+$ .

Пример 395. Получение соединения 665

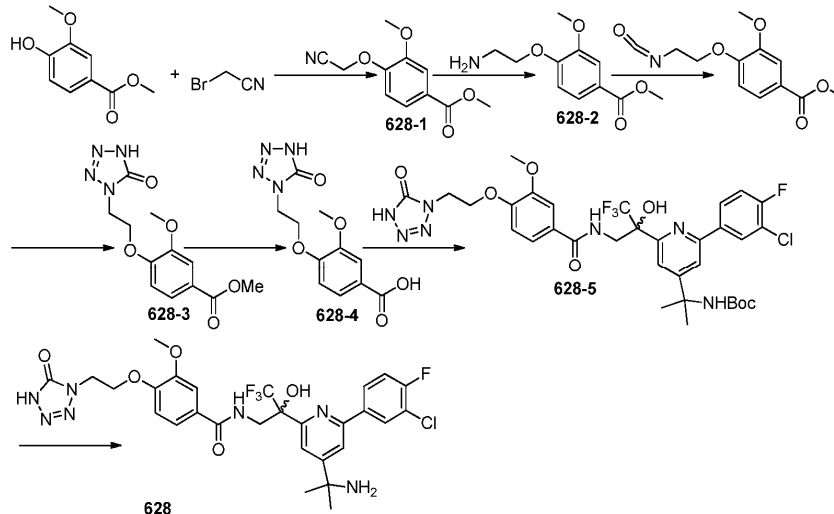


Соединение 649 (белое твердое вещество, 9,2 мг) получали, следуя общей процедуре для соедине-

ния 640 с использованием соединения 646-1 (35 мг) и (4-фтор-3-(трифторметил)фенил)бороновой кислоты.

ЖХ/МС:  $m/z$  648,15  $[M+H]^+$ .

Пример 396. Получение соединения 628



К перемешиваемой смеси метил-4-метоксибензоата (1 г, 5,49 ммоль) в ДМФ (5 мл) при к.т. добавляли  $K_2CO_3$  (1,14 г, 8,24 ммоль) и 2-бромацетонитрил (653 мг, 5,49 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч, а затем разбавляли этилацетатом и водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Органические слои сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле, в результате чего получали 628-1 в форме белого твердого вещества.

К перемешиваемой смеси соединения 628-1 (600 мг, 2,72 ммоль) в ТГФ (6 мл) добавляли по каплям раствор комплекса борана с DMS в ТГФ (0,26 мл, 2,72 ммоль) при к.т. Смесь медленно нагревали до  $60^\circ C$  в течение 1 ч. Смесь охлаждали до к.т. и разбавляли этилацетатом. Реакционную смесь нейтрализовали водн. раствором  $HCl$  (1н.). Смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин, а затем нейтрализовали насыщ. раствором  $NaHCO_3$ . Разделяли слои и экстрагировали водный слой этилацетатом. Органические слои сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле, в результате чего получали соединение 628-2 в форме белого твердого вещества.

ЖХ/МС:  $m/z$  226,1  $[M+H]^+$ .

К перемешиваемой смеси соединения 628-2 (40 мг, 0,177 ммоль) в ДХМ (0,6 мл) при  $0^\circ C$  добавляли дифосген (32 мг, 0,177 ммоль) и DIPEA (42 мкл, 0,27 ммоль). Смесь нагревали до к.т. в течение 20 мин, а затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в толуоле (0,5 мл) и добавляли азидотриметилсилан (0,14 мл) и 1 каплю  $BF_3$ . Добавляли  $OEt_2$ . Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. Неочищенную смесь охлаждали до к.т. и разбавляли дихлорметаном. Реакционную смесь нейтрализовали водой и экстрагировали дихлорметаном. Органические слои сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле, в результате чего получали соединение 628-3 в форме белого твердого вещества (18 мг, 36%, в 2 этапа).

Соединение 628-3 растворяли в растворе  $HCl$  в диоксане (1 мл), добавляли Водный раствор  $HCl$  (6н., 1 мл) и нагревали смесь при  $80^\circ C$  в течение ночи. Смесь охлаждали до к.т. и разбавляли этилацетатом. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Органические слои сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 628-4 в форме белого твердого вещества.

ЖХ/МС:  $m/z$  302,85  $[M+Na]^+$ .

К перемешиваемой смеси трет-бутил-(2-(2-(3-амино-1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-6-(3-хлор-4-фторфенил)пиридин-4-ил)пропан-2-ил)карбамата (8 мг, 0,0163 ммоль) и соединения 628-4 (полученного в предыдущем этапе) в ДХМ (0,3 мл) добавляли 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (6,2 мг, 0,032 ммоль),  $HOAt$  (4,5 мг, 0,033 ммоль) и триэтанолламин (20 мкл). Смесь перемешивали в течение 5 мин и нейтрализовали реакционную смесь 2 каплями раствора  $HCl$  (1н.). Органические слои переносят в другую колбу и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали целевой продукт в форме белого твердого вещества.

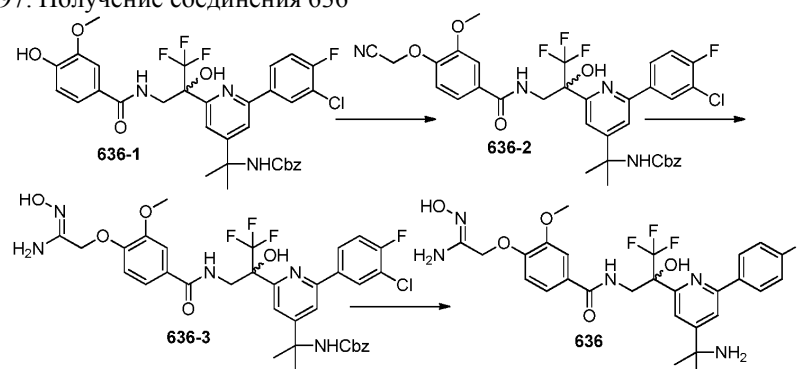
ЖХ/МС:  $m/z$  754,20  $[M+H]^+$ .

Соединение 628-5 растворяли в растворе  $HCl$  в диоксане (5 мл, 4н.). Смесь перемешивали при к.т.

до поглощения исходного материала. Неочищенную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 628 в форме белого твердого вещества (8,5 мг).

ЖХ/МС:  $m/z$  654,1  $[M+H]^+$ .

Пример 397. Получение соединения 636



К перемешиваемой смеси соединения 636-1 (130 мг, 0,192 ммоль) в ДМФ (1 мл) добавляли  $K_2CO_3$  (80 мг, 0,576 ммоль) и 2-бромацетонитрил (46 мг, 0,38 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. до поглощения исходного материала. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали солевым раствором. Водный слой экстрагировали этилацетатом, сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали при помощи колонки с силикагелем, в результате чего получали соединение 636-2 в виде бесцветного масла (40 мг).

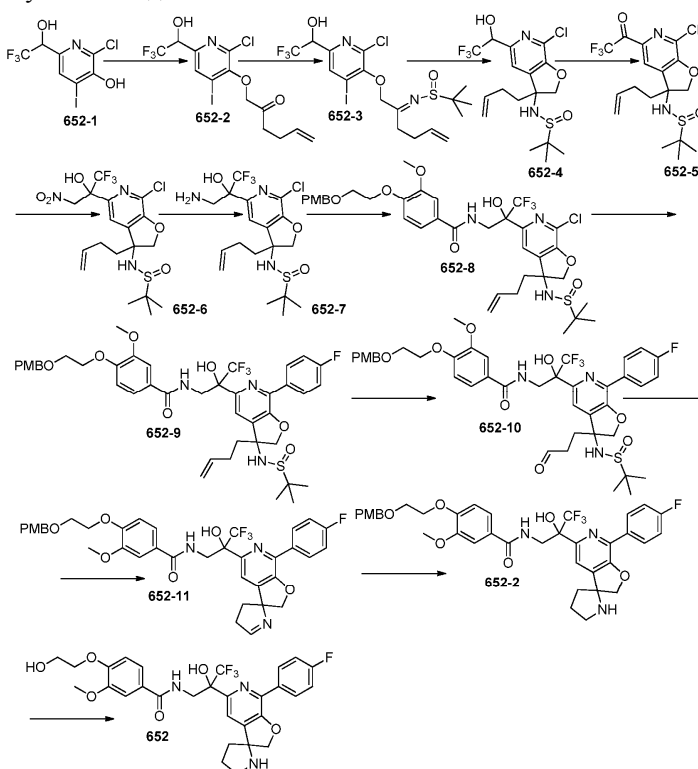
ЖХ/МС:  $m/z$  715,15  $[M+H]^+$ .

К перемешиваемой смеси соединения 636-2 (20 мг, 0,028 ммоль) в пиридине (0,3 мл) добавляли  $NH_2OH \cdot HCl$  (10 мг). Смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение нескольких часов. Смесь охлаждали до к.т., разбавляли толуолом и концентрировали при пониженном давлении. Этот процесс повторяли дважды. Неочищенный продукт очищали при помощи колонки с силикагелем, в результате чего получали соединение 636-3 в виде бесцветного масла (10 мг).

К перемешиваемой смеси соединения 636-3 (10 мг, 0,013 ммоль) в смеси  $EtOAc:HOAc:EtOH$  (5:1:1,7 мл) добавляли Pd/C (20 мг). Смесь помещали в атмосферу водорода под давлением в течение нескольких часов. Смесь фильтровали через пробку из целита и промывали пробу несколько раз этилацетатом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 636 (4,0 мг) в форме белого твердого вещества.

ЖХ/МС:  $m/z$  580,15  $[M+H]^+$ .

Пример 398. Получение соединения 652



К перемешиваемой смеси соединения 652-1 (750 мг, 2,12 ммоль) добавляли 1-хлоргекс-5-ен-2-он (390 мг, 2,33 ммоль) и карбонат калия (410 мг, 2,97 ммоль) в ацетоне (4,0 мл). Смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, остаток разделяли между водой и EtOAc.

Разделяли слои, органические слои сушили при помощи Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали при помощи колонки с силикагелем, в результате чего получали соединение 652-2 в форме белого твердого вещества (480 мг, 50%).

ЖХ/МС: m/z 449,90 [M+H]<sup>+</sup>.

Смесь соединения 652-2 (420 мг, 1,18 ммоль), 2-метилпропан-2-сульфинамида (157 мг, 1,31 ммоль) и этоксида титана (IV) (770 мкл, 2,6 ммоль) в ТГФ (7 мл) нагревали до 70°C (запечатанный сосуд, дегазированный и продутый N<sub>2</sub>). Смесь перемешивали 70°C в течение 3 ч. Смесь разбавляли этилацетатом и водой добавляли. Смесь перемешивали в течение 5 мин, а затем фильтровали через слой целита. Разделяли слои и экстрагировали водный слой этилацетатом. Объединенные органические слои сушили с использованием Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Неочищенное соединение 652-3 использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки.

ЖХ/МС: m/z 552,95 [M +H]<sup>+</sup>.

Н-бутиллитий (2,5 М раствор в гексане, 0,64 мл, 1,6 ммоль) добавляли к раствору этилмагния бромида (3,42 М в 2-Ме ТГФ, 0,24 мл, 0,8 ммоль) в ТГФ (2,5 мл), предварительно охлажденному до 0°C. Через 10 мин смесь охлаждали до -78°C. добавляли по каплям раствор соединения 652-3 (460 мг, 0,83 ммоль) в ТГФ (1 мл) и перемешивали смесь при -78°C в течение 15 мин. Реакционную смесь нейтрализовали метанолом (MeOH) и разбавляли этилацетатом. Органические слои промывали соевым раствором и экстрагировали водный слой этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография остатка давала соединение 652-4 в виде коричневатого масла.

ЖХ/МС: m/z 427,05 [M+H]<sup>+</sup>.

К перемешиваемой смеси соединения 652-4 (180 мг, 0,42 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли реагент Десс-Мартина (537 мг, 1,26 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. до поглощения исходного материала. Смесь разбавляли этилацетатом. Реакционную смесь нейтрализовали 5% NaHSO<sub>3</sub> и насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub>. Разделяли слои и экстрагировали водный слой этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали при помощи колонки с силикагелем, в результате чего получали соединение 652-5 в форме белого твердого вещества.

ЖХ/МС: m/z 443,1 [M+H+H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>.

К перемешиваемой смеси соединения 652-5 (135 мг, 0,305 ммоль) в нитрометане (0,5 мл) при к.т. добавляли триэтанолламин (63 мкл, 0,46 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин, а затем разбавляли дихлорметаном. Реакционную смесь нейтрализовали насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub>. Разделяли слои и экстрагировали водный слой дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали при помощи колонки с силикагелем, в результате чего получали соединение 652-6 в форме белого твердого вещества (140 мг, 94%).

ЖХ/МС: m/z 486,05 [M+H]<sup>+</sup>.

[1403] К перемешиваемой смеси соединения 652-6 (50 мг, 0,1 ммоль) в смеси EtOH: вода (10:1, 1,1 мл) добавляли Fe (28 мг, 0,5 ммоль) и NH<sub>4</sub>Cl (27 мг, 0,5 ммоль). Смесь нагревали при 80°C в течение 30 мин и затем охлаждали до к.т. Смесь разбавляли дихлорметаном (5 мл) и гасили реакцию раствором NaOH (2н., 1 мл). Разделяли слои и экстрагировали водный слой дихлорметаном (2×5 мл). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали при помощи колонки с силикагелем, в результате чего получали соединение 652-7 в форме белого твердого вещества.

ЖХ/МС: m/z 456,1 [M+H]<sup>+</sup>.

К перемешиваемой смеси 3-метокси-4-(2-((4-метоксибензил)окси)этокси)бензойной кислоты (14,5 мг, 0,044 ммоль) в ДМФ (0,2 мл) добавляли NATU (17 мг, 0,044 ммоль) и DIPEA (17 мкл, 0,088 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 5 мин. добавляли раствор 652-7 (20 мг, 0,044 ммоль) в ДМФ (0,1 мл) и перемешивали смесь при в течение 10 мин. Реакционную смесь нейтрализовали 10% водн. раствором NaHCO<sub>3</sub> (1 мл). Смесь разбавляли дихлорметаном, после чего следовало выделение продукта в воде с дихлорметаном. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 652-8 (6,5 мг, 19%) в форме белого твердого вещества.

ЖХ/МС: m/z 770,25 [M+H]<sup>+</sup>.

К перемешиваемой смеси соединения 652-8 (6,5 мг, 0,008 ммоль) в смеси ДМЭ:EtOH:H<sub>2</sub>O (1,0 мл:0,3 мл:0,1 мл, дезоксигенированной перед использованием) добавляли 4-фторфенилбороновую кислоту (9 мг, 0,063 ммоль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O (14,3 мг, 0,04 ммоль), KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (5,5 мг, 0,04 ммоль) и PdCl<sub>2</sub>(dppf) (6,0 мг, 0,008 ммоль). Перемешивали под действием микроволнового излучения при 110°C в течение 5 ч.

Неочищенный продукт концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле, в результате чего получали соединение 652-9.

ЖХ/МС:  $m/z$  830,2  $[M+H]^+$ .

К перемешиваемой смеси соединения 652-9 в смеси *t*-BuOH: H<sub>2</sub>O (3:1, 0,4 мл) добавляли K<sub>2</sub>OsO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O (1 мг). Смесь перемешивали в течение 2 ч и добавляли NaIO<sub>4</sub> (5 мг). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь загружали без дополнительной обработки в колонку с силикагелем, в результате чего получали соединение 652-10.

ЖХ/МС:  $m/z$  832,3  $[M+H]^+$ .

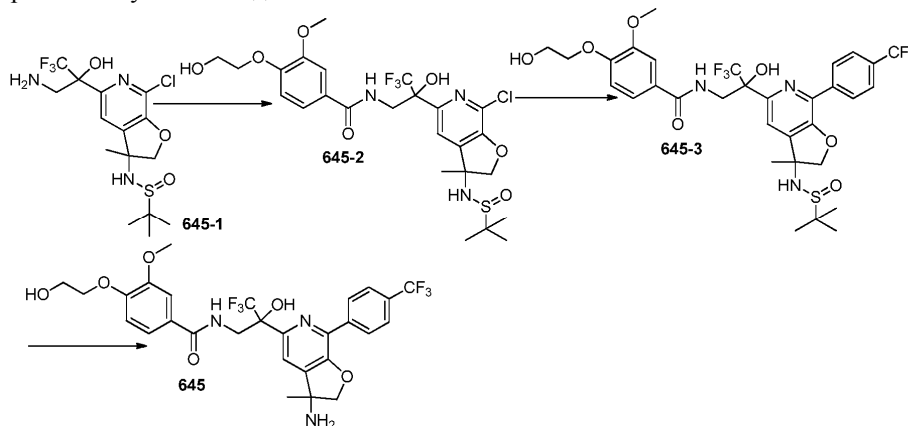
К перемешиваемой смеси соединения 652-10 в MeOH (1,0 мл) добавляли раствор HCl в диоксане (0,2 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин при к.т. и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение 652-11 использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки.

Соединение 652-11 растворяли в MeOH (0,5 мл), добавляли NaBH<sub>4</sub> (1,6 мг). Смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин, а затем разбавляли этилацетатом. Реакционную смесь нейтрализовали насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub>. Разделяли слои и экстрагировали водный слой этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение 652-12 использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки.

К перемешиваемой смеси соединения 652-12 в ДХМ (1,0 мл) добавляли ТФУК (0,1 мл). Смесь перемешивали при к.т. до поглощения исходного материала. Смесь разбавляли дихлорметаном и гасили реакцию холодным насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub>. Разделяли слои и экстрагировали водный слой этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 652 в форме белого твердого вещества (1,0 мг).

ЖХ/МС:  $m/z$  592,20  $[M+H]^+$ .

Пример 399. Получение соединения 645

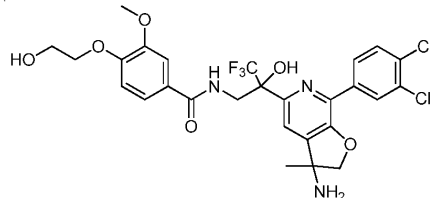


Соединение 645-2 получали, следуя общей процедуре для соединения 635-2. ЖХ/МС:  $m/z$  610,10  $[M+H]^+$ .

Соединение 645-3 получали, следуя общей процедуре для соединения 635-3. ЖХ/МС:  $m/z$  720,20  $[M+H]^+$ .

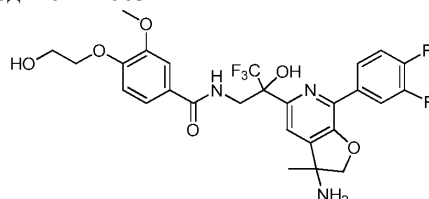
Соединение 645 (15,7 мг) получали, следуя общей процедуре для соединения 635 с использованием соединения 645-3 (45 мг, 0,063 ммоль). ЖХ/МС:  $m/z$  616,15  $[M+H]^+$ .

Пример 400. Получение соединения 662



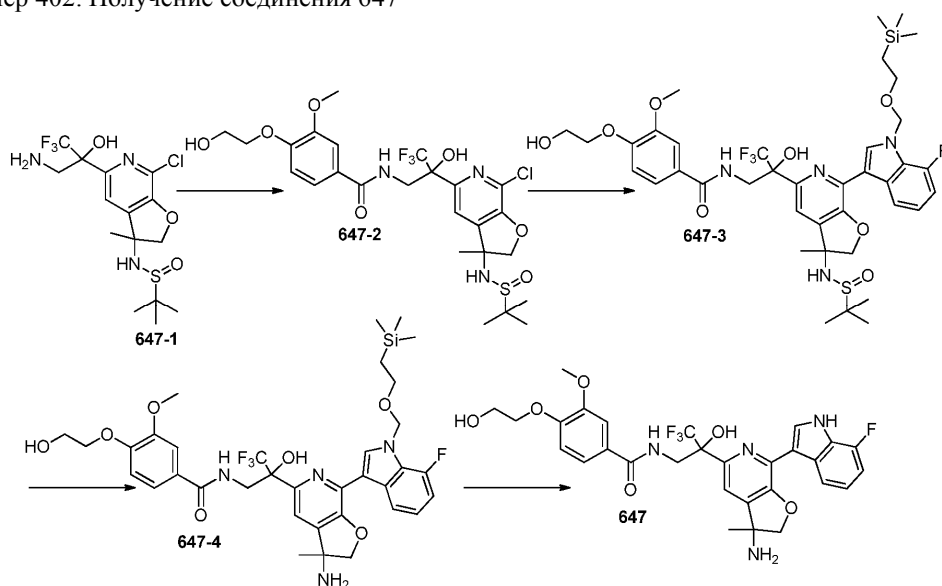
Соединение 662 (5,7 мг) получали, следуя общей процедуре для соединения 645. ЖХ/МС:  $m/z$  616,10  $[M+H]^+$ .

Пример 401. Получение соединения 663



Соединение 663 (11,4 мг) получали, следуя общей процедуре для соединения 645. ЖХ/МС:  $m/z$  584,15  $[M+H]^+$ .

Пример 402. Получение соединения 647

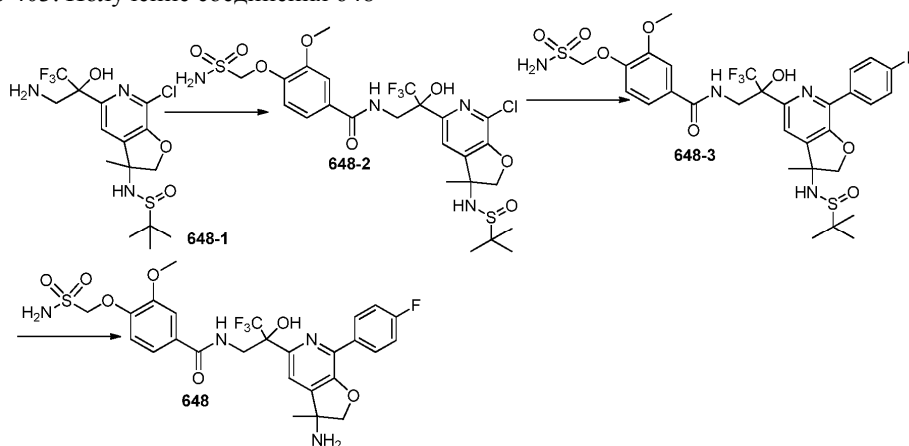


Соединение 647-3 получали, следуя общей процедуре для соединения 635-3. ЖХ/МС:  $m/z$  839,25  $[M+H]^+$ .

Соединение 647-4 получали, следуя общей процедуре для соединения 635. 647-4 (51 мг, 0,084 ммоль) обрабатывали тетрабутиламмония фторидом (ТВАФ) (1 М в ТГФ, 0,1 мл, 0,1 моль) в ТГФ (2 мл) при 70°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали и очищали неочищенный продукт хроматографией на силикагеле ( $CH_2Cl_2:MeOH:NH_3$ ) с получением соединения 647 (10 мг, 19%).

ЖХ/МС:  $m/z$  605,15  $[M+H]^+$ .

Пример 403. Получение соединения 648

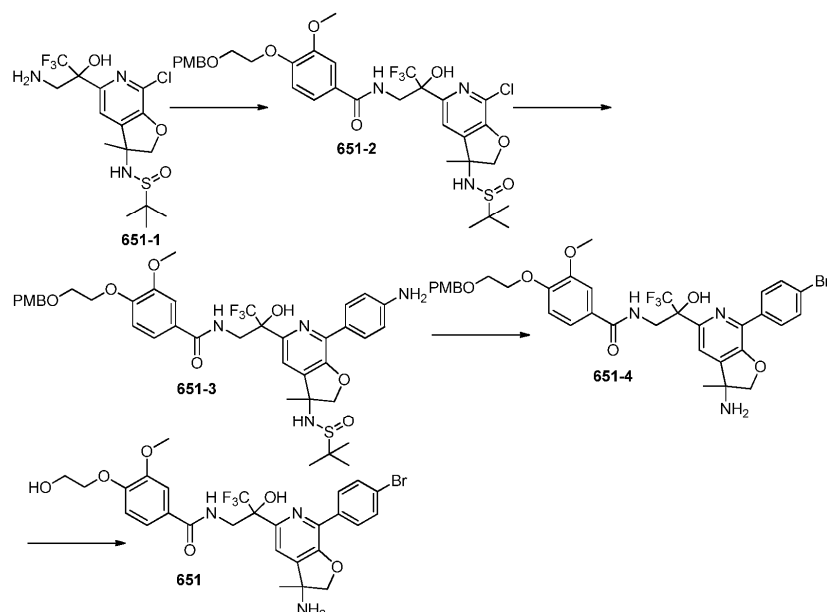


Соединение 648-2 получали, следуя общей процедуре для соединения 637-4. ЖХ/МС:  $m/z$  629,05  $[M+H]^+$ .

Соединение 648-3 получали, следуя общей процедуре для соединения 635-3. ЖХ/МС:  $m/z$  719,15  $[M+H]^+$ .

Соединение 648 (13,5 мг) получали, следуя общей процедуре для соединения 635 с использованием соединения 648-3 (27 мг, 0,038 ммоль). ЖХ/МС:  $m/z$  615,15  $[M+H]^+$ .

Пример 404. Получение соединения 651



Соединение 651-2 получали, следуя общей процедуре для соединения 637-2. ЖХ/МС:  $m/z$  730,20  $[M+H]^+$ .

651-3 получали, следуя общей процедуре для соединения 637-3. ЖХ/МС:  $m/z$  787,30  $[M+H]^+$ .

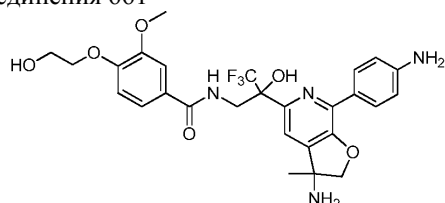
Раствор соединения 651-3 (15 мг, 0,019 ммоль) в  $CH_3CN$  (0,5 мл) добавляли по каплям к раствору изопентилнитрита (4 мкл, 0,029 ммоль) и бромида меди (3 мг, 0,023 ммоль) в  $CH_3CN$  (1 мл) при  $65^\circ C$ . Смесь перемешивали при  $65^\circ C$  в течение 1 ч, а затем охлаждали до  $0^\circ C$ . Реакционную смесь нейтрализовали путем добавления 1н.  $HCl$ . Водный слой подщелачивали бикарбонатом натрия и экстрагировали этилацетатом. Продукт использовали без дальнейшей очистки с получением соединения 651-4.

ЖХ/МС:  $m/z$  748,15  $[M+H]^+$ .

Трифторуксусную кислоту (0,1 мл) добавляли к раствору соединения 651-4 в  $CH_2Cl_2$  (0,9 мл) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 5 мин. Смесь охлаждали до  $0^\circ C$ . Реакционную смесь нейтрализовали бикарбонатом и экстрагировали этилацетатом. Продукт очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 651 (4,0 мг).

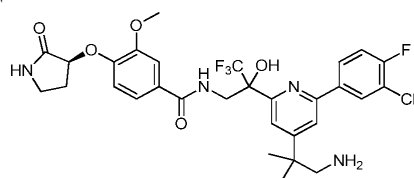
ЖХ/МС:  $m/z$  628,05  $[M+H]^+$ .

Пример 405. Получение соединения 661



Соединение 661 получали, следуя общей процедуре для соединения 651. ЖХ/МС:  $m/z$  563,15  $[M+H]^+$ .

Пример 406. Получение соединения 493

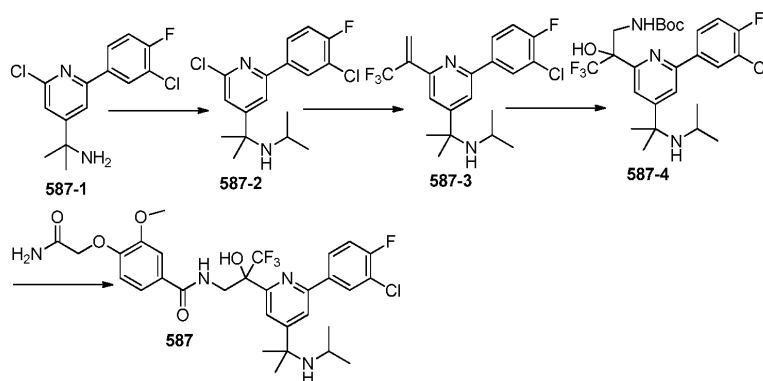


Соединение 493 получали, следуя общей процедуре для соединения 397 с использованием (S)-3-метокси-4-((2-оксопирролидин-3-ил)окси) бензойной кислоты.

ЖХ/МС:  $m/z$  640,15  $[M+H]^+$ .

Пример 407. Получение соединения 587



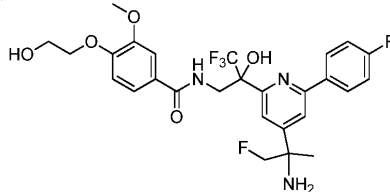


К перемешиваемой смеси соединения 587-1 (200 мг, 0,67 ммоль) в ДХЭ (1 мл) при к.т. добавляли ацетон (78 мг, 1,33 ммоль), НОАс (10 мг) и Na(OAc)<sub>3</sub>ВН (280 мг). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь разбавляли дихлорметаном и гасили реакцию холодным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Водный слой экстрагировали дихлорметаном, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали при помощи колонки с силикагелем, в результате чего получали соединение 587-1 (180 мг, 79%) в виде бесцветного масла.

ЖХ/МС: m/z 341,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединение 587 (35 мг) получали в 4 этапа из 587-2 (180 мг). ЖХ/МС: m/z 641,15 [M+H]<sup>+</sup>.

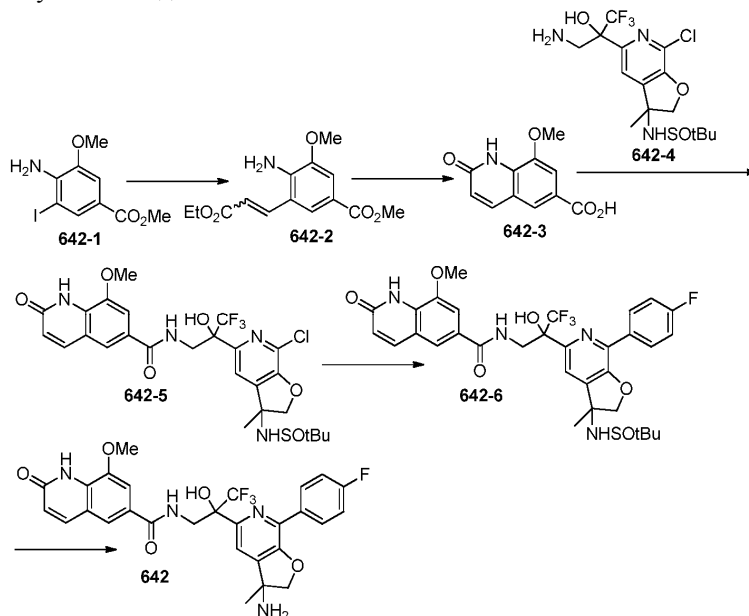
Пример 408. Получение соединения 664



Соединение 664 представляет собой единственный диастереомер 626, и его получали путем хирального разделения 626 в системе сверхкритической жидкостной хроматографии.

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (+): m/z 570,15 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 409. Получение соединения 642



К перемешиваемой смеси соединения 642-1 (540 мг, 1,76 ммоль) в ДМФ (5 мл, дезоксигенированного перед применением) добавляли Pd(OAc)<sub>2</sub> (119 мг, 0,17 ммоль), PPh<sub>3</sub> (102 мг, 0,387 ммоль), триэтиламин (0,3 мл, 2,11 ммоль) и этилакрилат (0,42 мл, 3,87 ммоль). Смесь перемешивали при 85°C в течение ночи. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали солевым раствором. Разделяли слои и экстрагировали водный слой этилацетатом. Органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле, в результате чего получали соединение 642-2 в виде желтого твердого вещества (410 мг, 83%).

ЖХ/МС: m/z 280,05 [M+H]<sup>+</sup>.

К перемешиваемой смеси соединения 642-2 в растворе HCl в диоксане (3 мл) добавляли концентри-

рованную HCl (1 мл). Смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Неочищенный продукт охлаждали до к.т. и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали соединение 642-3 в виде коричневого твердого вещества. Твердое вещество растворяли в толуоле и концентрировали при пониженном давлении (2×). Неочищенное соединение 642-3 использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки.

ЖХ/МС: m/z 220,0 [M+H]<sup>+</sup>.

К перемешиваемой смеси соединения 642-3 (63 мг, 0,144 ммоль) в ДМФ (0,5 мл) добавляли 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимид (33 мг, 0,173 ммоль), HOAt (23 мг, 0,173 ммоль) и триэтанолламин (41 мкл, 0,088 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 5 мин. Добавляли раствор соединения 642-4 (60 мг, 0,144 ммоль) в ДМФ (0,5 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин. Реакционную смесь нейтрализовали 10% водн. раствором NaHCO<sub>3</sub> (1 мл). Смесь разбавляли дихлорметаном, после чего следовало выделение продукта в воде с дихлорметаном. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 642-5 (20 мг) в форме белого твердого вещества.

ЖХ/МС: m/z 617,1 [M+H]<sup>+</sup>.

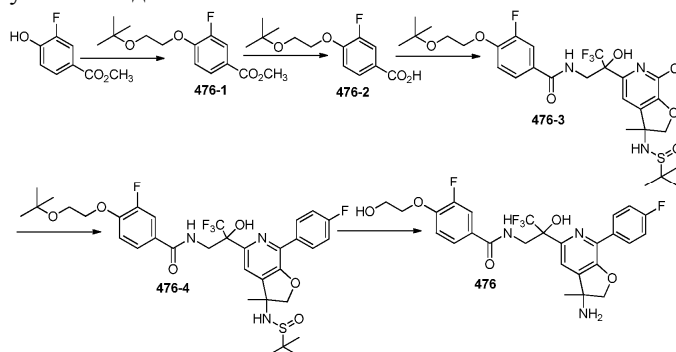
К перемешиваемой смеси соединения 642-5 (20 мг, 0,032 ммоль) в смеси ДМЭ:EtOH:H<sub>2</sub>O (1,0 мл:0,3 мл:0,1 мл, дезоксигенированной перед использованием) добавляли 4-фторфенилбороновую кислоту (9 мг, 0,063 ммоль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O (43 мг, 0,128 ммоль), KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (17,4 мг, 0,128 ммоль) и PdCl<sub>2</sub>(dppf) (20 мг). Перемешивали под действием микроволнового излучения при 110°C в течение 5 ч. Неочищенный продукт концентрировали при пониженном давлении, а затем очищали хроматографией на силикагеле, в результате чего получали соединение 642-6 в виде коричневатого масла.

ЖХ/МС: m/z 677,15 [M+H]<sup>+</sup>.

К перемешиваемой смеси соединения 642-6 в MeOH (1 мл) при к.т. добавляли раствор HCl в диоксане (0,2 мл, 4н.). Смесь перемешивали при к.т. в течение 5 мин, а затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 642 (8,5 мг) в форме белого твердого вещества.

ЖХ/МС: m/z 573,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 410. Получение соединения 476



Диизопропилазидкарбоксилат (0,29 мл, 1,5 ммоль) добавляли к раствору метил-3-фтор-4-гидроксибензоата (0,21 г, 1,2 ммоль, моно-трет-бутилового эфира этилгликоля (0,32 мл, 2,5 ммоль) и связанного с полимером трифенилфосфина (1,1 г, 1,9 ммоль) в ТГФ (5 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смолу удаляли фильтрацией, а смесь концентрировали. Продукт очищали колоночной хроматографией (гексан: этилацетат) с получением 476-1 (0,34 г, 98%).

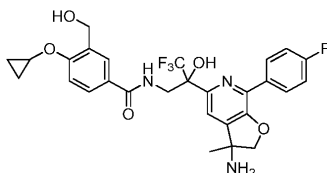
NaOH (2н., 3 мл) добавляли к раствору соединения 476-1 (0,34 г, 1,2 ммоль) в MeOH (10 мл) и нагревали смесь с обратным холодильником в течение 1,5 ч. Смесь подкисляли 1н. HCl и экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты промывали солевым раствором, сушили и концентрировали, в результате чего получали соединение 476-2 (0,29 г, 91%).

Соединение 476-3 получали, следуя общей процедуре для соединения 635-2 с использованием соединения 476-2. 476-4 получали, следуя общей процедуре для соединения 635-3 с использованием соединения 476-3.

HCl (4н. в диоксане, 1 мл) добавляли к раствору соединения 476-4 (32 мг, 0,049 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 мл) и перемешивали смесь при к.т. в течение 5 ч. Смесь концентрировали и очищали неочищенный продукт методом ВЭЖХ, в результате чего получали 476.

ЖХ/МС: m/z 555,05 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 411. Получение соединения 481



Соединение 481 (8,7 мг) получали, следуя общей процедуре для 645. ЖХ/МС:  $m/z$  562,15  $[M+H]^+$ .  
Пример 412.

Приведенные ниже соединения были получены в соответствии с одним или более способами, описанными в настоящем тексте.

№	Структура	МС
472		н/о
484		568,0 $[M+H]^+$
492		567,0 $[M+H]^+$
668		579,2 $[M+H]^+$

669		610,1 [M+Na] <sup>+</sup>
670		563 [M+H] <sup>+</sup>
671		563,0 [M+H] <sup>+</sup>
672		578,0 [M+H] <sup>+</sup>
673		617,1 [M+H] <sup>+</sup>
674		591,1 [M+H] <sup>+</sup>

675		614,0 [M+Na] <sup>+</sup>
676		570,1 [M+H] <sup>+</sup>
677		н/о
678		н/о
679		н/о
680		н/о
681		н/о
682		н/о

Пример А. Тест на активность в отношении РСВ.

Тесты на снижение цитопатического эффекта (CPE) осуществляли, как описано у Sidwell и Huffman с соавт., *Appl. Microbiol.* (1971), 22(5):797-801 с незначительными модификациями. Клетки HEp-2 (ATCC # CCL-23) высевали при плотности 1,500 клеток/30 мкл на лунку в 384-луночные клеточные планшеты (Corning # 3701) за день перед проведением теста. Соединения добавляли в 384-луночные клеточные планшеты с помощью системы Labcyte POD 810 Plate Assembler. Каждое из исследуемых соединений вносили в двух повторах в 384-клеточный планшет до достижения конечных концентраций, начиная со 100 или 1 мкМ с использованием 1/3 последовательных разведений для 9 точек. Быстро размораживали штамм Long респираторного синцитиального вируса (PCV) (ATCC # VR-26) путем помещения в водяную баню при 37°C. Помещали на лед до момента использования. Вирусы разбавляли до концентрации

100 TCID<sub>50</sub>/30 мкл питательной средой и 30 мкл разбавленного РСВ добавляли в соответствующие лунки 384-луночных клеточных планшетов. В каждом планшете оставляли 16 лунок в качестве неинфицированных, необработанных контролей (CC) и в девять лунок в планшете добавляли только вирус в качестве контроля репликации вируса (VC). Конечная концентрация ДМСО во всех лунках составляла 1%. Планшеты инкубировали при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> в течение 5 суток.

Через 5 суток инкубации изучали СРЕ клеток во всех лунках. Контроли клеток (CC) должны быть естественными и не должны содержать слияния клеток. Клетки в лунках с вирусным контролем (VC) должны демонстрировать признаки вирусной цитопатологии (гигантские образования клеток, синцитий). 6 мкл реагента из набора-8 для подсчета клеток (ССК-8, Dojindo Molecular Technologies Inc., СК04-20) добавляли в каждую лунку, что позволило провести колориметрический тест по определению количества выживших клеток посредством детектирования активности дегидрогеназы. После инкубации в течение 3-4 ч измеряли оптическое поглощение в каждой лунке с помощью спектрофотометрического планшетного ридера при 450 нм с использованием 630 нм фильтра как описано в уровне техники в соответствии с инструкциями производителя. 50% эффективную концентрацию (EC<sub>50</sub>) рассчитывали с использованием регрессионного анализа на основании среднего значения оптической плотности при каждой концентрации соединения.

Соединения формулы (I) в этом тесте проявляют активность против РСВ, как это показано в табл. А и В. Табл. А включает соединения со значением EC<sub>50</sub> менее 1 мкМ. Табл. В включает соединения со значением EC<sub>50</sub>, равным или большим 1 мкМ и меньшим 50 мкМ. Другие протестированные соединения, описанные в настоящем документе, имели значение EC<sub>50</sub>, равное или большее 50 мкМ.

Таблица А

Соединение	Соединение	Соединение	Соединение	Соединение	Соединение
101	122a	167	198	214	232
115	123	176	199	217	234
116	124	181	200	218	235
116b	125	182	202	219	237
117	126	184	204	220	238
117b	127	185	205	221	239
118	130	189	208	222	240
118b	135	191	209	223	241
119	140	192	210	224	243
120	142	193	211	226	244
120b	143	194	212	227	245
122	166	195	213	228	246

## 038819

248	322	385	459	517	570
249	323	387	460	518	571
250	324	388	461	519	574
255	325	391	462	520	575
256	326	392	464	521	577
257	327	394	465	525	579
258	328	396	466	526	580
259	330	400	467	527	583
260	331	403	469	528	586
261	333	405	470	529	587
262	334	406	473	530	590
263	335	409	474	531	591
267	336	411	475	532	592
270	338	413	476	533	593
272	339	414	479	534	594
273	340	415	482	535	595
274	342	418	483	536	596
281	343	419	485	537	597
282	344	421	486	538	598
283	345	423	487	539	599
284	346	424	488	540	604d
285	347	425	489	541	605a
287	348	426	490	542	605b
289	349	428	491	543	605d
292	353	429	494	545	610
294	356	431	495	546	611
296	357	433	496	547	612
297	358	434	497	548	614
298	359	435	498	550	615
299	360	436	498d	551	619
303	361	442	499	552	620
304	362	443	500	553	621
305	364	444	501	554	623b
308	365	445	502	556	624b
309	366	447	503	557	626
310	368	448	504	558	627
312	369	449	505	559	628
314	370	451	507	560	629
315	371	452	508	562	630
317	372	453	510	563	631
318	373	454	514	565	632
320	383	455	515	568	633b
321	384	456	516	569	634
635	642	645	653	662	665
638	643	646	654	663	666
640	644	650	656	664	667

Таблица В

Соединение	Соединение	Соединение	Соединение	Соединение	Соединение
100	129	196	187	407	604b
102	131	206	190	410	604a
104	132	207	197	416	605c
106	133	215	236	417	607
107	134	216	268	432	608
108	137	229	276	437	609
109	145	233	277	438	623a
111	148	251	278	440	624a
112	149	252	279	450	633a
113	150	253	280	463	637
114	161	254	286	471	639
116a	165	264	290	477	655
117a	174	265	302	478	673
118a	175	266	313	484	
120a	177	275	337	492	
121	178	283	368	549	
122b	179	186	404	561	

Пример В. Определение цитотоксичности.

Для определения цитотоксичности соединений параллельно каждое из соединений вносили в двух повторах в 384-луночный клеточный планшет в конечных концентрациях, начиная с 100 мкМ с использованием 1/2 последовательных разведений для 7 точек без добавления вируса. Клетки инкубировали при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> в течение 5 суток. Добавляли 6 мкл ССК-8 в каждую лунку и инкубировали в инкубаторе с CO<sub>2</sub> при 37°C в течение 3-4 ч. Планшеты считывали, в результате чего получали значения оптических плотностей, которые использовали для расчета 50% цитотоксической концентрации (CC<sub>50</sub>).

Соединения формулы (I) не являются цитотоксическими, как это показано в табл. С и D. Табл. С включает соединения со значениями CC<sub>50</sub>, большими 100 мкМ. Табл. D включает соединения со значением CC<sub>50</sub>, которое равно или меньше 100 мкМ и больше 10 мкМ. Другие исследованные соединения, описанные в настоящем документе, имели значение CC<sub>50</sub> менее 10 мкМ.

Таблица С

Соединение	Соединение	Соединение	Соединение	Соединение	Соединение
108	183	234	370	474	624a
109	187	236	373	484	624b
116a	189	244	387	492	625
117b	190	245	403	561	627
120	191	247	404	562	628
120b	192	248	405	580	634
121	194	287	406	604a	643
123	195	291	408	604b	653
135	196	292	419	608	655
150	199	294	420	611	670
175	205	302	421	612	671
176	206	303	427	613	672
177	209	304	439	615	673
178	213	331	441	616	674
179	220	335	446	620	675
180	228	345	447	621	
181	229	353	451	623a	
182	233	358	470	623b	



Таблица D

Соединение	Соединение	Соединение	Соединение	Соединение
100	116	124	142	185
101	116b	125	143	186
102	117	126	145	193
104	117a	127	148	197
106	118	129	149	200
107	118a	130	161	202
110	118b	131	163	204
111	119	132	165	207
112	120a	133	166	208
113	122	134	167	210
114	122a	137	174	211
115	122b	140	184	212
214	277	349	433	489
215	278	356	434	490
216	279	357	435	491
217	283	359	436	495
218	285	360	437	496
219	286	361	438	498
221	288	362	440	498d
222	289	364	442	500
223	290	365	443	501
224	293	366	444	502
226	295	368	445	503
227	296	369	448	504
232	297	371	449	507
235	298	372	450	510
237	299	383	452	514
238	305	384	453	515
239	308	385	454	516
240	309	386	455	517
241	310	388	456	518
242	312	391	457	525
243	313	392	458	526
246	315	396	459	527
249	317	400	460	528
250	318	407	461	529
251	320	409	462	530
252	321	410	463	531
253	322	411	464	532
254	326	412	465	533
255	327	413	466	534
256	328	414	467	535
257	330	415	468	536
258	333	416	469	537
259	334	417	471	538
260	336	418	473	539
261	337	422	475	540
262	338	423	476	541
263	339	424	477	542
264	340	425	479	543
265	342	426	482	545
266	343	428	483	546
267	344	429	485	547
268	346	430	486	548
269	347	431	487	549
270	348	432	488	550

551	571	596	617	642
552	574	597	619	644
553	575	598	626	645
554	577	599	629	646
556	578	604c	630	650
557	579	605a	631	654
558	583	605b	632	656
559	586	605c	633a	662
560	587	605d	633b	663
563	590	606	635	664
565	592	607	637	665
568	593	609	638	666
569	594	610	639	
570	595	614	640	

Пример Е. Тест на ингибирование полимеразы РСВ.

Стандартные тесты в отношении полимеразы РСВ проводили в присутствии 10 нМ рекомбинантного комплекса РСВ в реакционном буфере, содержащем Трис-НСl рН 7,5, 6 мМ MgCl<sub>2</sub>, и другие добавки и субстраты, включая РНК-олигонуклеотиды и радиоактивно-меченые нуклеотиды. Стандартные реакционные смеси инкубировали в 96-луночных планшетах в течение 2 ч при 30°C в присутствии повышающейся концентрации ингибитора. Реакцию останавливали добавлением 90 мкл 0,1 М ЭДТА и переносили продукты реакции в 96-луночный планшет для чтения. После отмывки планшета детектировали радиоактивно-меченые РНК-продукты в соответствии со стандартными процедурами с использованием сцинтилляционного счетчика Trilux Topcount. Концентрацию соединения, при которой скорость реакции, катализируемой ферментом, снижалась на 50% (IC<sub>50</sub>), рассчитывали посредством сглаживания кривой нелинейной регрессии (сигмоидальная). Значения IC<sub>50</sub> получали в виде среднего значения нескольких независимых экспериментов, указанные значения приведены в табл. Е и F.

Табл. Е включает соединения со значением IC<sub>50</sub><1 мкМ. Табл. F включает соединения со значением IC<sub>50</sub><10 мкМ. Таблица G включает соединения со значением IC<sub>50</sub><100 мкМ.

Таблица Е

Соединение	Соединение	Соединение	Соединение	Соединение
101	198	249	305	348
115	199	250	306	349
116	200	251	307	353
116b	202	252	308	354
117	204	254	309	355
117b	205	255	310	356
118	207	256	311	357
118b	208	257	312	358
119	209	258	314	359
120	210	259	315	360
120b	211	260	316	361
122	212	261	317	362
122a	213	262	318	364
123	214	263	319	365
125	215	264	320	366
126	217	266	321	367
127	218	267	322	369
128	219	270	323	370
130	221	271	324	371
140	220	272	325	372
141	222	273	326	373
142	223	274	327	375
143	224	275	328	376
147	225	276	329	378
166	226	278	330	379
167	227	279	331	380
176	228	280	332	383
179	232	281	333	384
181	233	282	334	385
182	234	283	335	386
183	235	284	336	387
184	236	285	337	388
185	237	287	338	389
189	238	289	339	390
190	239	292	340	391
191	240	297	341	392
192	241	298	342	393
193	243	299	343	394
194	244	301	344	395
195	245	302	345	396
196	246	303	346	397
197	248	304	347	398

## 038819

399	466	518	565	618
400	467	519	567	619
402	469	520	568	620
403	470	521	569	621
405	473	522	570	622
406	474	523	571	623b
409	475	524	573	624b
411	476	525	574	625
413	479	526	575	626
415	481	527	576	627
418	482	528	577	628
419	483	529	578	629
421	485	530	579	630
423	486	531	580	631
424	487	532	581	632
425	488	533	582	633a
428	489	534	583	633b
431	491	535	584	634
432	493	536	585	635
434	494	537	586	636
435	495	538	588	637
436	496	539	589	638
437	497	540	590	639
440	498	541	591	640
442	498c	542	593	641
443	498d	543	594	642
444	499	545	595	643
445	500	546	596	644
447	501	547	598	645
448	501	548	599	646
449	502	549	600	647
451	503	550	601	648
452	504	551	602	650
453	505	552	603	651
454	506	553	604d	652
455	507	554	605a	653
456	508	555	605c	654
459	509	556	605d	655
460	510	557	610	656
461	511	558	611	657
462	514	559	612	658
463	515	560	614	662
464	516	562	615	663
465	517	563	617	664
665	667	669		
666	668	676		

Таблица F

Соединение	Соединение	Соединение	Соединение	Соединение
109	174	296	478	604с
114	175	300	480	607
120a	177	313	484	608
122b	187	350	490	609
124	188	352	492	613
145	203	363	498b	616
146	216	377	512	623a
148	247	404	513	624a
149	253	416	561	659
150	265	417	564	660
151	268	426	572	672
153	277	438	592	673
154	286	450	597	
165	290	471	604a	
168	294	477	604b	

Таблица G

Соединение	Соединение	Соединение	Соединение	Соединение
116a	161	230	407	427
117a	178	242	408	430
118a	180	295	412	439
135	186	368	420	441
144	201	382	422	446

## Пример F. Тест на РСВ.

Лицензию на использование субгеномного репликона РСВ 395 в клетках HeLa и APC126 получили от Arath (Бруклин, Нью-Йорк), при этом исходно указанный репликон был получен Др. Mark Meeples из Центра вакцин и иммунитета Исследовательского института Национального детского госпиталя в г. Колумбус, Огайо. Для получения субгеномного репликона РСВ из полноразмерной рекомбинантной антигеномной кДНК РСВ, кодирующей GFP (rg), удаляли три гена, кодирующие гликопротеины SH, G и F. На их место встраивали ген, кодирующий бластицидин-S-деаминазу (bsd). За несколько стадий указанный репликон РСВ вводили в клетки HeLa (395 Hela) или клетки ВНК s (APC126). Как клетки 395 HeLa, так и клетки APC126, выращивали в среде Игла, модифицированной по способу Дульбекко, (ДМЭМ), содержащей 4500 мг/л D-глюкозы, L-глутамина и 110 мг/л пирувата натрия (Invitrogen, кат. № 11995-040). Затем в среду добавляли 10% (об./об.) фетальную бычью сыворотку (FBS) (Mediatech, кат. №35-010-CV), 1% (об./об.) пенициллин/стрептомицин (Mediatech, кат. № 30-002-CI) и 10 мкг/мл бластицидина (BSD) (Invivogen, кат. код ant-BI-1). Клетки поддерживали при 37°C в атмосфере 5% CO<sub>2</sub> с влажностью.

Определение 50% ингибирующей концентрации (EC<sub>50</sub>), 90% ингибирующей концентрации (EC<sub>90</sub>) и 50% цитотоксической концентрации (CC<sub>50</sub>) в клетках с репликоном РСВ осуществляли с использованием следующей методики. В первый день наносили 5000 клеток с репликоном РСВ в каждую лунку 96-луночного планшета. На следующий день исследуемые соединения растворяли в 100% ДМСО с получением 100X конечной тестовой концентрации. Готовили серийные разведения каждого соединения (1:3) в 9 различных концентрациях. Соединения в 100% ДМСО разбавляли до 10% (об./об.) ДМСО путем разведения 1:10 средой для выращивания клеток. Образцы 10 мкл соединений, разбавленных до 10% (об./об.) ДМСО средой для выращивания клеток, использовали для обработки клеток с репликоном РСВ в 96-луночных планшетах. Конечная концентрация ДМСО составляла 1% (об./об.). Клетки инкубировали с соединениями в течение 7 суток (для клеток 395 Hela) или 3 суток (для клеток APC126) при 37°C в атмосфере 5% CO<sub>2</sub>. В каждом тесте присутствовал положительный контроль, описанный выше в тесте репликона РСВ.

Тест-систему с люцефиразой Renilla (Promega, кат. № E2820) использовали для измерения активности против репликона РСВ. Планшеты для анализа обрабатывали, как описано выше. Данные люминесценции регистрировали с использованием многоканального счетчика Victor3V, Perkin Elmer. Концентрацию EC<sub>50</sub>, концентрацию соединения, необходимую для снижения количества РНК репликона РСВ на 50% по отношению к контрольному значению в необработанных клетках, рассчитывали из графика процентного снижения значения оптической плотности (OD) в зависимости от концентраций соединения с использованием прогнозирующей функции Microsoft Excel.

Тест на пролиферацию клеток 395 HeLa или APC126 (Promega; люминесцентный тест на жизнеспособность клеток CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay, кат. № G7572) использовали для оценки жизнеспособности клеток. Люминесцентный тест на жизнеспособность клеток CellTiter-Glo® представляет собой гомогенный метод определения количества живых клеток в культуре, основанный на количественной оценке присутствующего АТФ, который предоставляет данные о присутствии метаболически

активных клеток. Тестируемые планшеты подготавливали, как описано выше для теста с репликоном. Реагент CellTiter-Glo (100 мкл) добавляли в каждую лунку и инкубировали при комнатной температуре в течение 8 мин. Данные люминесценции записывали с использованием многоканального счетчика Victor3V, Perkin Elmer. Концентрацию  $CC_{50}$ , т.е. концентрацию соединения, необходимую для снижения количества жизнеспособных клеток на 50% по отношению к контрольному значению в необработанных клетках, рассчитывали из графика процентного снижения значения люминесценции в зависимости от концентраций соединения с использованием прогнозирующей функции Microsoft Excel.

Табл. Н включает соединения со значениями  $EC_{50}$  меньшими 1 мкМ. Табл. I включает соединения со значениями  $EC_{50}$ , которые равны или больше 1 мкМ и меньше 50 мкМ. Другие протестированные соединения, описанные в настоящем описании, имели значения  $EC_{50}$  50 мкМ или более.

Таблица Н

Соединение	Соединение	Соединение	Соединение	Соединение
106	120b	143	195	223
115	122	147	198	224
116	122a	166	200	226
116b	123	176	202	228
117	124	184	204	232
117b	125	189	205	237
118	126	191	208	239
118b	130	192	209	240
119	140	193	211	241
120	141	194	218	243

244	330	389	466	531
245	331	390	467	532
246	333	391	470	533
248	334	392	483	534
249	335	393	485	535
250	336	394	486	536
255	338	395	487	538
260	339	396	488	539
271	341	397	489	540
272	342	398	490	542
273	343	400	491	543
275	344	403	493	545
281	345	405	494	546
282	346	406	496	547
283	347	409	497	548
284	348	411	498	550
289	349	413	498d	551
292	354	415	499	552
298	355	418	500	554
302	356	419	501	555
303	357	421	502	556
304	358	423	503	558
306	359	424	504	560
307	360	425	505	561
308	361	428	506	562
309	362	431	507	563
310	363	434	508	564
311	364	436	509	567
312	365	437	510	569
314	366	442	511	571
315	369	443	514	572
316	370	444	515	574
317	371	445	516	575
318	372	447	519	576
319	373	448	520	577
320	376	449	521	578
321	379	452	523	579
322	380	453	524	580
323	383	454	525	581
324	384	455	526	583
325	385	456	527	584
326	386	459	528	585
327	387	460	529	586
328	388	462	530	588
589	604d	626	641	659
590	605d	627	642	663
594	611	630	643	664
595	612	633b	644	665
596	614	634	645	667
598	615	635	646	672
600	621	636	647	675
601	622	637	650	
602	623b	638	651	
603	624b	640	653	

Таблица I

Соединение	Соединение	Соединение	Соединение
127	168	332	438
128	220	375	461
163	313	378	

Пример E. Исследования комбинирования соединений.

PCB с репортером Renilla.

PCB, экспрессирующий люциферазу Renilla (A2-RL-line19F), был получен от Др. Martin Moore из Университета Эмори, Атланта, Джорджия, США. Вирусная кинетика in vitro A2-RL-line19F является

сходной с кинетикой РСВ дикого типа (см. Notard, A.L., Virology (2012), 434(1):129-136).

Клетки-реципиенты Нер-2 были приобретены в АТСС (кат. № CCL-23) и эти клетки выращивали в среде ДМЭМ/Ham's F-12 50/50 1×, содержащей L-глутамин и 15 мМ НЕРЕС (Mediatech, кат. № 10-092-СМ). Затем в среду добавляли 5% (об./об.) ФБС (Mediatech, кат. № 35-010-CV) и 1% (об./об.) пенициллин/стрептомицин (Mediatech, кат. № 30-002-СI). Клетки Нер-2 поддерживали при 37°C в атмосфере 5% CO<sub>2</sub> с влажностью.

Обработка соединениями и дозирование вируса.

Для определения эффекта комбинации соединений согласно настоящему изобретению осуществляли следующую процедуру. В первый день вносили 20000 клеток Нер-2 на лунку в 96-луночный планшет. На следующий день тестируемые соединения растворяли в 100% ДМСО (для химических соединений) или 1×PBS (для биологических образцов) для получения 200× необходимой конечной концентрации. Затем наносили последовательные разведения (1:3) соединения (А) или его фармацевтически приемлемой соли в 9 различных концентрациях по горизонтали в 96-луночном планшете, а последовательные разведения (1:3) соединения (В) или его фармацевтически приемлемой соли в 7 различных концентрациях по горизонтали в 96-луночном планшете. Серийно разведенные 200× исследуемые образцы затем разводили 1:10 в среде для выращивания клеток для получения 20 исследуемых образцов. Аликвоты объемом 5 мкл указанных 20 исследуемых образцов добавляли в шахматном порядке к клеткам в 90 мкл соответствующей среды. Также выделяли место для титрования каждого соединения по отдельности в качестве референсных контролей. Через 12 ч предварительной инкубации исследуемых образцов, А2-RL-line19F с MOI, равным 0,5, добавляли в планшет и продолжали инкубировать в течение 2 дней при 37°C в атмосфере 5% CO<sub>2</sub>.

Определение активности против РСВ.

Для измерения активности против репликона РСВ использовали тест-систему с люциферазой Renilla (Promega, кат. № E2820). Планшеты для анализа подготавливали, как описано выше. Значения люминесценции регистрировали с использованием многоканального счетчика Victor3V, Perkin Elmer.

Тест на жизнеспособность клеток.

Для измерения жизнеспособности клеток использовали люминесцентный тест на жизнеспособность клеток (CellTiter-Glo, кат. № G7572, Promega). Люминесцентный тест на жизнеспособность клеток CellTiter-Glo® представляет собой гомогенный метод определения жизнеспособных клеток в культуре на основе количественной оценки присутствия АТФ, который предоставляет данные о присутствии метаболически активных клеток. Тестируемые планшеты подготавливали так же, как и в тесте против РСВ, за исключением того, что в тесте на жизнеспособность клеток к клеткам не добавляли вирус. Аликвоты 100 мкл реагента CellTiter-Glo добавляли в каждую лунку и инкубировали при комнатной температуре в течение 8 мин. Данные люминесценции записывали с использованием многоканального счетчика Victor3V, Perkin Elmer.

Анализ данных.

Каждый эксперимент проводили пять раз (N=5) как для определения активности против РСВ, так и для определения жизнеспособности клеток. Полученные значения среднего процентного ингибирования репликона и активности против РСВ анализировали с использованием модели для анализа взаимодействия двух соединений, анализа изоболограмм и/или модели Причарда.

Анализ изоболограмм.

Эффекты комбинации соединений оценивали с помощью модели аддитивности Лоу, в которой экспериментальные данные анализировали с использованием CalcuSyn (Biosoft, Фергюссон, Миссури) - компьютерной программы, основанной на методе Chou и Talalay. Рассчитывали значение комбинационного индекса (CI) и изоболограмму для каждой экспериментальной комбинации. Значения CI < 1, и > 1 указывают на синергизм, аддитивный эффект и антагонизм, соответственно. В случае синергизма CI < 0,1 означает очень сильный синергизм; CI 0,1-0,3 означает сильный синергизм; CI 0,3-0,7 означает синергизм и CI 0,7-0,85 означает умеренный синергизм. Анализ изоболограмм, которые графическим образом представляют аддитивные, синергические и антагонистические эффекты соединений, также использовали для моделирования взаимодействия противовирусных активностей. В этом графическом изображении значение эффективной концентрации (EC) для одного соединения наносят на одной оси, а соответствующее значение EC для второго соединения наносят на другую ось; линия, соединяющая эти две точки, означает количества каждого соединения в комбинации, которые требуются для достижения эквивалентного значения EC, при условии, что их эффекты аддитивны.

Модель Причарда (MacSynergy II).

Компьютерное обеспечение MacSynergy II было любезно предоставлено Др. М. Prichard (Университет Мичигана). Эта программа позволяет проводить трехмерное изучение взаимодействий соединений для всех значений данных, полученных при комбинации в шахматном порядке двух ингибиторов в модели независимости Блисса. Доверительные интервалы определяли на основании данных в дубликатах. Если указанные 95% доверительные интервалы (CL) не перекрывают теоретическую аддитивную поверхность, взаимодействие между этими двумя соединениями значительно отличается от аддитивного. Об-



ласти синергизма или антагонизма, которые могут быть определены и отображены в графическом виде в трех измерениях, представляют собой относительное значение синергизма или антагонизма в процентах при двух концентрациях соединений. Области синергизма и антагонизма основаны на модели независимости Блисса, в которой предполагается, что оба соединения действуют независимо на различные мишени. Набор рассчитанных выраженных в долях ответов  $faAB$  в модели независимости Блисса рассчитывается как  $faAB = faA + faB - faA \times faB$  с  $faA$  и  $faB$ , представляющими собой доли возможных ответов, например % ингибирования, соединений согласно настоящему изобретению А и В в количествах  $dA$  и  $dB$  соответственно и описывает % ингибирования комбинацией соединений согласно настоящему изобретению А и В в количестве  $(dA + dB)$ . Если  $faAB > faA + faB - faA \times faB$ , значит, имеет место синергизм по Блиссу; если  $faAB < faA + faB - faA \times faB$ , значит, имеет место антагонизм по Блиссу. Области 95% синергизма/антагонизма представляют собой суммирование различий между наблюдаемым ингибированием и указанным 95% доверительным интервалом при прогнозировании  $faAB$  в условиях модели независимости Блисса. Для анализа данных использовали компьютерное обеспечение MacSynergy II.

Описание областей в MacSynergy II:  $< 25 \text{ мкМ}^2\%$  = аддитивность;  $25-50 \text{ мкМ}^2\%$  = слабый синергизм;  $50-100 \text{ мкМ}^2\%$  = существенный синергизм и  $> 100 \text{ мкМ}^2\%$  = сильный синергизм. Для комбинации 574 и BMS-433771 (ингибитор белка слияния) область синергизма составляла  $24,9 \text{ мкМ}^2\%$  (аддитивность/слабый синергизм).

Пример F. Анализ бляшкообразования вируса парагриппа-3 (PIV-3).

Клетки MA-104 выращивали в 24-луночном планшете до 90% конfluenceности в присутствии минимальной питательной среды (MEM), содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки и антибиотика (C-EMEM). Затем клетки дважды промывали неполной минимальной питательной средой (NC-EMEM). Тестируемые образцы растворяли в ДМСО в концентрации для хранения 10 мМ.

Затем аликвоту 0,5 мл тестируемого образца в различных концентрациях вносили в лунку в трех повторах и инкубировали 60 мин при  $37^\circ\text{C}$  с 5%  $\text{CO}_2$  для диффузии тестируемого образца в клетки MA-104. После указанного инкубационного периода, образец PIV типа 3 человека размораживали и разбавляли средой NC-EMEM до достижения концентрации вируса  $10^4$  БОЕ/мл. Затем аликвоту 0,1 мл вносили во все лунки, за исключением лунок с отрицательным контролем и лунок с контролем токсичности тестируемых образцов. После инфицирования планшеты инкубировали в течение 72 ч при  $37^\circ\text{C}$  при 5%  $\text{CO}_2$ . После инкубации планшеты исследовали под микроскопом для оценки цитотоксичности. Супернатанты отбирали для подсчета количества вируса с использованием стандартного теста бляшкообразования с использованием клеток MA-104 в качестве индикатора.

Для проведения теста бляшкообразования клетки MA-104 выращивали до конfluenceности в 24-луночных планшетах. Клетки промывали бессывороточной средой перед инокуляцией лунок в двух повторах серийными 10-кратными разведениями образца супернатанта. Через 1 ч инкубации при  $37^\circ\text{C}$  образцы отсасывали и в каждую лунку добавляли 1,0 мл покрывной среды с метилцеллюлозой. Через 6 суток выращивания клетки фиксировали и окрашивали 0,06% кристаллическим фиолетовым в 1% глутаральдегиде и подсчитывали вирусные бляшки. Данные анализировали с помощью программного обеспечения Prism с определением  $EC_{50}$ , означающей концентрацию соединения, которая вызывает снижение вирусной нагрузки на 50% по отношению к контрольному значению вирусной нагрузки (VC).

Пример G. Тест на TCID<sub>50</sub> метапневмовируса (hMPV) человека.

Клетки LLC-MK2 выращивали в 24-луночных планшетах до 90% конfluenceности в присутствии минимальной питательной среды (MEM) содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки и антибиотика (C-EMEM). Затем клетки дважды промывали неполной минимальной питательной средой (NC-EMEM). Тестируемые образцы растворяли в ДМСО в концентрации для хранения 10 мМ.

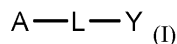
Затем аликвоты 0,5 мл тестируемого образца в различных концентрациях вносили в лунку в трех повторах и инкубировали 60 мин при  $37^\circ\text{C}$  с 5%  $\text{CO}_2$  для диффузии тестируемого образца в клетки LLC-MK2. После указанного инкубационного периода, образец метапневмовируса человека размораживали и разбавляли средой NC-EMEM до достижения концентрации вируса  $10^4$  БОЕ/мл. Затем аликвоту 0,1 мл вносили во все лунки, за исключением лунок с отрицательным контролем и лунок с контролем токсичности тестируемых образцов. После инфицирования планшеты инкубировали в течение 72 ч при  $37^\circ\text{C}$  при 5%  $\text{CO}_2$ . После инкубации планшеты исследовали под микроскопом для оценки цитотоксичности. Супернатанты отбирали для подсчета количества вируса с использованием стандартного теста TCID<sub>50</sub> бляшкообразования с использованием клеток LLC-MK2 в качестве индикатора. Данные анализировали с помощью программного обеспечения Prism с определением  $EC_{50}$ , означающей концентрацию соединения, которая вызывает снижение вирусной нагрузки на 50% по отношению к контрольному значению вирусной нагрузки (VC).

Помимо всего прочего, хотя все вышеизложенное было описано в деталях посредством иллюстраций и примеров для целей ясности и лучшего понимания, специалист в данной области техники понимает, что могут быть произведено множество различных модификаций, которые не выходят за рамки настоящего описания. Поэтому следует ясно понимать, что варианты, описанные в настоящем документе, приведены исключительно в иллюстративных целях и не ограничивают рамки настоящего изобретения,

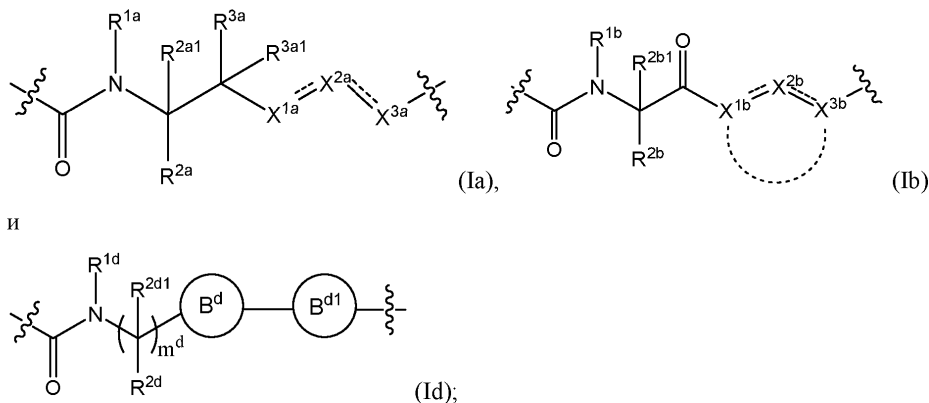
но также включают в себя все модификации и альтернативы, соответствующие объему и сущности настоящего изобретения.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее следующую структуру:



где L выбран из группы, состоящей из:



A выбран из группы, состоящей из:

(1) C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-арила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C<sub>1-6</sub>алкилом, необязательно замещенным одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидрокси, -O(C<sub>1-6</sub>алкила), 4-14-членного гетероарила и 3-18-членного гетероциклила, -O(C<sub>1-6</sub>алкилом), необязательно замещенным 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси; галогена; циано; амино; -C(=O)(C<sub>1-6</sub>алкила); -C(=O)OH; -C(=O)O(C<sub>1-6</sub>алкила); -C(=O)NH<sub>2</sub>; -C(=O)NH(C<sub>1-6</sub>алкила); -OC(=O)(C<sub>1-6</sub>алкила), необязательно замещенным галогеном; -S(=O)<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>алкила, -C(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>алкила); -OC(=O)O(C<sub>1-6</sub>алкила); -C(=NOH)NH<sub>2</sub> и -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -O(C<sub>3-10</sub>циклоалкилом), необязательно замещенным 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, C<sub>1-6</sub>алкила и галоген(C<sub>1-6</sub>алкила), -O(3-18-членным гетероциклилом), необязательно замещенным C<sub>1-6</sub>алкилом, -O(C<sub>3-10</sub>циклоалкил(C<sub>1-6</sub>алкилом)), необязательно замещенным гидрокси, -O(3-18-членным гетероциклил (C<sub>1-6</sub>алкилом), -O(4-14-членным гетероарил (C<sub>1-6</sub>алкилом)), необязательно замещенным одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из -OH и -C<sub>1-6</sub>алкила, 4-14-членным гетероарилом, необязательно замещенным C<sub>1-6</sub>алкилом, 3-18-членным гетероциклилом, -NH-C(=O)(C<sub>1-6</sub>алкилом) и -NH-S(=O)<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>алкилом;

(2) 4-14-членного гетероарила, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, циано, C<sub>1-6</sub>алкила, -O(C<sub>1-6</sub>алкила) и -C(=O)NH<sub>2</sub>; и

(3) 5-18-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из -O(C<sub>1-6</sub>алкила), -C<sub>1-6</sub>алкила и галогена;

Y выбран из группы, состоящей из:

(1) C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-арила, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, амино, циано, C<sub>1-6</sub>алкилом, необязательно замещенным гидрокси, галоген(C<sub>1-6</sub>алкилом), -C(=O)NH<sub>2</sub> и -C(=O)OH;

(2) 4-14-членного гетероарила, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C<sub>1-6</sub>алкилом, -O(C<sub>1-6</sub>алкилом) и галоген(C<sub>1-6</sub>алкилом); и

(3) 3-18-членного гетероциклила, необязательно замещенного галогеном;

каждый R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup> и R<sup>1d</sup> представляет собой водород;

R<sup>2a</sup> и R<sup>2a1</sup>, каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из водорода и незамещенного C<sub>1-4</sub>алкила;

каждый из R<sup>2b</sup> и R<sup>2b1</sup> представляет собой водород;

каждый R<sup>2d</sup> и R<sup>2d1</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>6-14</sub>арил(C<sub>1-6</sub>алкила), 3-18-членного гетероциклил(C<sub>1-6</sub>алкила), C<sub>1-6</sub>алкокси-C<sub>1-6</sub>алкила, амино-C<sub>1-6</sub>алкила, гидрокси-C<sub>1-6</sub>алкила и гидрокси;

----- между X<sup>1a</sup> и X<sup>2a</sup> представляет собой одинарную или двойную связь между X<sup>1a</sup> и X<sup>2a</sup>,

----- между X<sup>2a</sup> и X<sup>3a</sup> представляет собой одинарную или двойную связь между X<sup>2a</sup> и X<sup>3a</sup>;

при условии, что одна из ----- представляет собой двойную связь и одна из ----- представляет собой одинарную связь;

X<sup>1a</sup>, X<sup>2a</sup> и X<sup>3a</sup>, каждый независимо, представляют собой C или N и путем объединения X<sup>1a</sup> и X<sup>3a</sup> образуют кольцо или систему колец, выбранные из 6-членного гетероарила, 9-10-членного гетероарила и

3-18-членного гетероцикла, где 6-членный гетероарил, 9-10-членный гетероарил и 3-18-членный гетероцикл необязательно замещены

1 или 2 заместителями, выбранными из галогена, гидрокси, amino,

C<sub>1-8</sub>алкилом, необязательно замещенным 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена; гидрокси; -O(C<sub>1-6</sub>алкила); amino; -NH(C<sub>1-6</sub>алкила), необязательно замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидрокси, amino, -O(C<sub>1-6</sub>алкила), -C(=O)OH и -C(=O)O(C<sub>1-6</sub>алкила); -NH(C<sub>3-10</sub>циклоалкила); -NH(3-18-членного гетероцикла); -C(=O)O(C<sub>1-6</sub>алкила); C(=O)NH<sub>2</sub>; -NH[галоген(C<sub>1-6</sub>алкила)]; -NH-C(=O)(C<sub>1-6</sub>алкила), необязательно замещенного amino; -NH-C(=O)NH(C<sub>1-6</sub>алкила); -NH-C(=O)O(C<sub>1-6</sub>алкила); -NH-C(=O)-[C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-арил(C<sub>1-6</sub>алкила)]; -NH-S(=O)<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>алкила; -NH-C(=O)NH<sub>2</sub>; -NH-C(=NH)(C<sub>1-6</sub>алкила) и -N(C<sub>1-6</sub>алкила)<sub>2</sub>,

галоген(C<sub>1-8</sub>алкилом), необязательно замещенным amino,

C<sub>2-8</sub>алкенилом,

C<sub>3-10</sub>циклоалкилом, необязательно замещенным 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, amino, C<sub>1-6</sub>алкила и -NH-C(=O)(C<sub>1-6</sub>алкила),

3-18-членным гетероциклом, необязательно замещенным 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, amino, C<sub>1-6</sub>алкила и C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-арил(C<sub>1-6</sub>алкила),

-O(C<sub>1-8</sub>алкилом), необязательно замещенным одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из amino и -N(C<sub>1-6</sub>алкила)<sub>2</sub>,

-C(=O)NH<sub>2</sub>, -NH-S(=O)C<sub>1-6</sub>алкилом и

-NH(C<sub>1-6</sub>алкилом), необязательно замещенным amino,

при условии, что валентности X<sup>1a</sup>, X<sup>2a</sup> и X<sup>3a</sup> могут быть в каждом случае независимо насыщены заместителем, выбранным из водорода и незамещенного C<sub>1-4</sub>алкила;

R<sup>3a</sup> выбран из группы, состоящей из водорода; гидрокси; галогена; amino, C<sub>2-4</sub>алкенила; C<sub>2-4</sub>алкинила; C<sub>3-6</sub>циклоалкила; -O(C<sub>1-4</sub>алкила); -OC(=O)(C<sub>1-6</sub>алкила); 4-14-членного гетероарила, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub>-алкилом; 3-18-членного гетероцикла; CHF<sub>2</sub> и CF<sub>3</sub>;

R<sup>3a1</sup> выбран из группы, состоящей из водорода; гидрокси; галогена; amino; C<sub>1-4</sub>алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из гидрокси, галогена, 3-18-членного гетероцикла, 4-14-членного гетероарила, amino, -NH(C<sub>1-6</sub>алкила), -NH(C<sub>3-10</sub>циклоалкила), -NH-C(=O)(C<sub>1-6</sub>алкила) и -N(C<sub>1-6</sub>алкила)<sub>2</sub>, необязательно замещенным 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из amino и -C(=O)OH; C<sub>2-4</sub>алкенила; C<sub>2-4</sub>алкинила, необязательно замещенного C<sub>1-4</sub>алкилом; C<sub>3-6</sub>циклоалкила; -O(C<sub>1-4</sub>алкила); -O(C=O)(C<sub>1-6</sub>алкила); 4-14-членного гетероарила, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub>алкилом; 3-18-членного гетероцикла; CHF<sub>2</sub> и CF<sub>3</sub>,

при условии, что R<sup>3a</sup> и R<sup>3a1</sup> не могут оба быть водородом; или R<sup>3a</sup> и R<sup>3a1</sup> вместе образуют =N-OR<sup>a</sup>; или R<sup>3a</sup> и R<sup>3a1</sup> вместе с атомом, к которому они присоединены, могут быть объединены с образованием незамещенного 4-членного кольца, незамещенного 5-членного кольца или незамещенного 6-членного кольца;

X<sup>1b</sup>, X<sup>2b</sup> и X<sup>3b</sup>, каждый независимо, представляют собой C или N и образуют бициклическое кольцо, выбранное из 9-членного бициклического гетероарила, 10-членного бициклического гетероарила, 9-членного бициклического гетероцикла и 10-членного бициклического гетероцикла путем объединения X<sup>1b</sup> и X<sup>3b</sup> друг с другом, где каждый 9-членный бициклический гетероарил, 10-членный бициклический гетероарил, 9-членный бициклический гетероцикл и 10-членный бициклический гетероцикл независимо необязательно замещен гидрокси или C<sub>1-8</sub>алкилом,

причем ----- между X<sup>1b</sup> и X<sup>2b</sup> представляет собой одинарную или двойную связь между X<sup>1b</sup> и X<sup>2b</sup>;

----- между X<sup>2b</sup> и X<sup>3b</sup> представляет собой одинарную или двойную связь между X<sup>2b</sup> и X<sup>3b</sup>; и при условии, что по меньшей мере один из X<sup>1b</sup>, X<sup>2b</sup> и X<sup>3b</sup> содержит атом азота и обе ----- не могут быть двойными связями;

при условии, что валентности X<sup>1b</sup>, X<sup>2b</sup> и X<sup>3b</sup> могут быть в каждом случае независимо насыщены заместителем, выбранным из водорода и C<sub>1-4</sub>алкила;

R<sup>a</sup> представляет собой водород или незамещенный C<sub>1-4</sub>алкил;

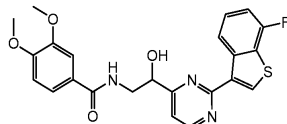
m<sup>d</sup> представляет собой 0;

кольцо B<sup>d</sup> представляет собой циклопент-1,2-диол, необязательно замещенный гидрокси; и

кольцо B<sup>d1</sup> представляет собой пиридинил, необязательно замещенный -O(C<sub>1-4</sub>алкилом);

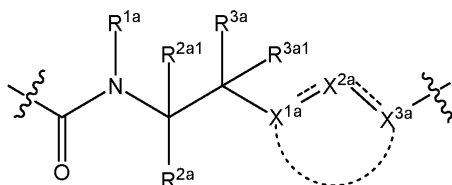
где каждый гетероарил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы и каждый гетероцикл содержит от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы; и

при условии, что указанное соединение не является



2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что L представляет собой формулу (Ia).

3. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что L представляет собой формулу (Ia1)



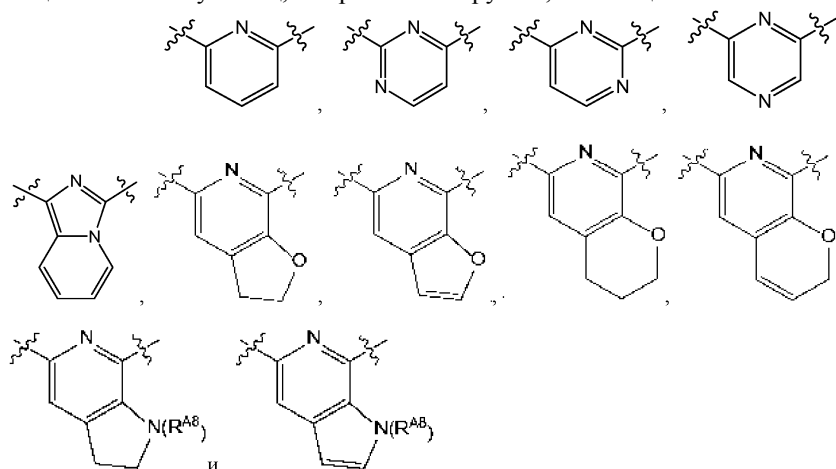
4. Соединение по п.3 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $X^{1a}$ ,  $X^{2a}$  и  $X^{3a}$  образуют кольцо или систему колец, которые представляют собой моноциклический 6-членный гетероарил, бициклический 9-10-членный гетероарил, моноциклический 6-членный гетероцикл или 9-10-членный бициклический гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, amino,  $C_{1-8}$ алкилом, необязательно замещенным 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена; гидрокси;  $C_{1-6}$ алкокси; amino;  $-NH(C_{1-6}$ алкила), необязательно замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидрокси, amino,  $C_{1-6}$ алкокси,  $-C(=O)OH$  и  $-C(=O)O(C_{1-6}$ алкила);  $-NH(C_{3-10}$ циклоалкила);  $-NH(3-18$ -членного гетероцикла);  $-C(=O)O(C_{1-6}$ алкила);  $-C(=O)NH_2$ ;  $-NH[галоген(C_{1-6}$ алкила)];

$-NH-C(=O)(C_{1-6}$ алкила), необязательно замещенным amino;

$-NH-C(=O)NH(C_{1-6}$ алкила);  $-NH-C(=O)O(C_{1-6}$ алкилом);  $-NH-C(=O)O-[C_6-C_{14}$ -арил( $C_{1-6}$ алкила)];

$-NH-S(=O)_2C_{1-6}$ алкила,  $-NH-C(=O)NH_2$ ;  $-NH-C(=NH)(C_{1-6}$ алкила) и  $-N(C_{1-6}$ алкил) $_2$ , галоген( $C_{1-8}$ алкила), необязательно замещенного amino,  $C_{2-8}$ алкенила,  $C_{3-10}$ циклоалкила, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, amino,  $C_{1-6}$ алкила и  $-NH-C(=O)(C_{1-6}$ алкила), 3-18-членного гетероцикла, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, amino,  $C_{1-6}$ алкила и  $C_6-C_{14}$ -арил( $C_{1-6}$ алкила),  $-O(C_{1-8}$ алкила), необязательно замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из amino и  $-N(C_{1-6}$ алкила) $_2$ ,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-NH-S(=O)C_{1-6}$ алкила и  $-NH(C_{1-6}$ алкила), необязательно замещенного amino.

5. Соединение по п.3 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $X^{1a}$ ,  $X^{2a}$  и  $X^{3a}$  образуют кольцо или систему колец, выбранные из группы, состоящей из:



каждый из которых независимо необязательно замещен 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, amino,  $C_{1-8}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена; гидрокси;  $-O(C_{1-6}$ алкила); amino;  $-NH(C_{1-6}$ алкила), необязательно замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидрокси, amino,  $-O(C_{1-6}$ алкила),  $-C(=O)OH$  и  $-C(=O)O(C_{1-6}$ алкила);  $-NH(C_{3-10}$ циклоалкила);  $-NH(3-18$ -членного гетероцикла);  $-C(=O)NH_2$ ;  $-NH[галоген(C_{1-6}$ алкила)];

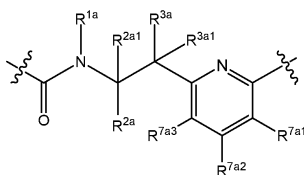
$-NH-C(=O)(C_{1-6}$ алкила), необязательно замещенного amino;

$-NH-C(=O)NH(C_{1-6}$ алкила);  $-NH-C(=O)O(C_{1-6}$ алкила);  $-NH-C(=O)O-[C_6-C_{14}$ -арил( $C_{1-6}$ алкила)];

$-NH-S(=O)_2C_{1-6}$ алкила;  $-NH-C(=O)NH_2$ ;  $-NH-C(=NH)(C_{1-6}$ алкила) и  $-N(C_{1-6}$ алкила) $_2$ , галоген( $C_{1-8}$ алкила), необязательно замещенного amino,  $C_{2-8}$ алкенила,  $C_{3-10}$ циклоалкила, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, amino,  $C_{1-6}$ алкила и  $-NH-C(=O)(C_{1-6}$ алкила), 3-18-членного гетероцикла, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, amino,  $C_{1-6}$ алкила и  $C_6-C_{14}$ -арил( $C_{1-6}$ алкила),  $-O(C_{1-8}$ алкила), необязательно замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из amino и  $-N(C_{1-6}$ алкила) $_2$ ,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-NH-S(=O)C_{1-6}$ алкила и  $-NH(C_{1-6}$ алкила), необязательно замещенного amino, и  $R^{A8}$  представляет собой водород.

6. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что L пред-

ставляет собой формулу (Ia2)



где  $R^{7a1}$  представляет собой  $-O(C_{1-4}$ алкил),

оба  $R^{7a2}$  и  $R^{7a3}$  представляют собой водород; или

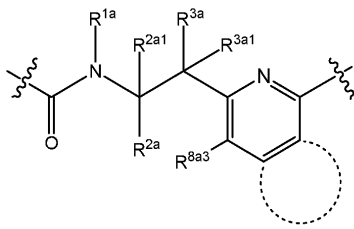
$R^{7a1}$  представляет собой водород,  $R^{7a2}$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси;  $-O(C_{1-6}$ алкила); amino;  $-NH(C_{1-6}$ алкила), необязательно замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидрокси, amino,  $-O(C_{1-6}$ алкила),  $-C(=O)OH$  и  $-C(=O)O(C_{1-6}$ алкила);  $-NH(C_{3-10}$ циклоалкила);  $-NH(3-18$ -членного гетероциклила);  $-C(=O)O(C_{1-6}$ алкила);  $-C(=O)NH_2$ ;  $-NH[галоген(C_{1-6}$ алкила)];  $-NH-C(=O)(C_{1-6}$ алкила), необязательно замещенного amino;  $-NH-C(=O)NH(C_{1-6}$ алкила);  $-NH-C(=O)O(C_{1-6}$ алкила);  $-NH-C(=O)O-[C_6-C_{14}$ -арил( $C_{1-6}$ алкила)];  $-NH-S(=O)_2(C_{1-6}$ алкила);  $-NH-C(=O)NH_2$ ;  $-NH-C(=NH)(C_{1-6}$ алкила) и  $-N(C_{1-6}$ алкил) $_2$ , и  $R^{7a3}$  представляет собой водород; или

$R^{7a1}$  представляет собой водород,  $R^{7a2}$  представляет собой 3-18-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, amino,  $C_{1-6}$ алкила и  $C_6-C_{14}$ -арил( $C_{1-6}$ алкила), и  $R^{7a3}$  представляет собой водород; или

$R^{7a1}$  представляет собой  $-NH(C_{1-6}$ алкил), необязательно замещенный amino, оба  $R^{7a2}$  и  $R^{7a3}$  представляют собой водород.

7. Соединение по п.6 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^{7a2}$  представляет собой незамещенный  $C_{1-4}$ алкил.

8. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что L представляет собой формулу (Ia3)



где пунктирный полукруг вместе с двумя атомами углерода, с которыми он связан, образуют  $C_{5-14}$ циклоалкенил,  $C_6$ -арил, 5-6-членный гетероарил или 5-14-членный гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, amino,  $C_{1-8}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена; гидрокси;  $-O(C_{1-6}$ алкила); amino;  $-NH(C_{1-6}$ алкила), необязательно замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидрокси, amino,  $-O(C_{1-6}$ алкила),  $-C(=O)OH$  и  $-C(=O)O(C_{1-6}$ алкила);  $-NH(C_{3-10}$ циклоалкила);  $-NH(3-18$ -членного гетероциклила);  $-C(=O)NH_2$ ;  $-NH[галоген(C_{1-6}$ алкила)];  $-NH-C(=O)(C_{1-6}$ алкила), необязательно замещенного amino;  $-NH-C(=O)NH(C_{1-6}$ алкила);  $-NH-C(=O)O(C_{1-6}$ алкила);  $-NH-C(=O)O-[C_6-C_{14}$ -арил( $C_{1-6}$ алкила)];  $-NH-S(=O)_2C_{1-6}$ алкила;  $-NH-C(=O)NH_2$ ;  $-NH-C(=NH)(C_{1-6}$ алкила) и  $-N(C_{1-6}$ алкила) $_2$ , галоген( $C_{1-8}$ алкила), необязательно замещенного amino,  $C_{2-8}$ алкенила,  $C_{3-10}$ циклоалкила, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, amino,  $C_{1-6}$ алкила и  $-NH-C(=O)(C_{1-6}$ алкила), 3-18-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, amino,  $C_{1-6}$ алкила и  $C_6-C_{14}$ -арил( $C_{1-6}$ алкила),  $-O(C_{1-8}$ алкила), необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из amino и  $-N(C_{1-6}$ алкила) $_2$ ,  $-NH-S(=O)C_{1-6}$ алкила или  $-NH(C_{1-6}$ алкила), необязательно замещенного amino; и

$R^{8a3}$  представляет собой водород.

9. Соединение по п.8 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что пунктирный полукруг вместе с двумя атомами углерода, с которыми он связан, образуют 5-членный циклоалкенил, 6-членный циклоалкенил,  $C_6$ арил, 5-членный гетероарил, 6-членный гетероарил, 5-членный гетероциклил или 6-членный гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен галогеном, гидрокси, amino,

$C_{1-8}$ алкилом, необязательно замещенным 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена; гидрокси;  $-O(C_{1-6}$ алкила); amino;  $-NH(C_{1-6}$ алкила), необязательно замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидрокси, amino,  $-O(C_{1-6}$ алкила),  $-C(=O)OH$  и  $-C(=O)O(C_{1-6}$ алкила);  $-NH(C_{3-10}$ циклоалкила);  $-NH(3-18$ -членного гетероциклила);  $-C(=O)NH_2$ ;  $-NH[галоген(C_{1-6}$ алкила)];  $-NH-C(=O)(C_{1-6}$ алкила), необязательно замещен-

ного амина;  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{алкила})$ ;  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-6}\text{алкила})$ ;  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{O}-[\text{C}_6-\text{C}_{14}\text{-арил}(\text{C}_{1-6}\text{алкила})]$ ;  $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_{1-6}\text{алкила}$ ;  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ ;  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})(\text{C}_{1-6}\text{алкила})$  и  $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{алкила})_2$ ,

галоген( $\text{C}_{1-8}$ алкилом), необязательно замещенным амина,

$\text{C}_{2-8}$ алкенилом,

$\text{C}_{3-10}$ циклоалкилом, необязательно замещенным 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидроксид, амина,  $\text{C}_{1-6}$ алкила и  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}\text{алкила})$ ,

3-18-членным гетероциклилом, необязательно замещенным 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидроксид, амина,  $\text{C}_{1-6}$ алкила и  $\text{C}_6-\text{C}_{14}$ -арил( $\text{C}_{1-6}$ алкила),

$-\text{O}(\text{C}_{1-8}\text{алкилом})$ , необязательно замещенным 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из амина и  $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{алкила})_2$ ,

$-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ ;  $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})\text{C}_{1-6}\text{алкилом}$  или

$-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{алкилом})$ , необязательно замещенным амина.

10. Соединение по любому из пп.2-9 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $\text{R}^{2a}$  и  $\text{R}^{2a1}$  оба представляют собой водород.

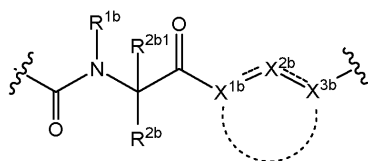
11. Соединение по любому из пп.2-9 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $\text{R}^{2a}$  представляет собой водород и  $\text{R}^{2a1}$  представляет собой незамещенный  $\text{C}_{1-4}$ алкил или  $\text{R}^{2a}$  и  $\text{R}^{2a1}$  оба представляют собой незамещенный  $\text{C}_{1-4}$ алкил.

12. Соединение по любому из пп.2-11 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $\text{R}^{3a}$  представляет собой гидроксид и  $\text{R}^{3a1}$  выбран из группы, состоящей из амина, незамещенного  $\text{C}_{1-4}$ алкила, незамещенного  $\text{C}_{2-4}$ алкенила, незамещенного  $\text{C}_{2-4}$ алкинила, незамещенного  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкила, незамещенного  $-\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{алкила})$ , гидроксид, галогена,  $-\text{OC}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}\text{алкила})$ , незамещенного 4-14-членного гетероарила и 3-18-членного гетероциклила; или  $\text{R}^{3a}$  представляет собой галоген или гидроксид, и  $\text{R}^{3a1}$  представляет собой  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CHF}_2$  или незамещенный  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкил; или  $\text{R}^{3a}$  и  $\text{R}^{3a1}$  оба представляют собой галоген; или один из  $\text{R}^{3a}$  и  $\text{R}^{3a1}$  представляет собой моноциклический 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный  $\text{C}_{1-6}$ алкилом или моноциклический 3-7-членный гетероциклил, а другой из  $\text{R}^{3a}$  и  $\text{R}^{3a1}$  представляет собой гидроксид.

13. Соединение по любому из пп.2-11 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $\text{R}^{3a}$  представляет собой водород и  $\text{R}^{3a1}$  представляет собой незамещенный  $\text{C}_{1-4}$ алкил; или  $\text{R}^{3a}$  представляет собой незамещенный  $-\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$  и  $\text{R}^{3a1}$  представляет собой незамещенный  $\text{C}_{1-4}$ алкил; или  $\text{R}^{3a1}$  представляет собой  $\text{C}_{1-4}$ алкил, содержащий заместитель, выбранный из группы, состоящей из галогена, гидроксид, амина,  $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{алкила})$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_{3-10}\text{циклоалкила})$ , моноциклического 5-6-членного гетероарила, моноциклического 3-7-членного гетероциклила и  $\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{алкила})_2$ , необязательно замещенного амина или  $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ; и  $\text{R}^{3a}$  представляет собой гидроксид.

14. Соединение по любому из пп.2-11 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $\text{R}^{3a}$  и  $\text{R}^{3a1}$  вместе образуют  $\text{N}=\text{OR}^a$  или  $\text{R}^{3a}$  и  $\text{R}^{3a1}$  вместе с атомом, к которому они присоединены, объединены с образованием 4-6-членного кольца.

15. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что L представляет собой формулу (Ib)

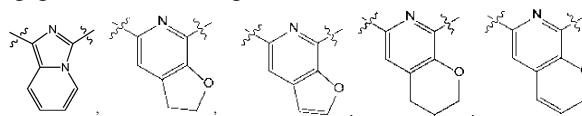


16. Соединение по п.15 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что бициклическое кольцо представляет собой 9-членный бициклический гетероарил, необязательно замещенный  $\text{C}_{1-8}$ алкилом, 9-членный бициклический гетероциклил, необязательно замещенный гидроксид или  $\text{C}_{1-8}$ алкилом, или 10-членный бициклический гетероциклил, необязательно замещенный  $\text{C}_{1-8}$ алкилом.

17. Соединение по любому из пп.15, 16 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $\text{X}^{1b}$  представляет собой C,  $\text{X}^{2b}$  представляет собой N и  $\text{X}^{3b}$  представляет собой C.

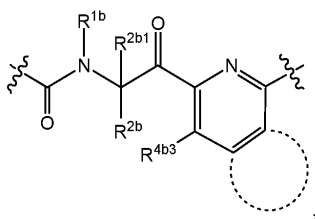
18. Соединение по любому из пп.15, 16 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $\text{X}^{1b}$  представляет собой N,  $\text{X}^{2b}$  представляет собой N и  $\text{X}^{3b}$  представляет собой C.

19. Соединение по п.15 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что бицик-



лическое кольцо представляет собой каждое из которых независимо необязательно замещено 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидроксид и  $\text{C}_{1-8}$ алкила.

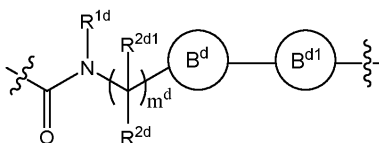
20. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что L представляет собой формулу (Ib1)



где пунктирный полукруг вместе в двумя атомами углерода, с которыми он связан, образуют 5-6-членный циклоалкенил, С<sub>6</sub>-арил, 5-6-членный гетероарил или 5-6-членный гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидроксид и С<sub>1-8</sub>алкила; и

R<sup>4b3</sup> представляет собой водород.

21. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что L представляет собой формулу (Id)



22. Соединение по любому из пп.1-21 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что А представляет собой С<sub>6-14</sub>арил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из

галогена, гидроксид,

С<sub>1-6</sub>алкила, необязательно замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксид, -О(С<sub>1-6</sub>алкила), 4-14-членного гетероарила и 3-18-членного гетероцикла,

-О(С<sub>1-6</sub>алкила), необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидроксид; галогена; циано; амина; -С(=О)(С<sub>1-6</sub>алкила); -С(=О)ОН; -С(=О)О(С<sub>1-6</sub>алкила); -С(=О)NH<sub>2</sub>; -С(=О)NH(С<sub>1-6</sub>алкила); -ОС(=О)(С<sub>1-6</sub>алкила), необязательно замещенного галогеном; -S(=O)<sub>2</sub>С<sub>1-6</sub>алкила; -С(=О)NHS(=O)<sub>2</sub>(С<sub>1-6</sub>алкила); -ОС(=О)О(С<sub>1-6</sub>алкила); -С(=NOH)NH<sub>2</sub> и -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,

-О(С<sub>3-10</sub>алкила), необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидроксид, галогена, С<sub>1-6</sub>алкила и галоген(С<sub>1-6</sub>алкила),

-О(3-18-членного гетероцикла), необязательно замещенного С<sub>1-6</sub>алкилом, -О(С<sub>3-10</sub>циклоалкил(С<sub>1-6</sub>алкила)), необязательно замещенного гидроксид, -О(3-18-членного гетероцикл(С<sub>1-6</sub>алкила),

-О(4-14-членного гетероарила(С<sub>1-6</sub>алкила)), необязательно замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из -ОН и С<sub>1-6</sub>алкила,

4-14-членного гетероарила, необязательно замещенного С<sub>1-6</sub>алкилом, 3-18-членного гетероцикла, -NH-С(=О)(С<sub>1-6</sub>алкила) и -NH-S(=O)<sub>2</sub>С<sub>1-6</sub>алкила.

23. Соединение по п.22 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что А представляет собой фенил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из

галогена, гидроксид,

С<sub>1-6</sub>алкила, необязательно замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксид, -О(С<sub>1-6</sub>алкила), 4-14-членного гетероарила и 3-18-членного гетероцикла,

-О(С<sub>1-6</sub>алкила), необязательно замещенного 1, 2, или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидроксид; галогена; циано; амина; -С(=О)(С<sub>1-6</sub>алкила); -С(=О)ОН; -С(=О)О(С<sub>1-6</sub>алкила); -С(=О)NH<sub>2</sub>; -С(=О)NH(С<sub>1-6</sub>алкила); -ОС(=О)(С<sub>1-6</sub>алкила), необязательно замещенного галогеном; -S(=O)<sub>2</sub>С<sub>1-6</sub>алкила; -С(=О)NHS(=O)<sub>2</sub>(С<sub>1-6</sub>алкила); -ОС(=О)О(С<sub>1-6</sub>алкила); -С(=NOH)NH<sub>2</sub> и -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,

-О(С<sub>3-10</sub>алкила), необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидроксид, галогена, С<sub>1-6</sub>алкила и галоген(С<sub>1-6</sub>алкила),

-О(3-18-членного гетероцикла), необязательно замещенного С<sub>1-6</sub>алкилом, -О(С<sub>3-10</sub>циклоалкил(С<sub>1-6</sub>алкила)), необязательно замещенного гидроксид,

-О(3-18-членного гетероцикл(С<sub>1-6</sub>алкила),

-О(4-14-членного гетероарила(С<sub>1-6</sub>алкила)), необязательно замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из -ОН и С<sub>1-6</sub>алкила,

4-14-членного гетероарила, необязательно замещенного С<sub>1-6</sub>алкилом, 3-18-членного гетероцикла,

-NH-С(=О)(С<sub>1-6</sub>алкила) и -NH-S(=O)<sub>2</sub>С<sub>1-6</sub>алкила.

24. Соединение по п.23 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что А представляет собой фенил, содержащий 1, 2 или 3 заместителя, выбранных из группы, состоящей из незамещенного С<sub>1-4</sub>алкила,

С<sub>1-4</sub>алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксид,

-O(C<sub>1-6</sub>алкила), 4-14-членного гетероарила и 3-18-членного гетероциклила, гидрокси,

-O(C<sub>1-4</sub>алкила), необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси; галогена; циано; амино; -C(=O)(C<sub>1-6</sub>алкила); -C(=O)ОН; -C(=O)O(C<sub>1-6</sub>алкила); -C(=O)NH<sub>2</sub>; -C(=O)NH(C<sub>1-6</sub>алкила); -OC(=O)(C<sub>1-6</sub>алкила), необязательно замещенного галогеном; -S(=O)<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>алкила, -C(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>алкила); -OC(=O)O(C<sub>1-6</sub>алкила); -C(=NOH)NH<sub>2</sub> и -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, галогена,

-NH-C(=O)(C<sub>1-6</sub>алкила), -NH-S(=O)<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>алкила,

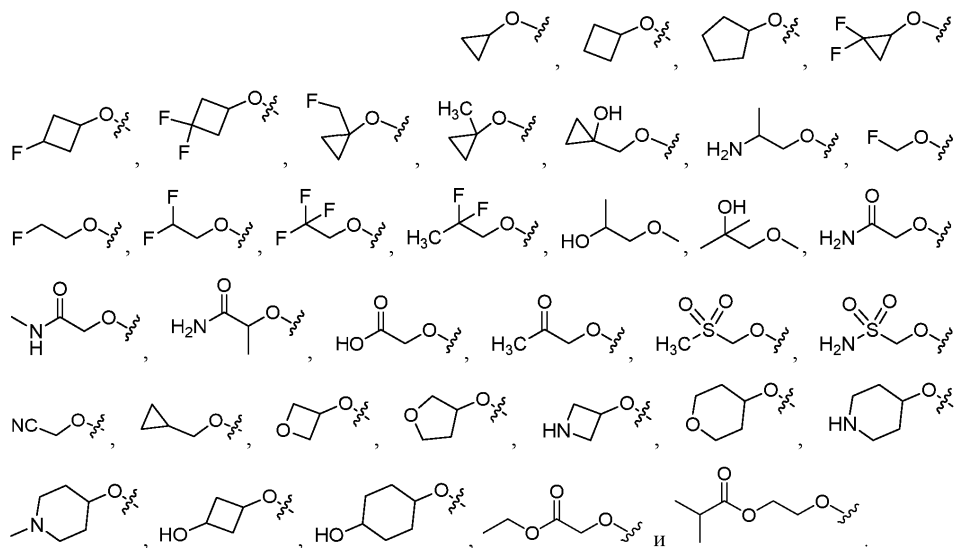
моноциклического 5-6-членного гетероарила, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub>алкилом, моноциклического 3-7-членного гетероциклила,

5-6-членного гетероарил(C<sub>1-4</sub>алкила), где C<sub>1-4</sub>алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, -O(C<sub>1-6</sub>алкила), 4-14-членного гетероарила и 3-18-членного гетероциклила,

моноциклического 3-7-членного гетероциклил(C<sub>1-4</sub>алкила), где C<sub>1-4</sub>алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, -O(C<sub>1-6</sub>алкила), 4-14-членного гетероарила и 3-18-членного гетероциклила, и

гидрокси-C<sub>1-6</sub>алкила.

25. Соединение по п.23 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что А представляет собой фенил, содержащий 1, 2 или 3 заместителя, выбранных из группы, состоящей из: метила, этила, пропила, бутила, гидрокси, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, трет-бутокси, брома, хлора, фтора, дифторметокси, трифторметокси, -NH-C(=O)(C<sub>1-6</sub>алкила), -NH-S(=O)<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>алкила, имидазолила, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub>алкилом, морфолинила, пиразолила, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub>алкилом, пирролидинила, пиридинила, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub>алкилом, пиперидинила, пиперидинона, необязательно замещенного пирролидинонила, пиримидинила, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub>алкилом, пиазинила, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub>алкилом, 1,2,4-оксадиазолила, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub>алкилом, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-ОН, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>-имидазолила, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>-пирролидинонила, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>-имидазолидинонила, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>ОН, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>-пирролидинонила, -O-пирролидинонила, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub>алкилом, -O-морфолинила, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub>алкилом, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>-морфолинила, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>-триазолила, необязательно замещенного -ОН, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>-имидазолила, необязательно замещенного -ОН, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>-пиразолила, необязательно замещенного -ОН, -O-тетрагидрофурилла, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub>алкилом, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>-тетрагидрофурилла, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>-тетразолила, необязательно замещенного -ОН, -O-тетразолонила, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>-тетразолонила,



26. Соединение по п.23 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что А представляет собой фенил, замещенный двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси,

C<sub>1-6</sub>алкила, необязательно замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидрокси, -O(C<sub>1-6</sub>алкила), 4-14-членного гетероарила и 3-18-членного гетероциклила,

-O(C<sub>1-6</sub>алкила), необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси; галогена; циано; амино; -C(=O)(C<sub>1-6</sub>алкила); -C(=O)ОН; -C(=O)O(C<sub>1-6</sub>алкила); -C(=O)NH<sub>2</sub>; -C(=O)NH(C<sub>1-6</sub>алкила); -OC(=O)(C<sub>1-6</sub>алкила), необязательно замещенного галогеном; -S(=O)<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>алкила; -C(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>алкила); -OC(=O)O(C<sub>1-6</sub>алкила); -C(=NOH)NH<sub>2</sub> и -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,

-O(C<sub>3-10</sub>алкила), необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, C<sub>1-6</sub>алкила и галоген(C<sub>1-6</sub>алкила),



-O(3-18-членного гетероцикла), необязательно замещенного C<sub>1-6</sub>алкилом, -O(C<sub>3-10</sub>циклоалкил(C<sub>1-6</sub>алкила)), необязательно замещенного гидрокси, -O(3-18-членного гетероцикл(C<sub>1-6</sub>алкилом));

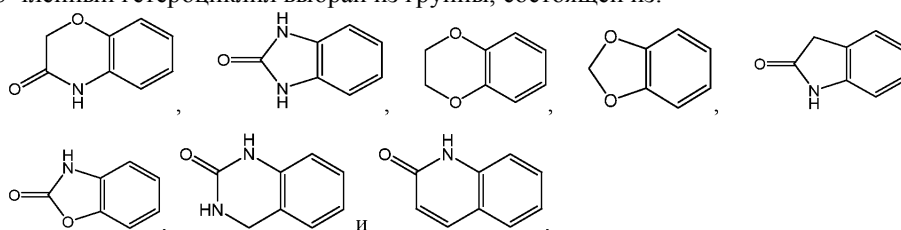
-O(4-14-членного гетероарил(C<sub>1-6</sub>алкила)), необязательно замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из -ОН и C<sub>1-6</sub>алкила,

4-14-членного гетероарила, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub>алкилом, 3-18-членного гетероцикла, -NH-C(=O)(C<sub>1-6</sub>алкила) и -NH-S(=O)<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>алкила.

27. Соединение по любому из пп.1-21 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что А представляет собой 4-14-членный гетероарил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, циано, C<sub>1-6</sub>алкила, -O(C<sub>1-6</sub>алкила) и -C(=O)NH<sub>2</sub> или 5-18-членного гетероцикла, необязательно замещенного -O(C<sub>1-6</sub>алкилом).

28. Соединение по п.27 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором 4-14-членный гетероарил выбран из группы, состоящей из: имидазолила, тиазолила, фуридила, тиофенила, пирролила, пиридинила, пиримидинила, пиазинила, хинолинила, имидазолила, оксазолила, изоксазолила, бензоимидазолила, бензооксазолила, бензотиазолила и имидазо[1,2-а]пиримидинила, каждый из которых независимо необязательно замещен 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, циано, C<sub>1-6</sub>алкила, -O(C<sub>1-6</sub>алкила) и -C(=O)NH<sub>2</sub>.

29. Соединение по п.27 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором необязательно замещенный 5-18-членный гетероцикл выбран из группы, состоящей из:



каждый из которых необязательно замещен -O(C<sub>1-6</sub>алкилом).

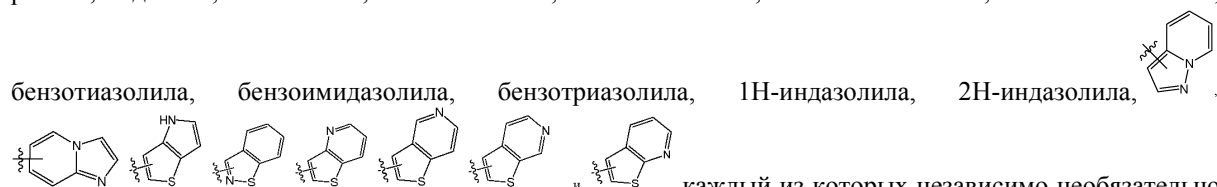
30. Соединение по любому из пп.1-29 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что Y представляет собой C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-арил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, amino, циано, C<sub>1-6</sub>алкила, необязательно замещенного гидрокси, галоген(C<sub>1-6</sub>алкила), -C(=O)NH<sub>2</sub> и -C(=O)ОН.

31. Соединение по п.30 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что Y представляет собой фенил, содержащий один или два заместителя, выбранных из группы, состоящей из галогена, amino, циано, C<sub>1-6</sub>алкила, необязательно замещенного гидрокси, галоген(C<sub>1-6</sub>алкила), -C(=O)NH<sub>2</sub> и -C(=O)ОН.

32. Соединение по любому из пп.1-29 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что Y представляет собой моноциклический 5-6-членный гетероарил или 9-10-членный бициклический гетероарил, где каждый 5-6-членный гетероарил или 9-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещен 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C<sub>1-6</sub>алкила, -O(C<sub>1-6</sub>алкила) и галоген(C<sub>1-6</sub>алкила).

33. Соединение по п.32 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что моноциклический 5-6-членный гетероарил выбран из группы, состоящей из имидазолила, фуридила, тиофенила, пирролила, пиримидинила, пиазинила, пиридинила, пиазолила, оксазолила, изоксазолила и тиазолила, каждый из которых независимо необязательно замещен 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C<sub>1-6</sub>алкила, -O(C<sub>1-6</sub>алкила) и галоген(C<sub>1-6</sub>алкила).

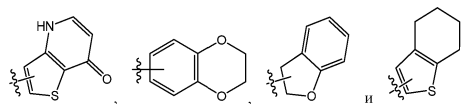
34. Соединение по п.32 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что бициклический 9-10-членный гетероарил выбран из группы, состоящей из бензотиазолила, бензофуридила, индолила, хинолинила, изохинолинила, бензооксазолила, бензоизоксазолила, бензоизотиазолила,



каждый из которых независимо необязательно замещен 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C<sub>1-6</sub>алкила, -O(C<sub>1-6</sub>алкила) и галоген(C<sub>1-6</sub>алкила).

35. Соединение по любому из пп.1-29 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что Y представляет собой 3-18-членный гетероцикл, необязательно замещенный галогеном.

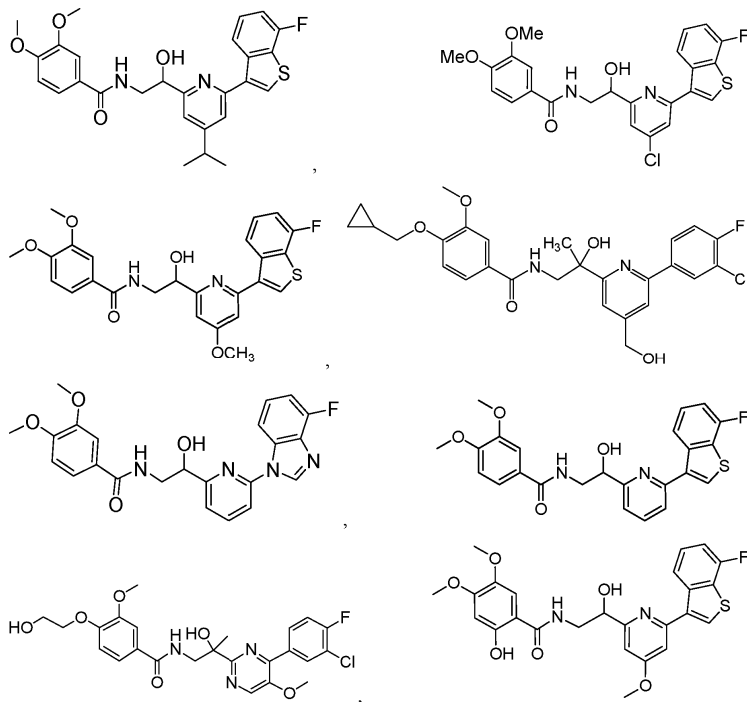
36. Соединение по п.35 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что 3-18-членный гетероцикл выбран из группы, состоящей из пиридинила,

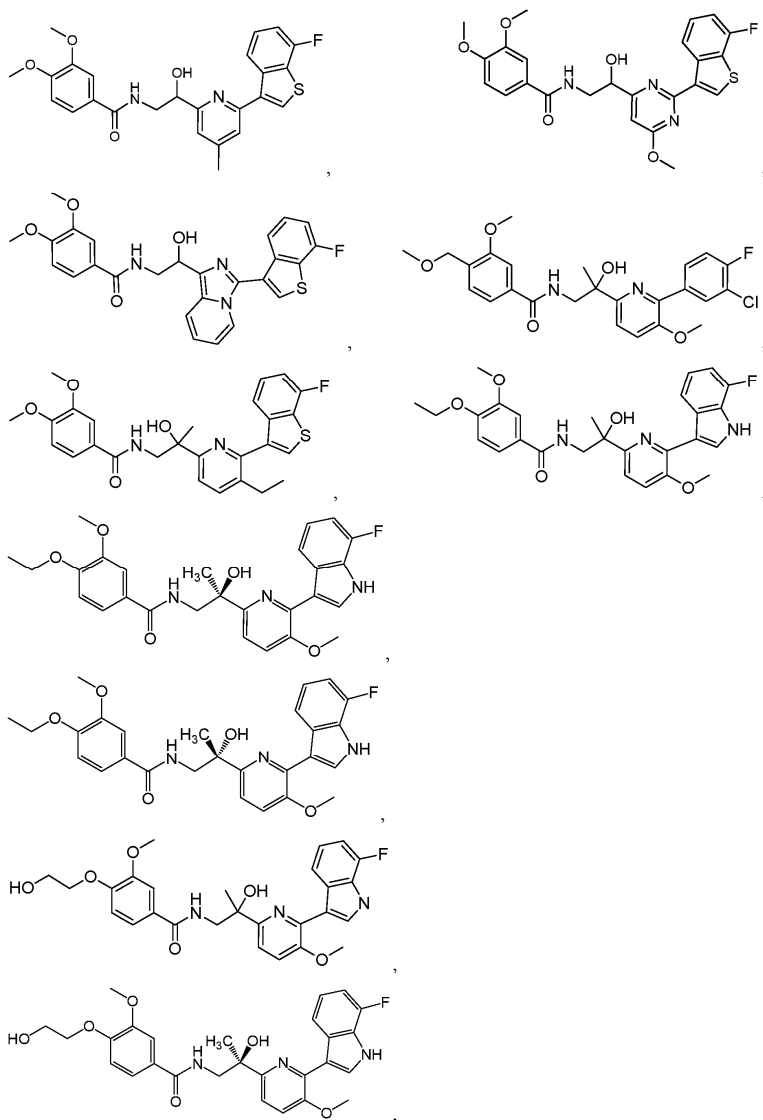


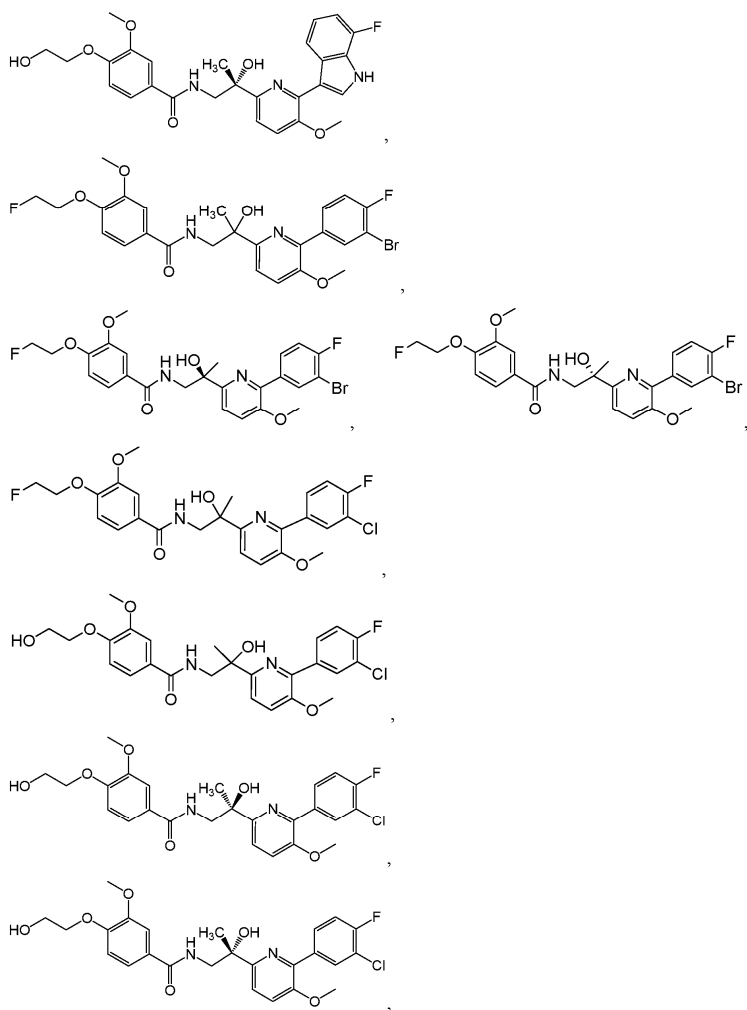
каждый из которых независимо необязательно замещен галогеном.

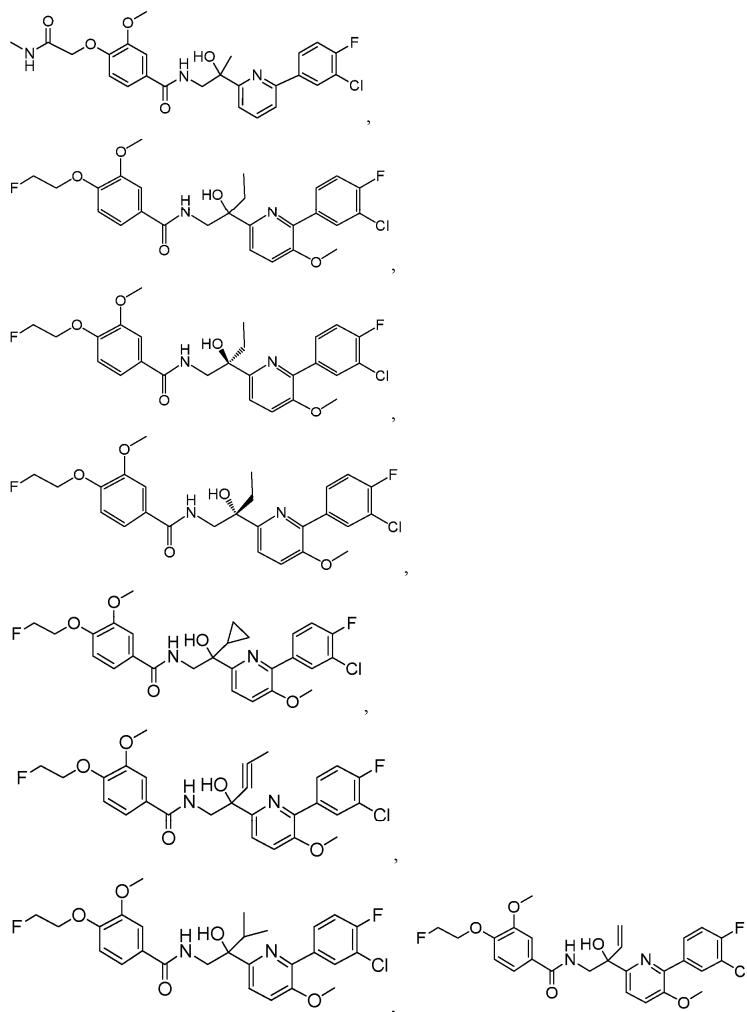
37. Соединение по любому из пп.1-29 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что Y представляет собой бензотиофенил, бензофуранил или индолил.

38. Соединение по п.1, отличающееся тем, что соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:



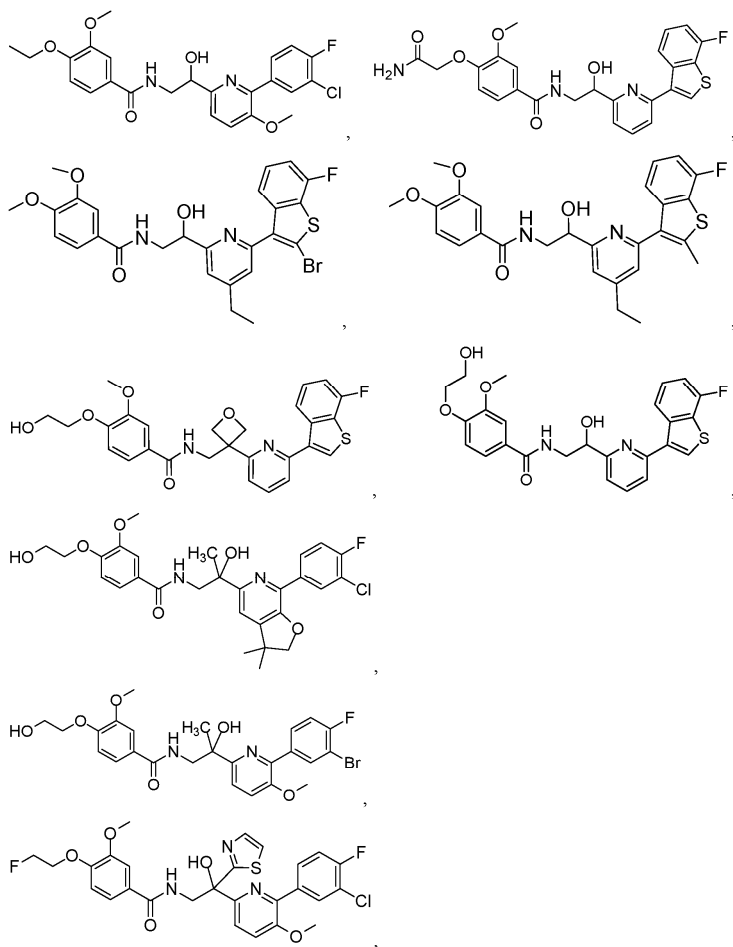




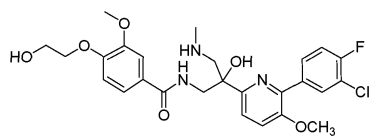
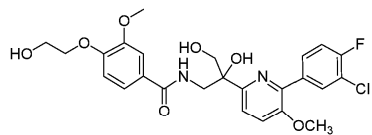
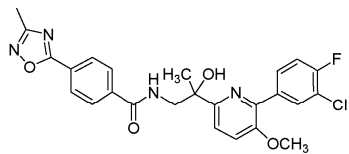
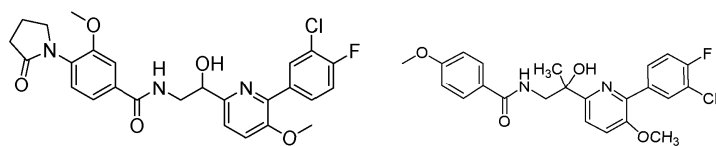
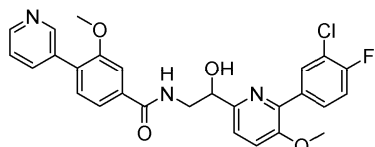
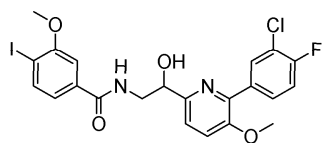
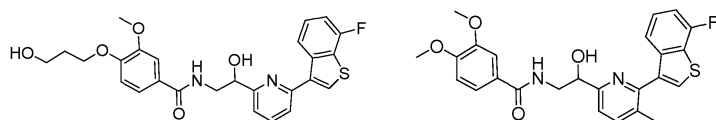




038819

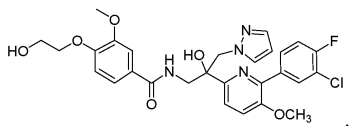
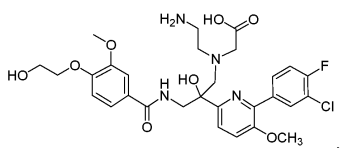
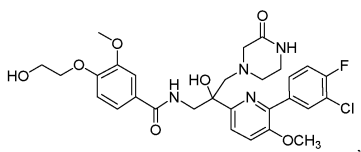
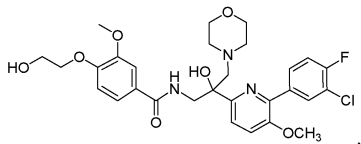
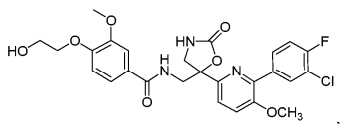
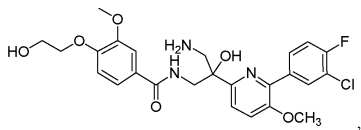
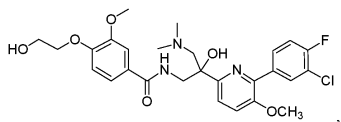


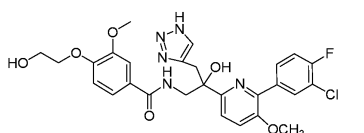
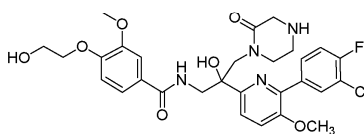
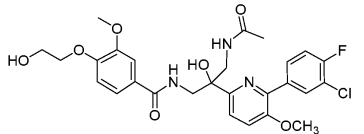
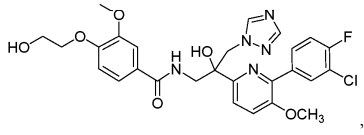
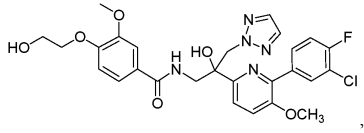
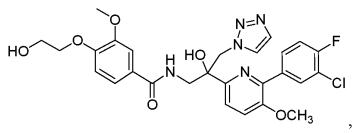
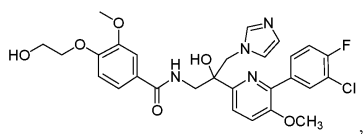
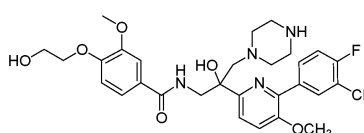
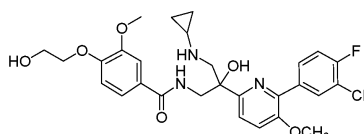
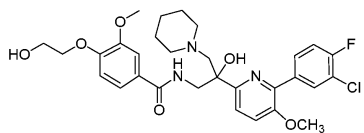
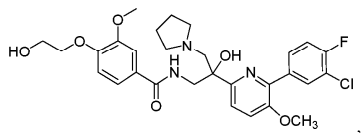
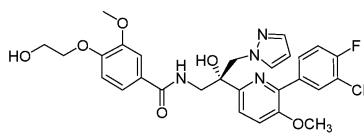
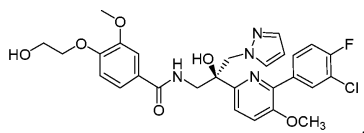
038819

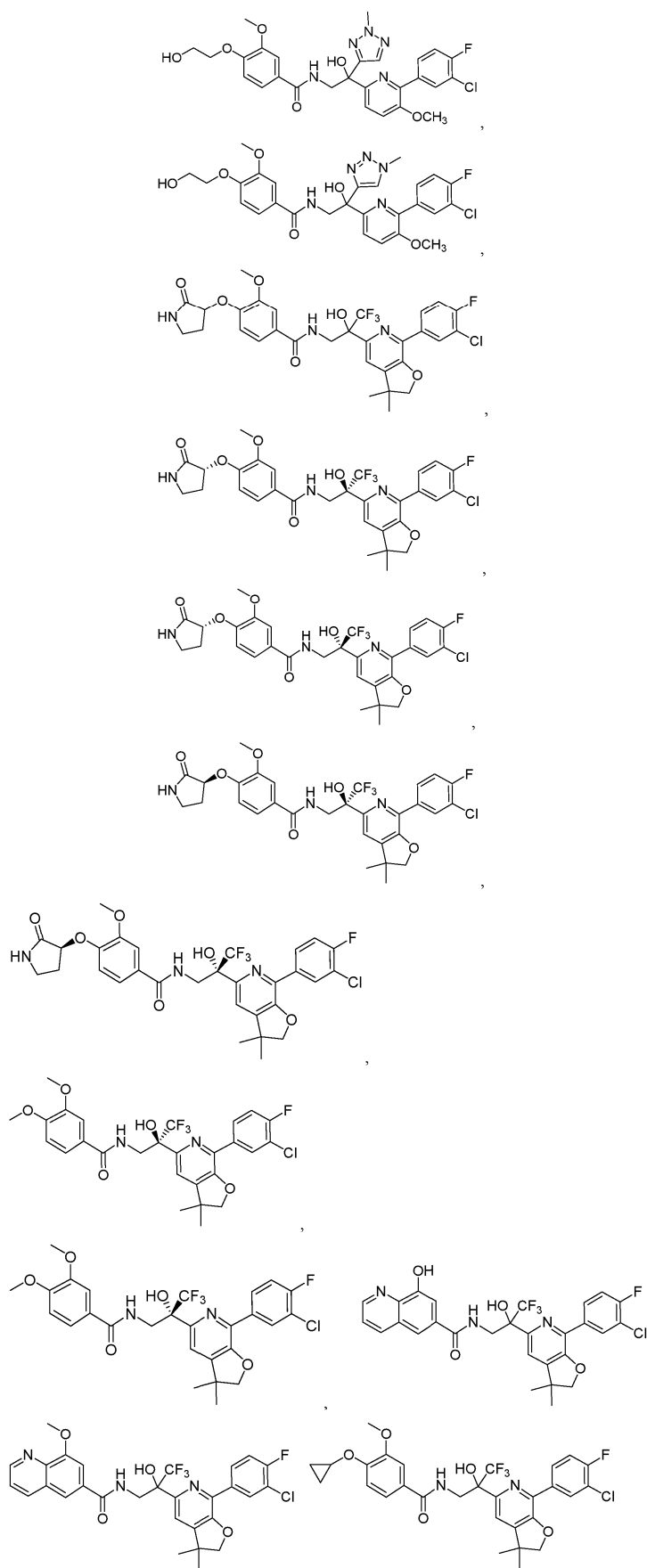




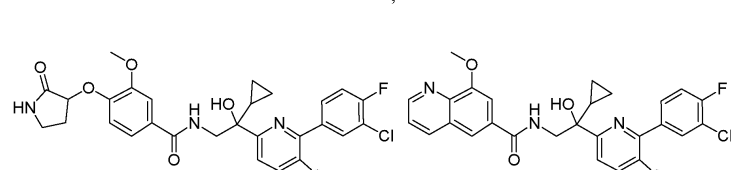
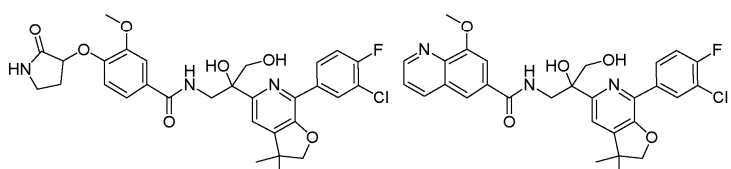
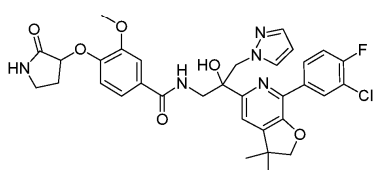
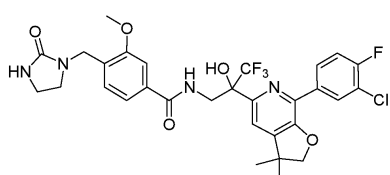
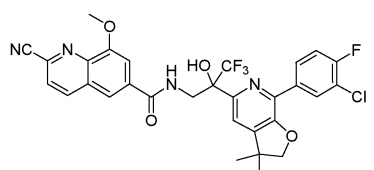
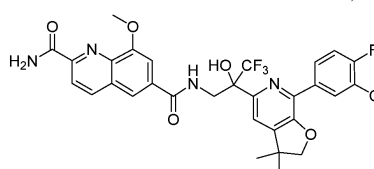
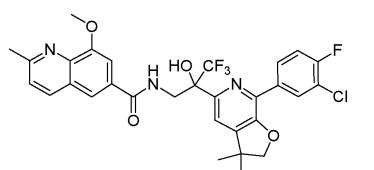
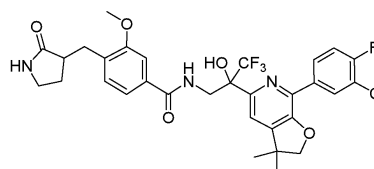
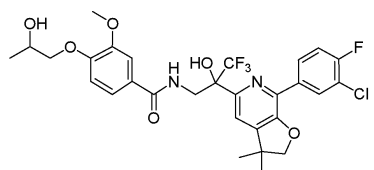
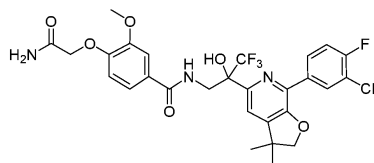
038819



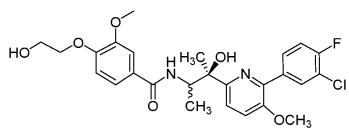
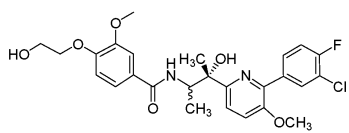
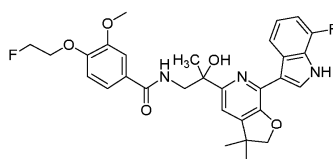
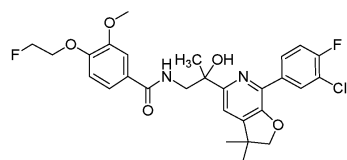
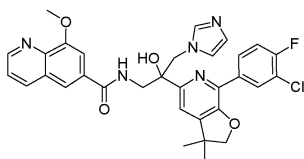
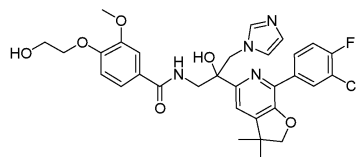




038819

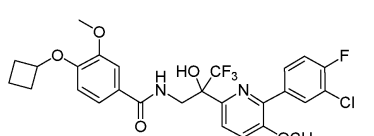
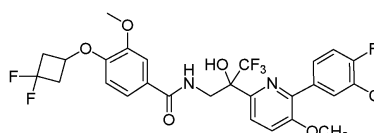
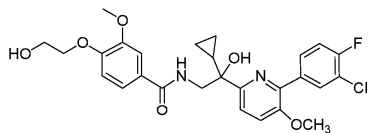
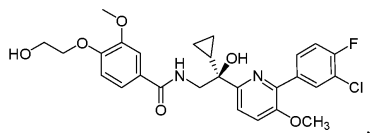
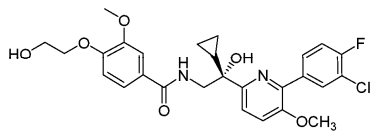
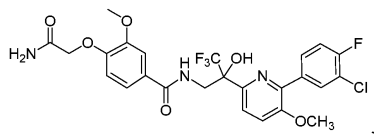
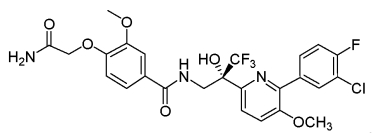


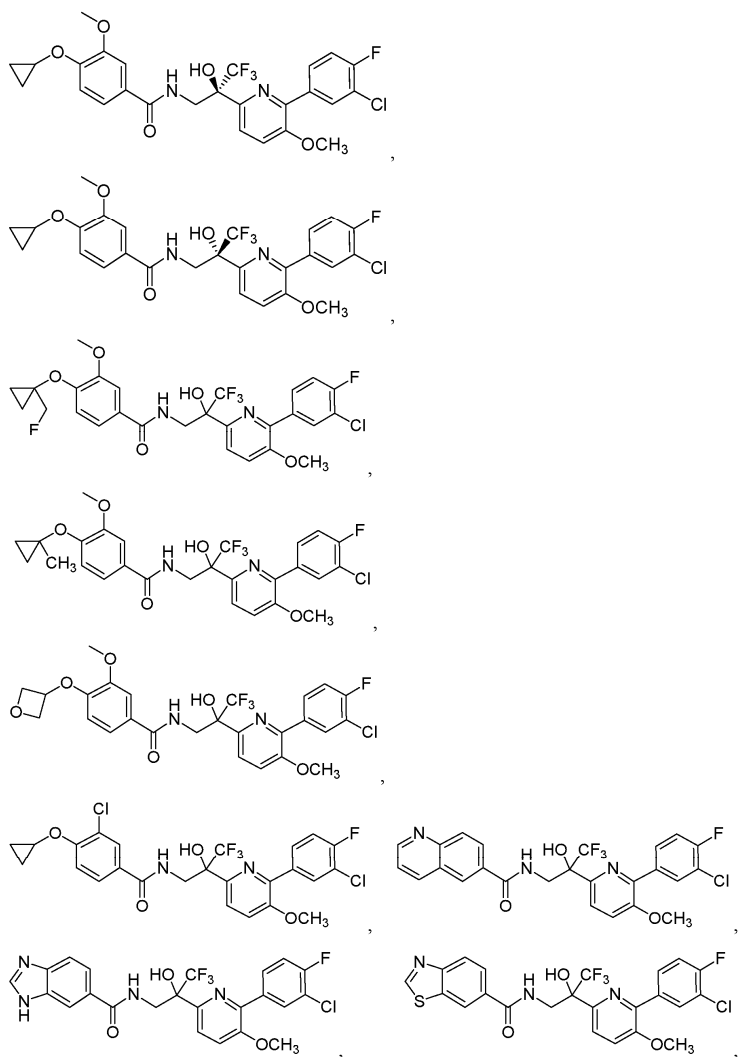
038819





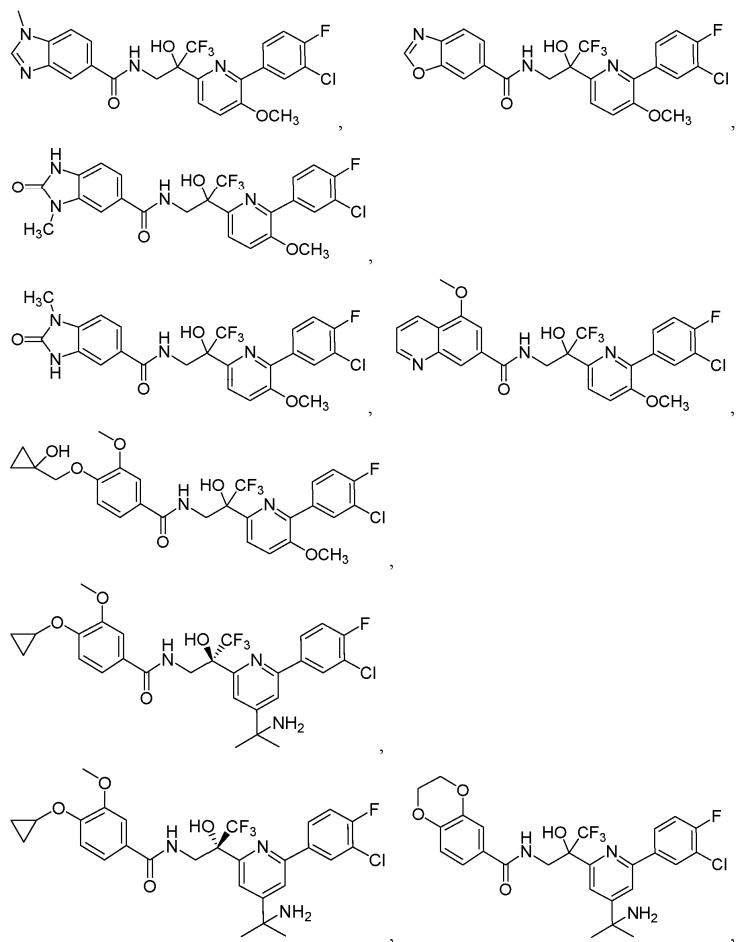
038819

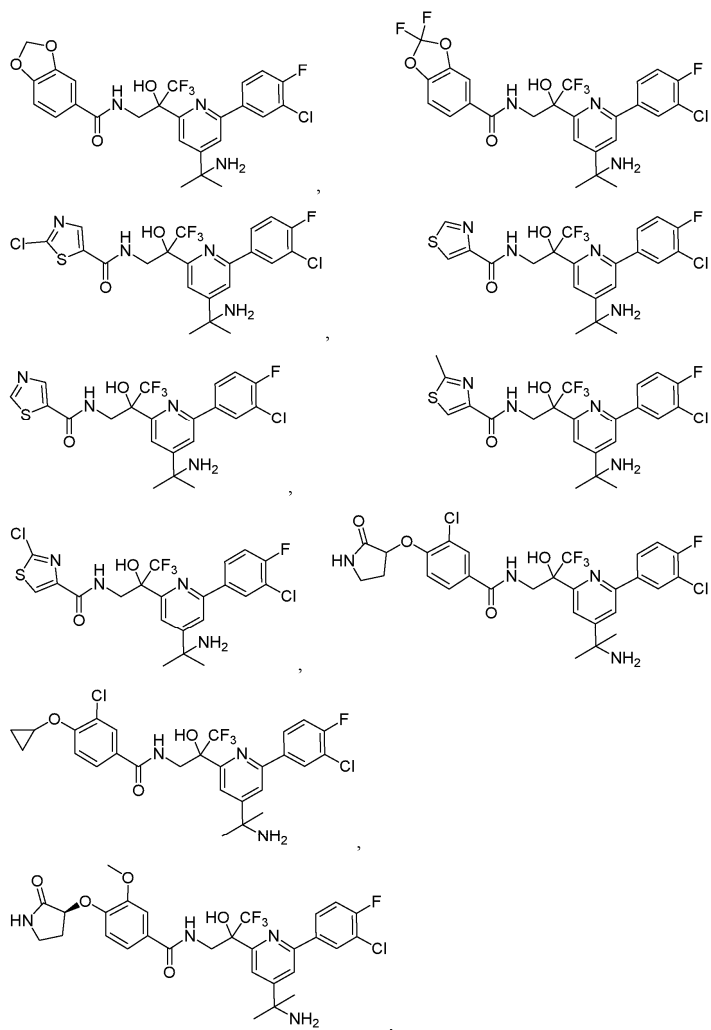






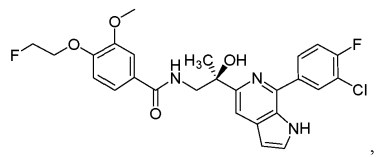
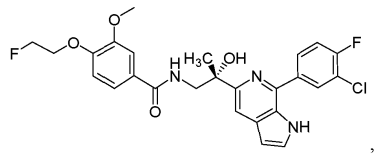
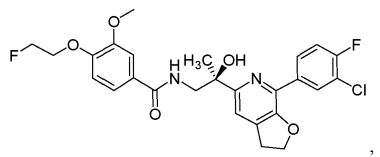
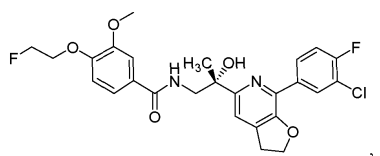
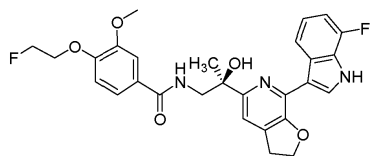
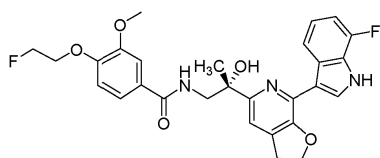




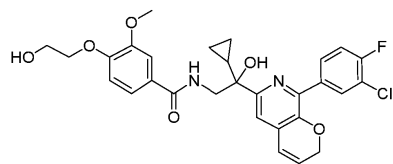
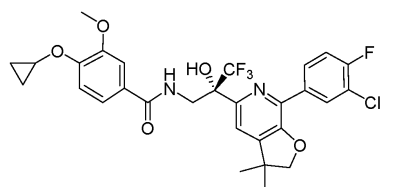
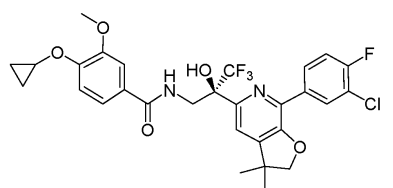
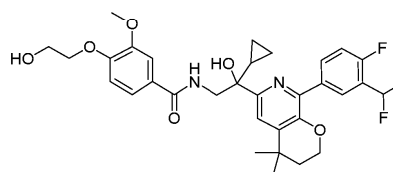
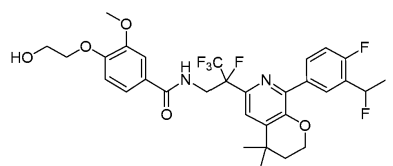
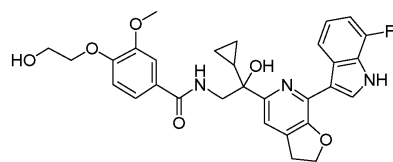




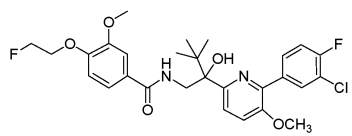
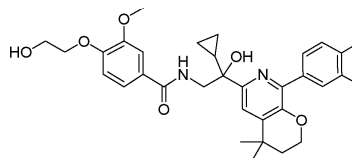
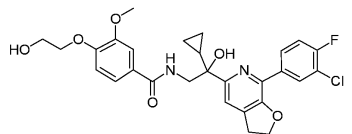
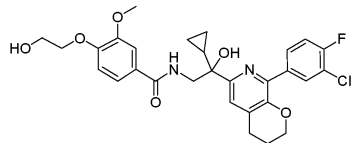
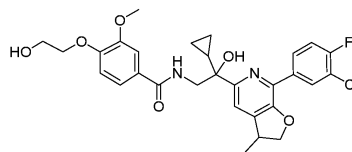
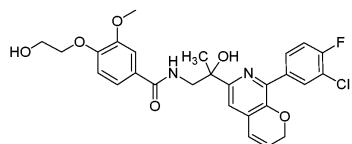
038819



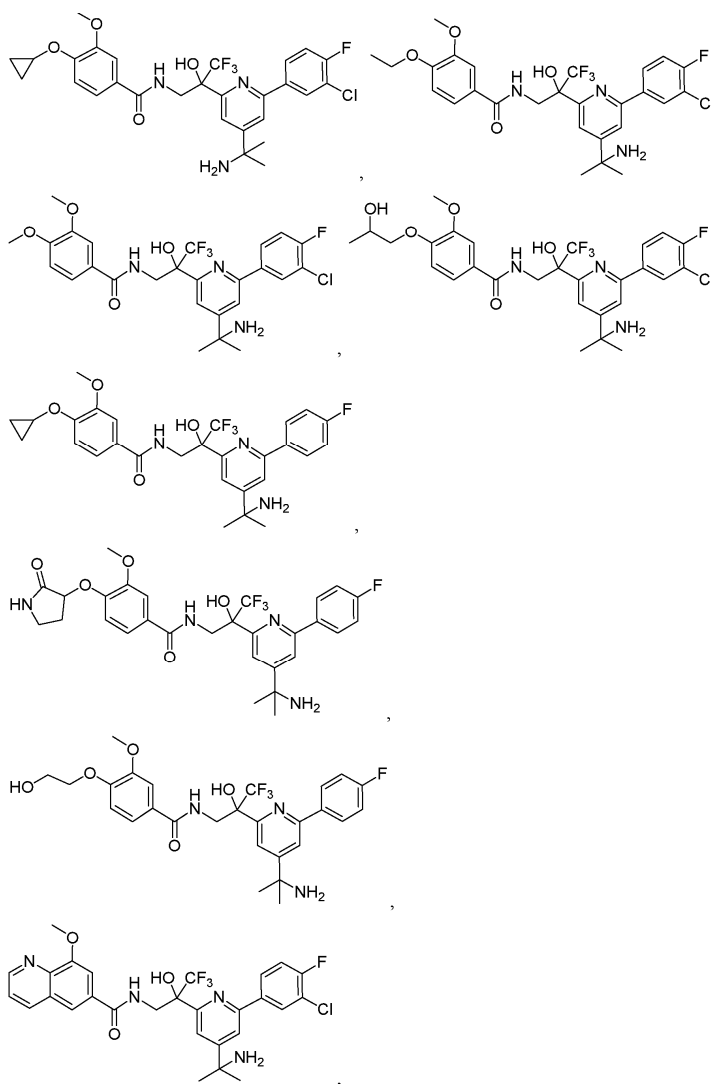
038819



038819

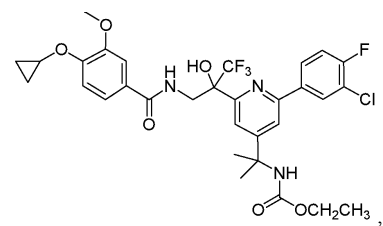
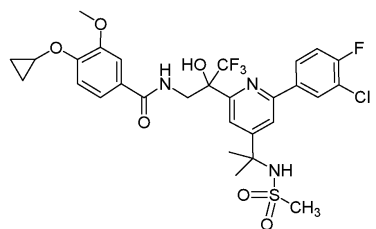
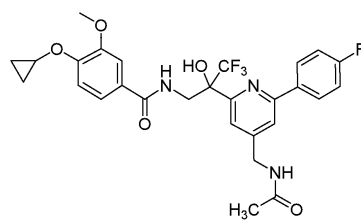
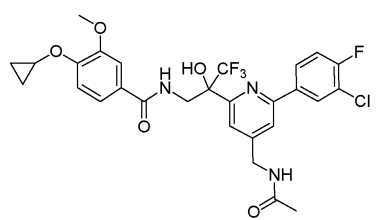
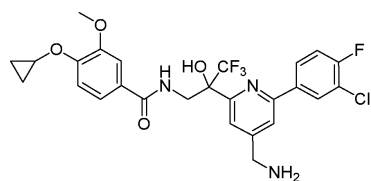
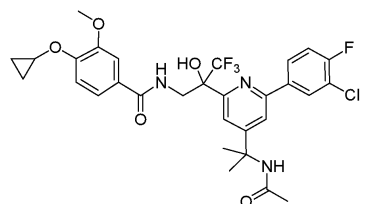
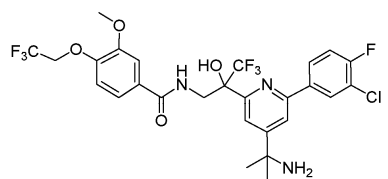
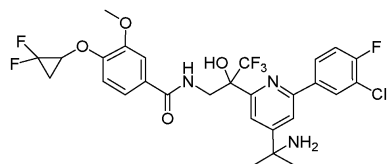
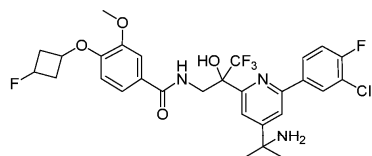
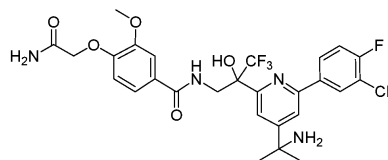


038819

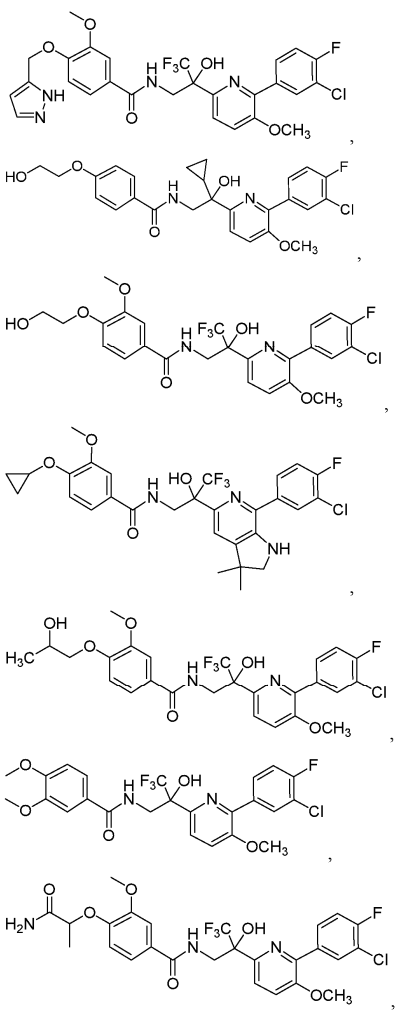


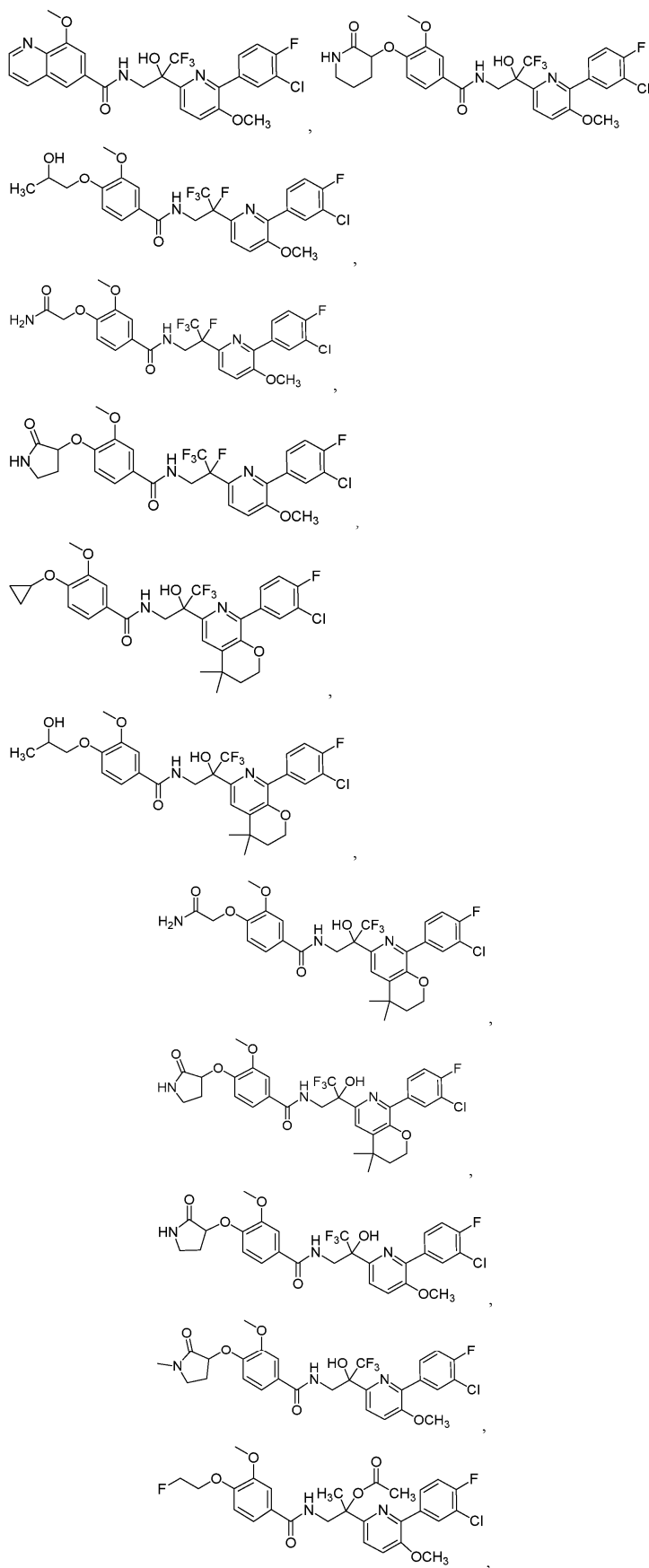


038819

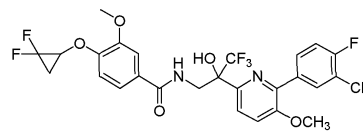
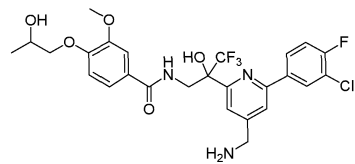
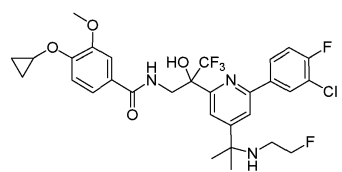
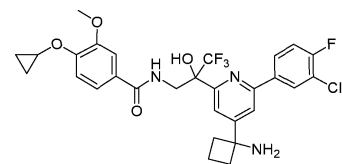
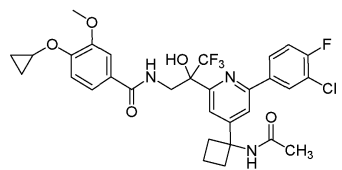
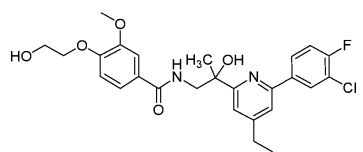


038819

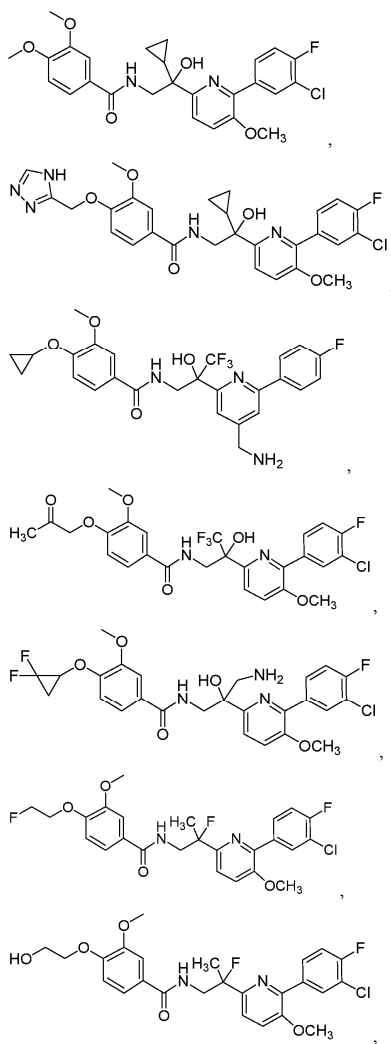




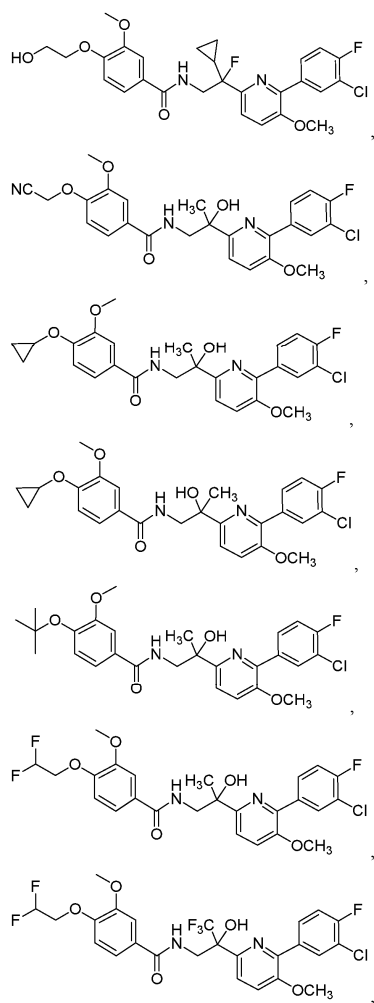
038819



038819

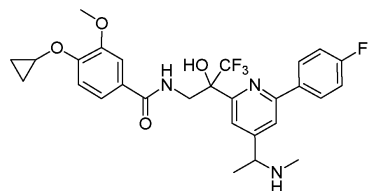
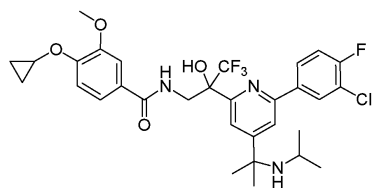
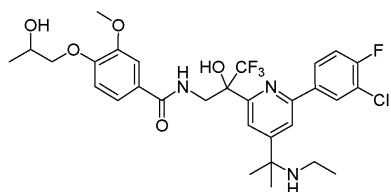
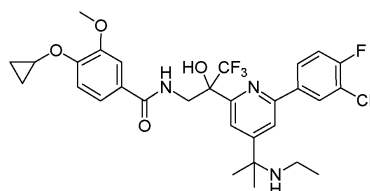
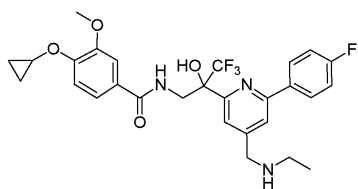
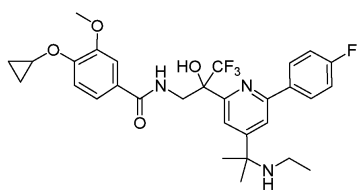
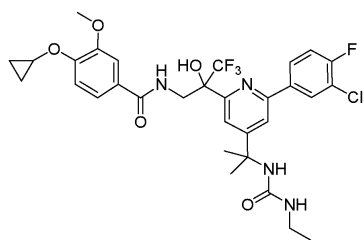
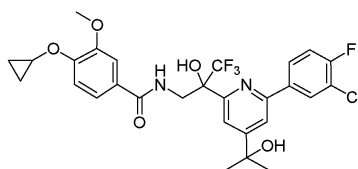


038819



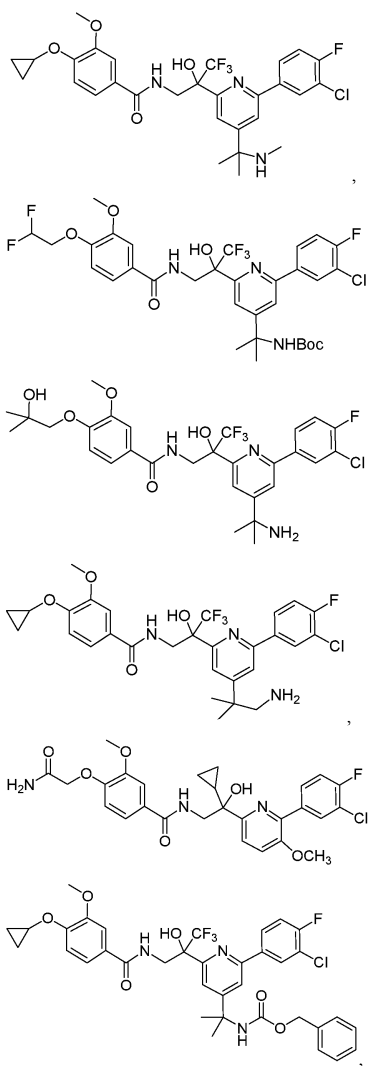


038819

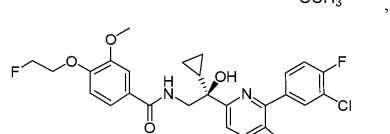
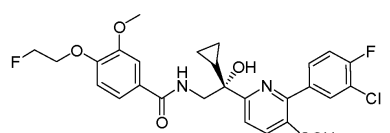
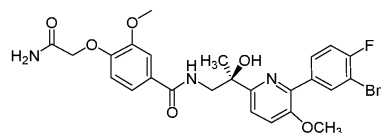
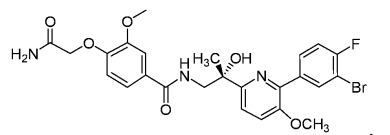
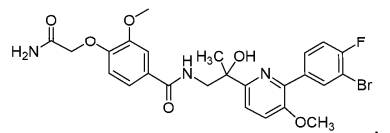
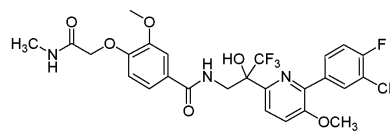
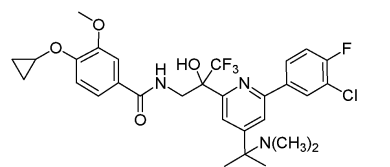




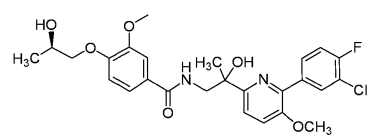
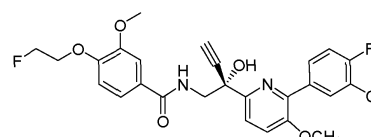
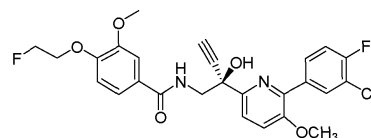
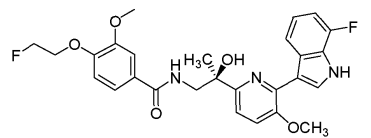
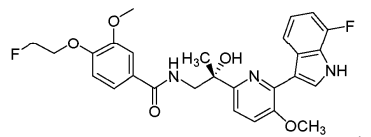
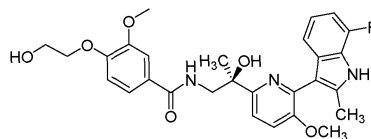
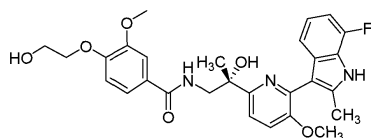
038819



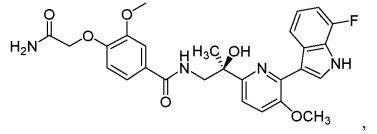
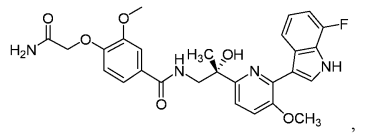
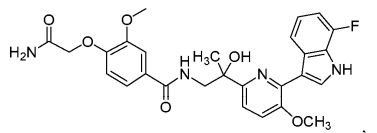
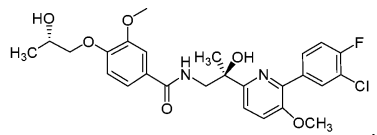
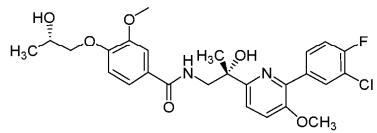
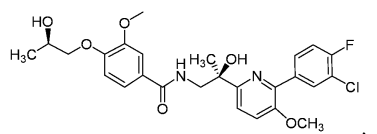
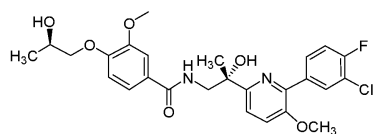
038819



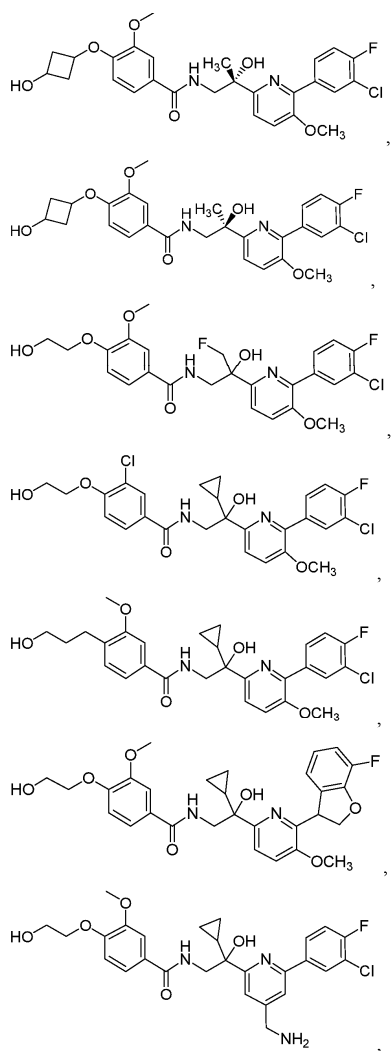
038819



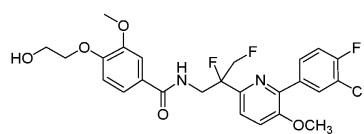
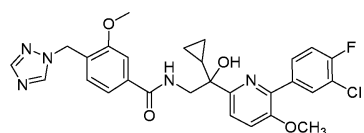
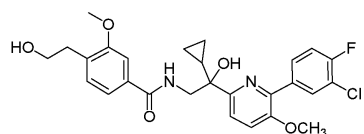
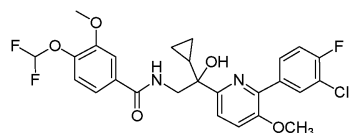
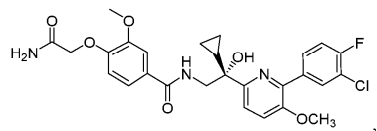
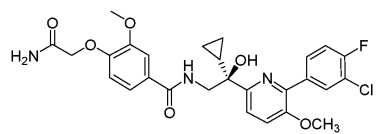
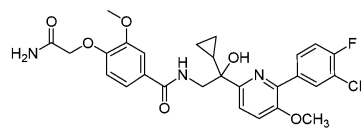
038819



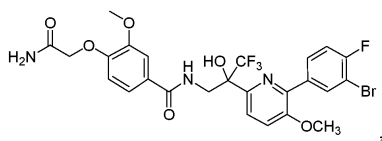
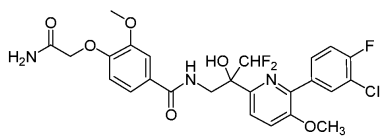
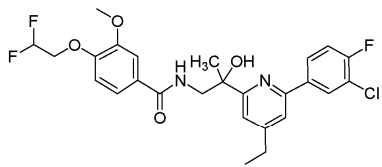
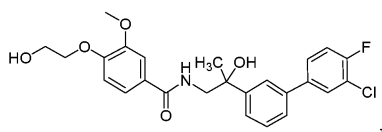
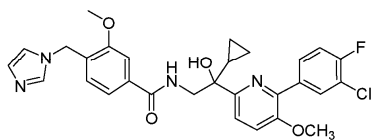
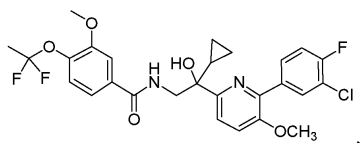
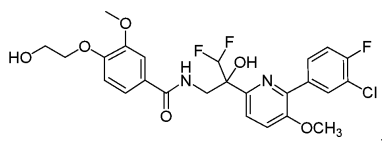
038819



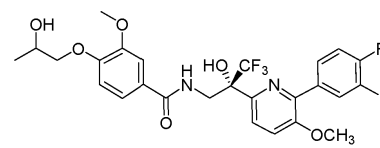
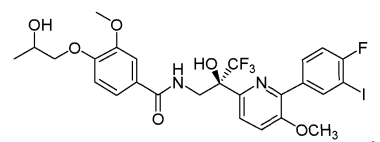
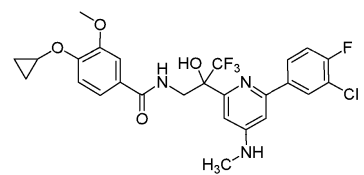
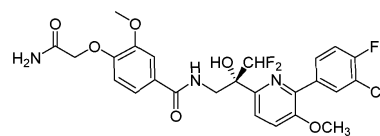
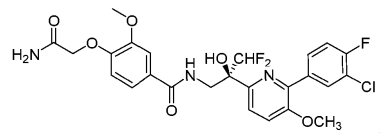
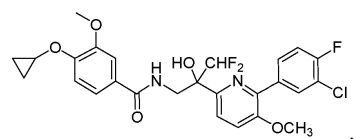
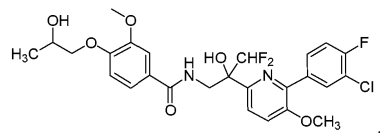
038819



038819



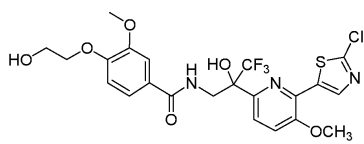
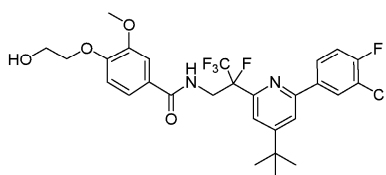
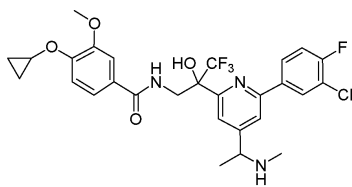
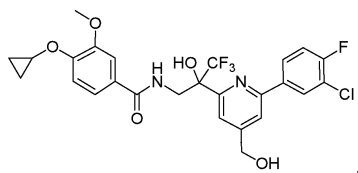
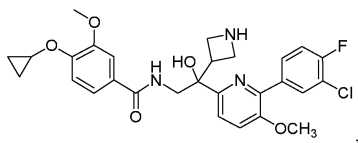
038819

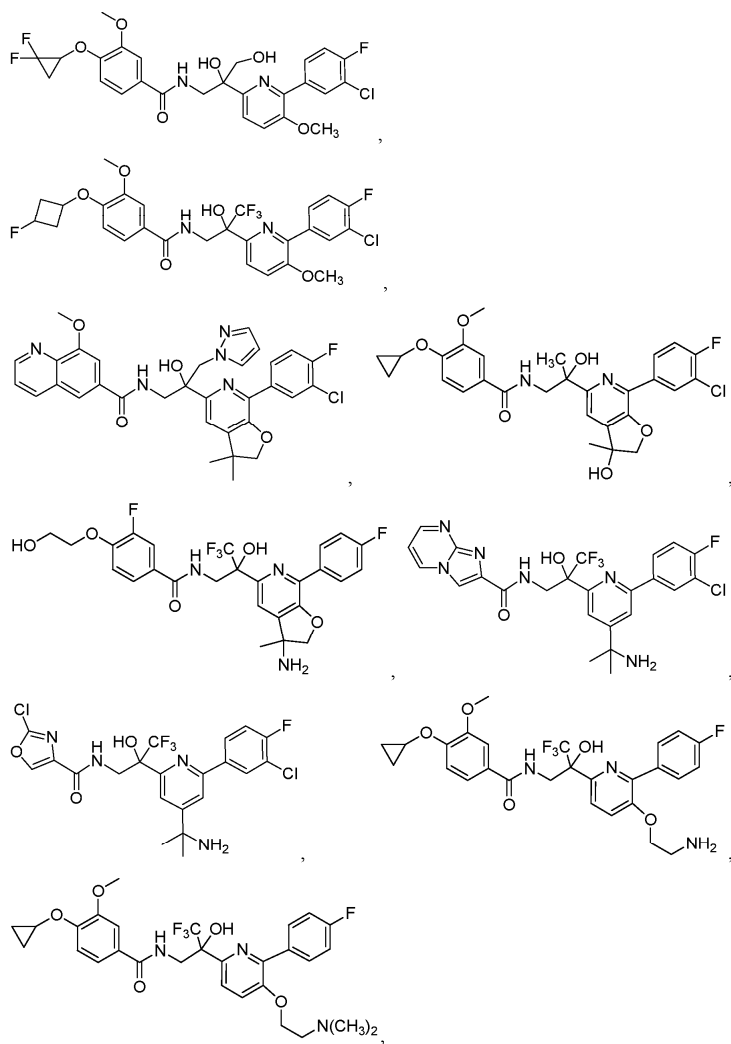




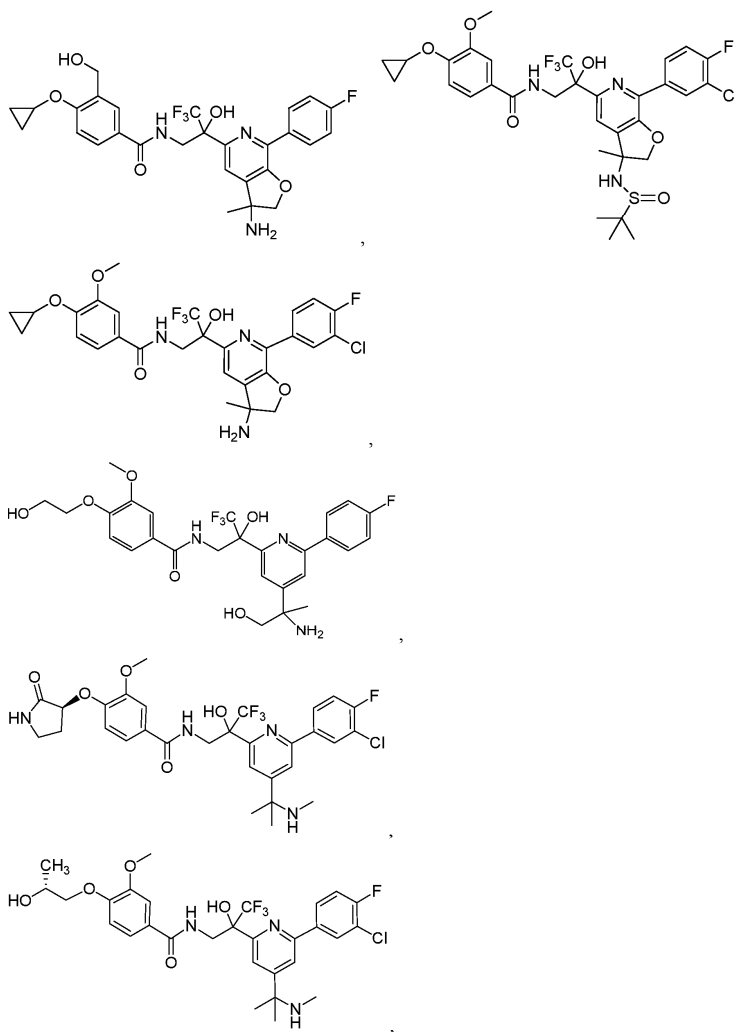


038819

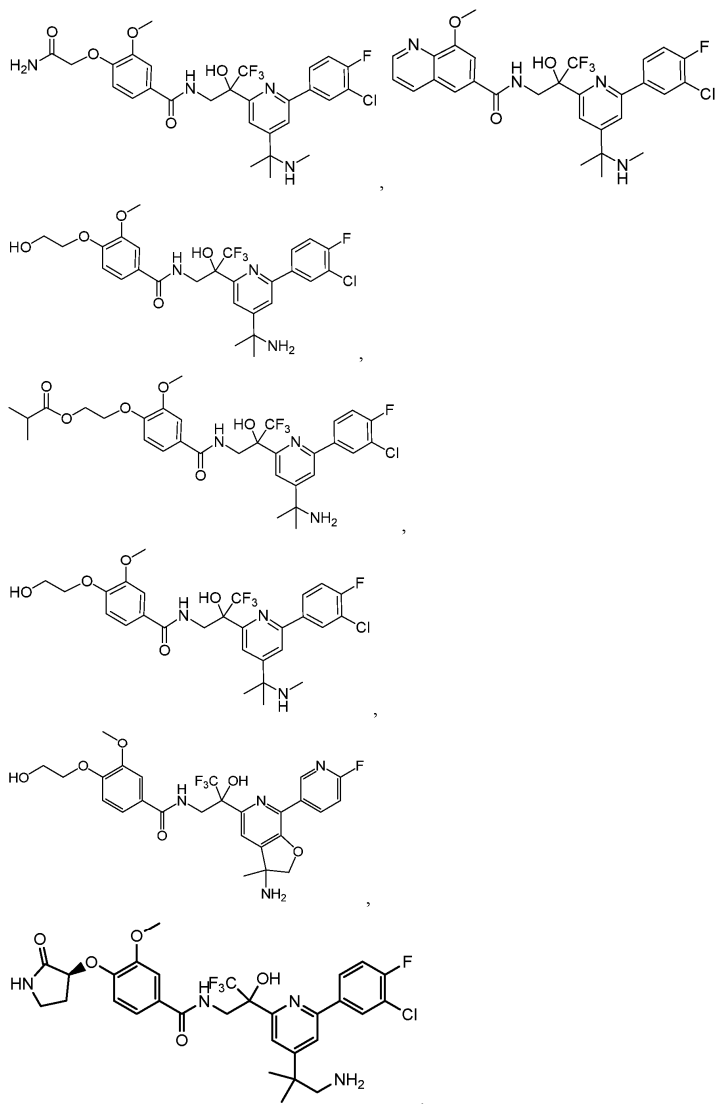




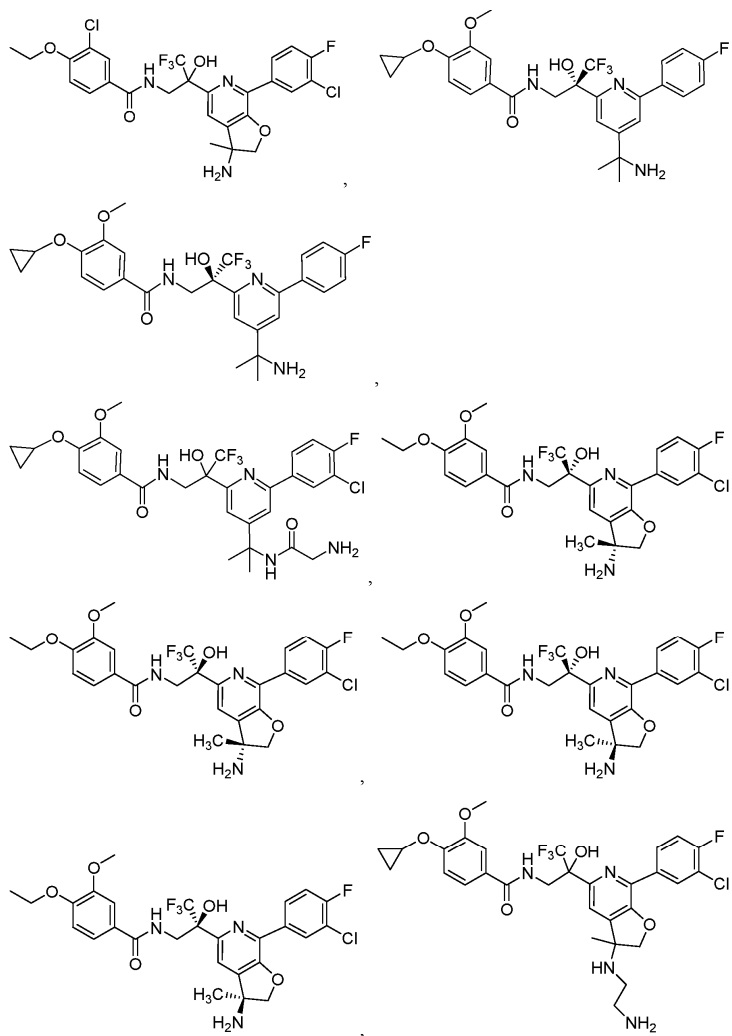
038819



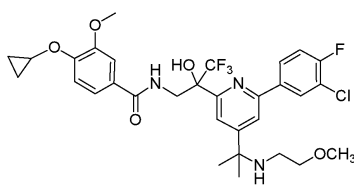
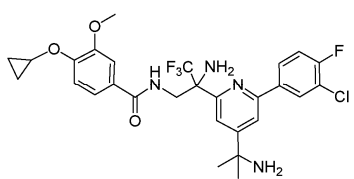
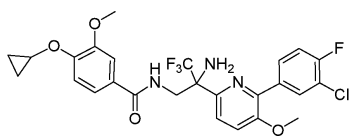
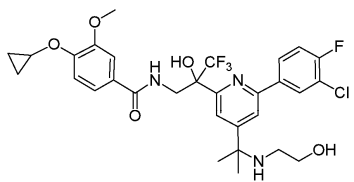
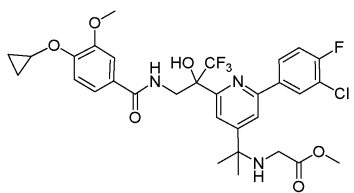
038819

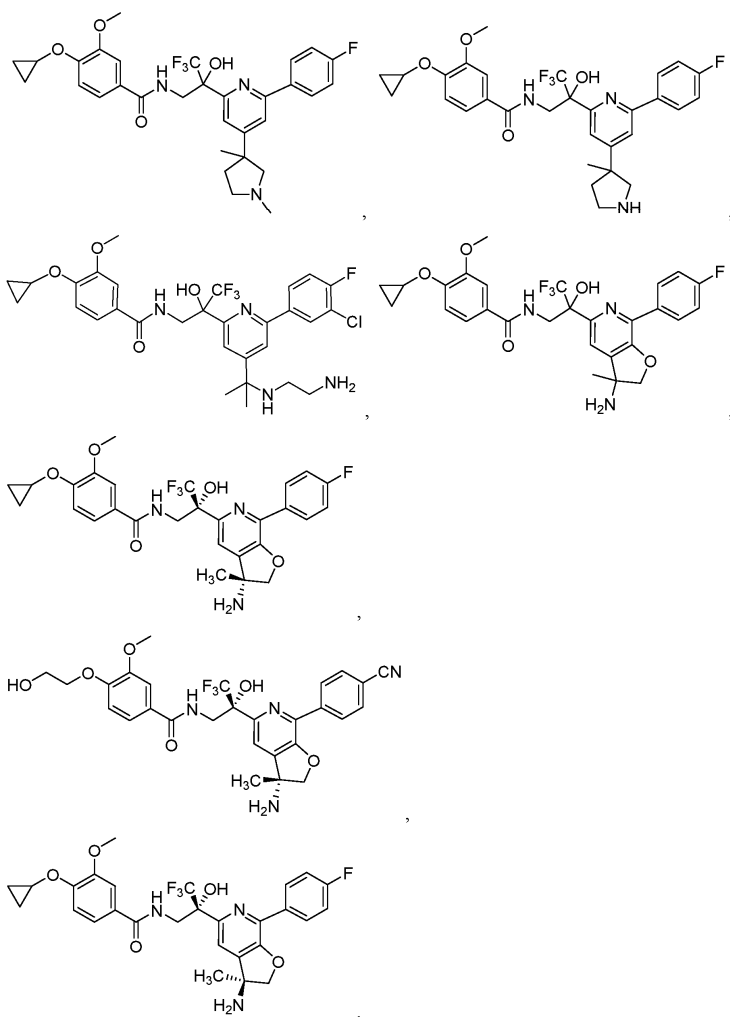


038819



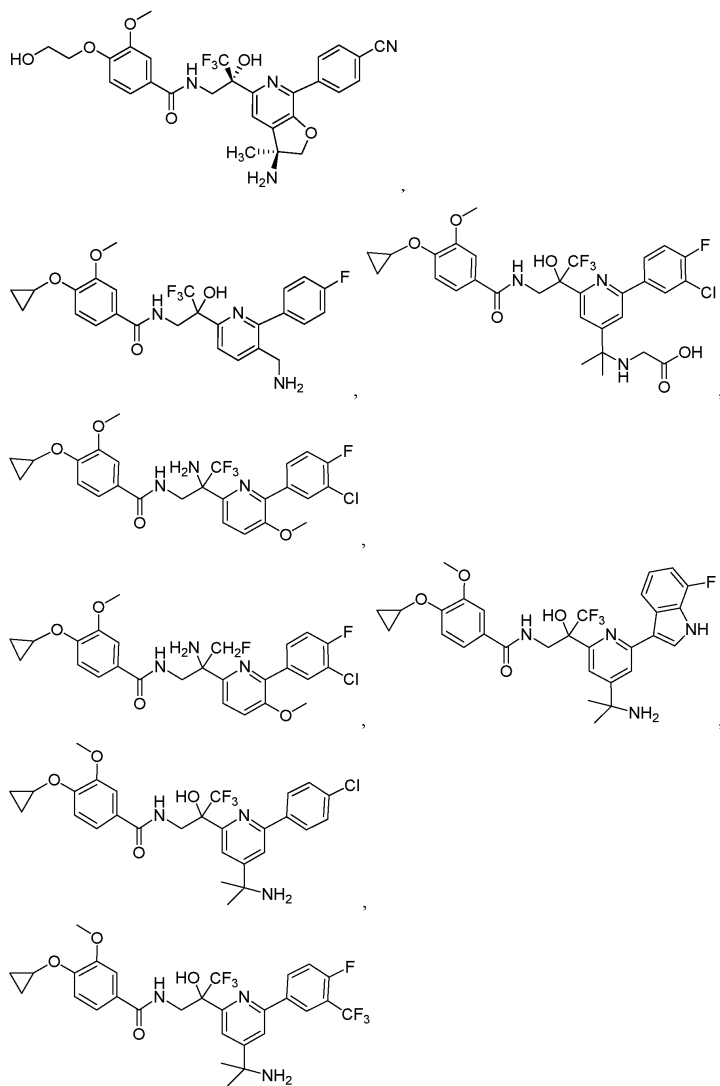
038819

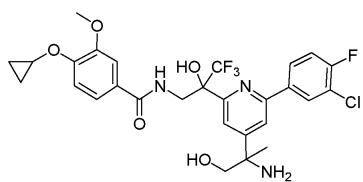
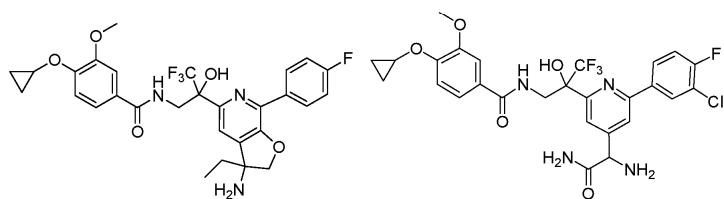
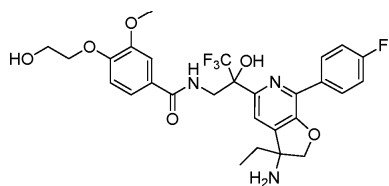
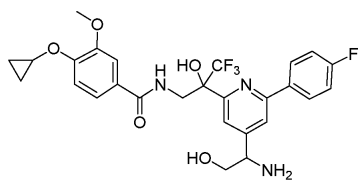
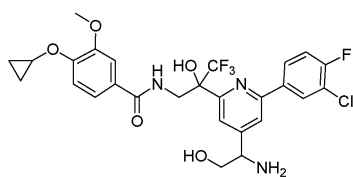
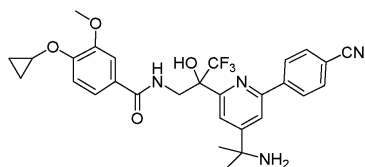
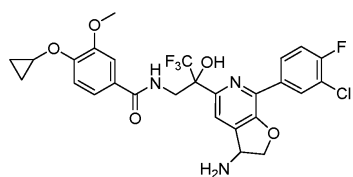
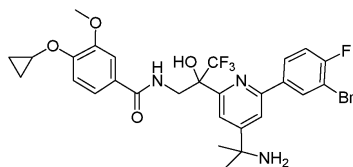
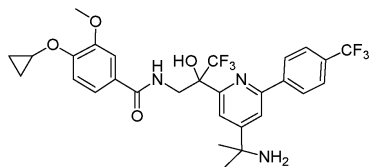
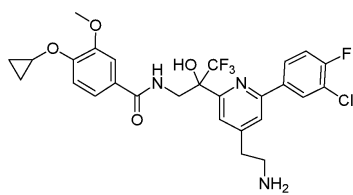






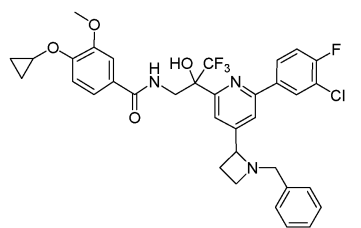
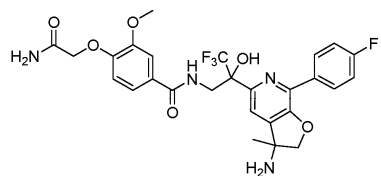
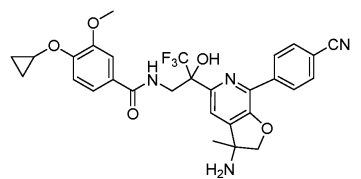
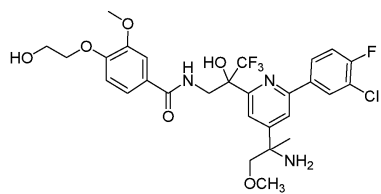
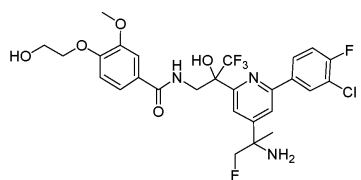
038819



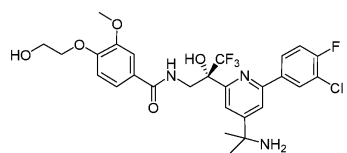
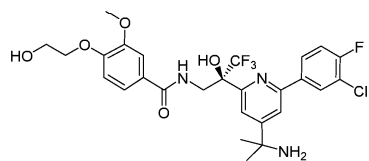
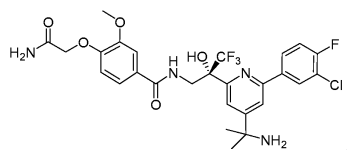
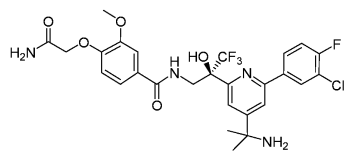
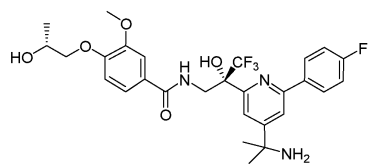
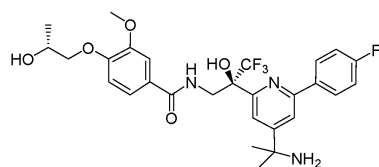




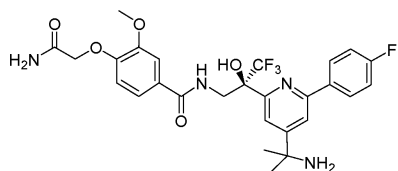
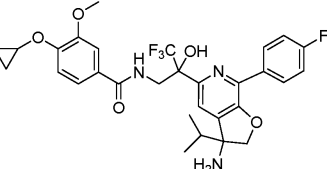
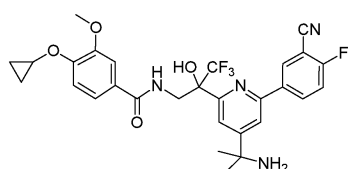
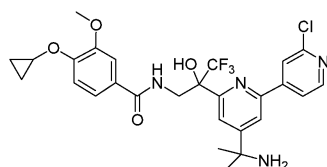
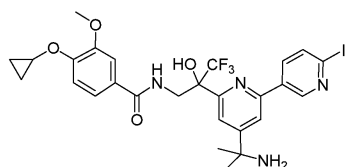
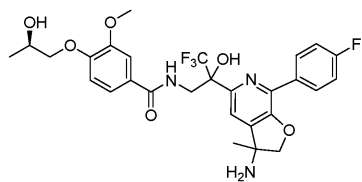
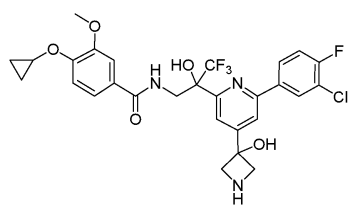
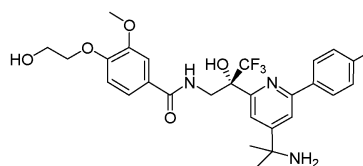
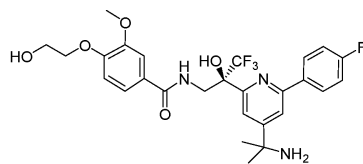
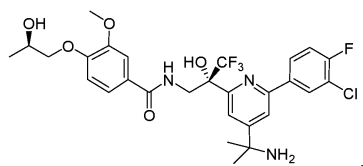
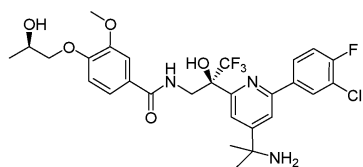
038819



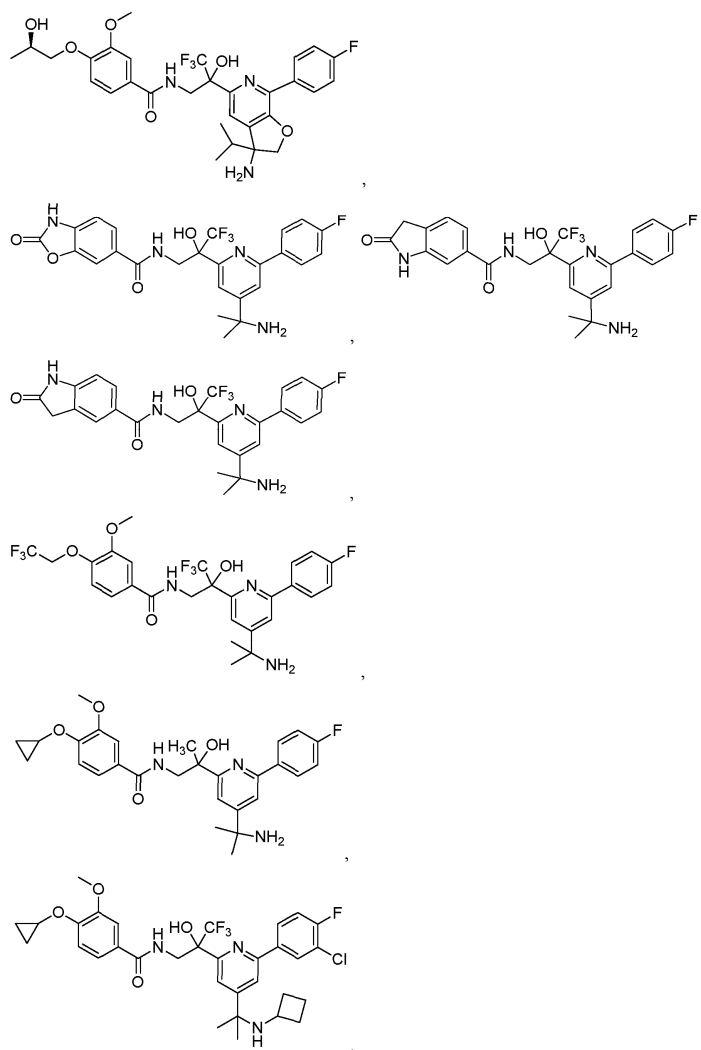
038819



038819

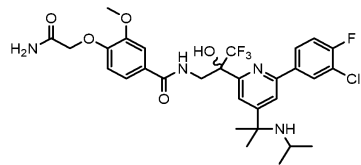
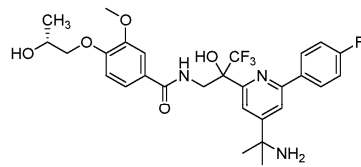
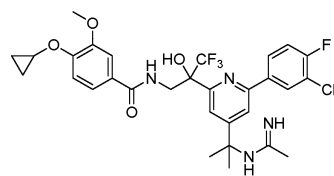
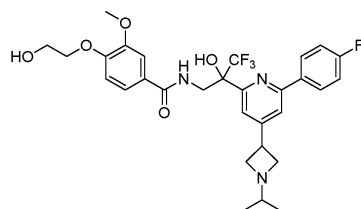
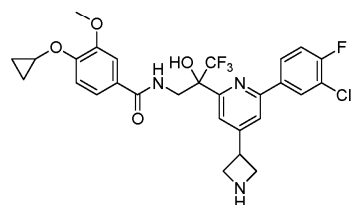
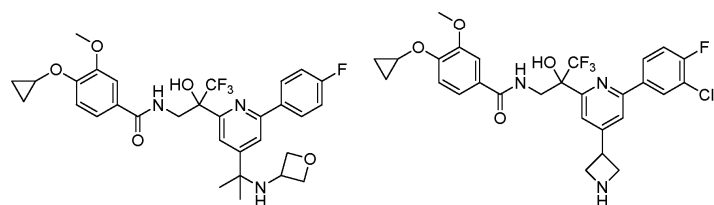
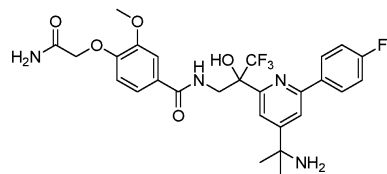
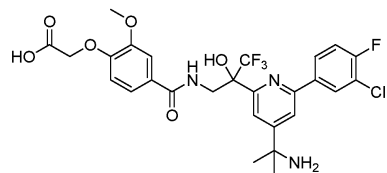
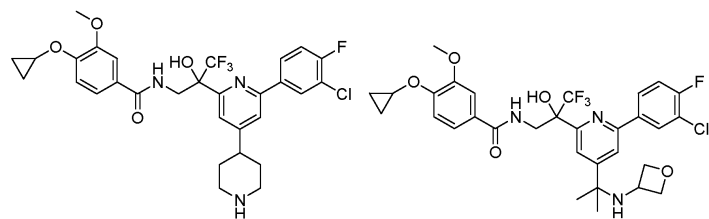




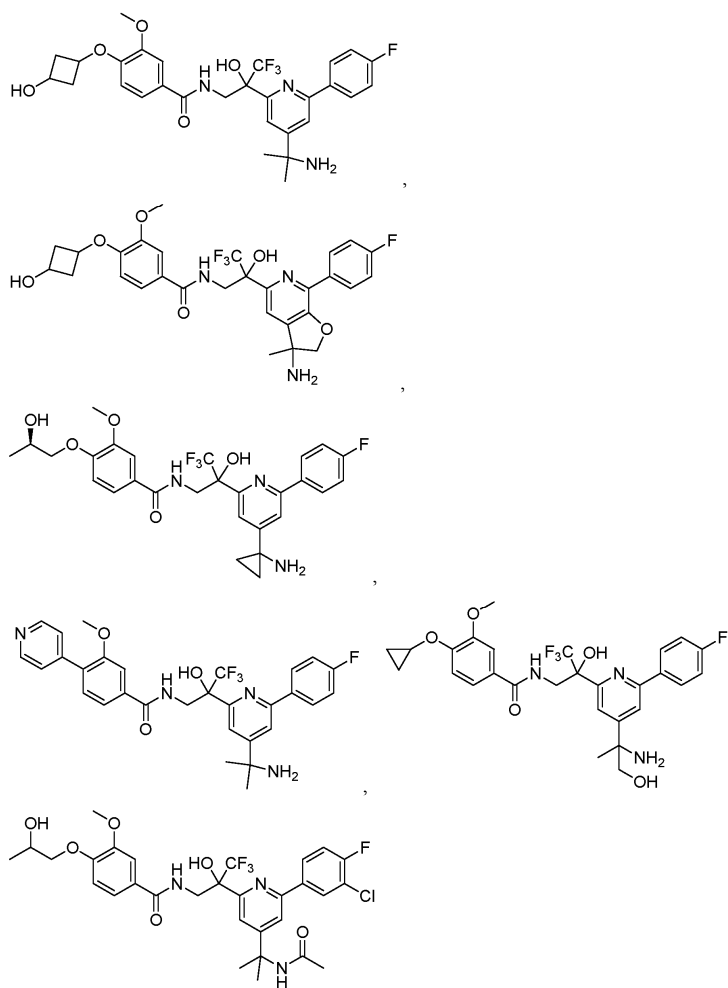




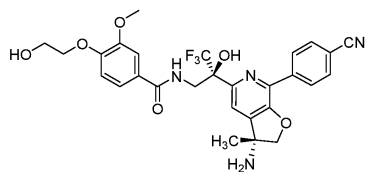
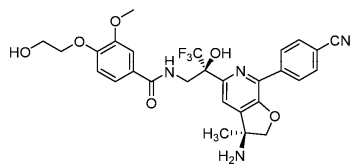
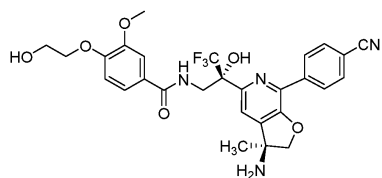
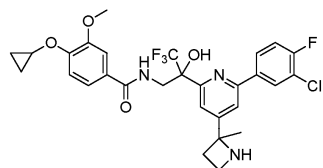
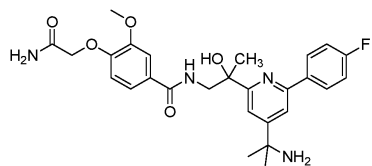
038819

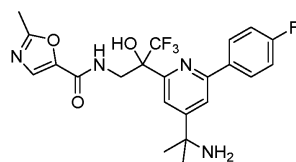
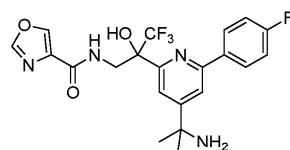
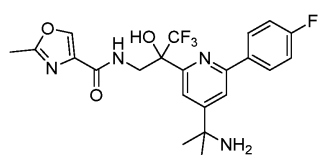
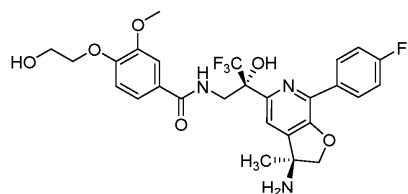
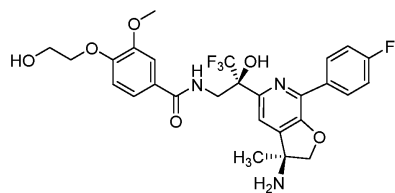
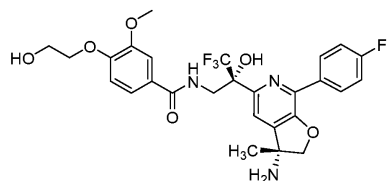
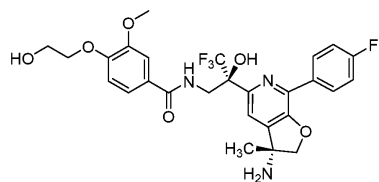
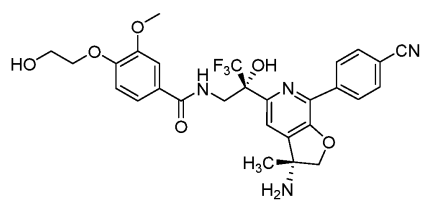


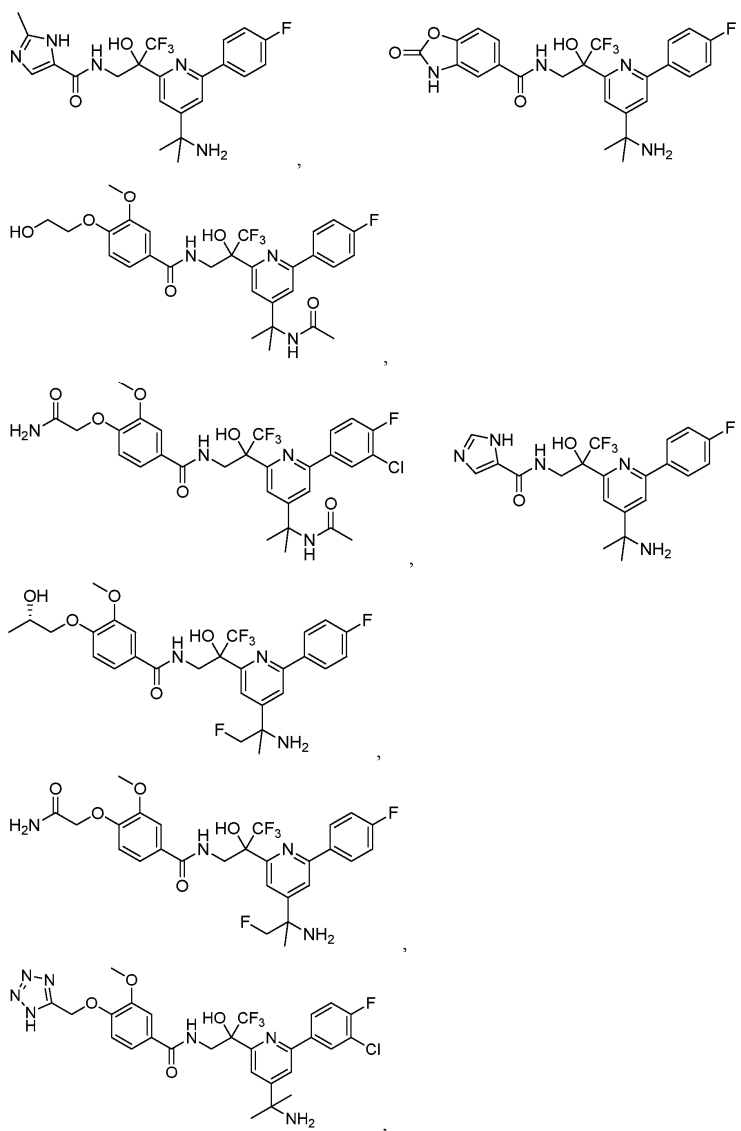




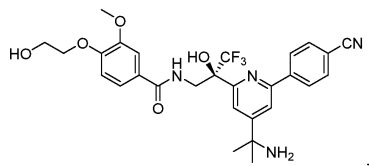
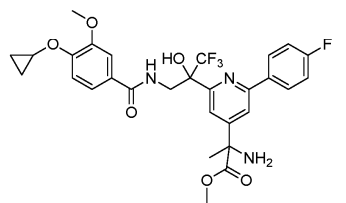
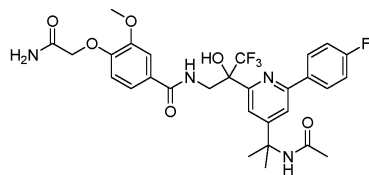
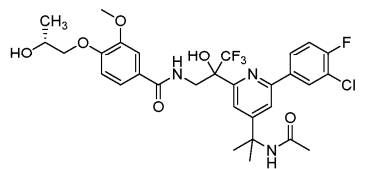
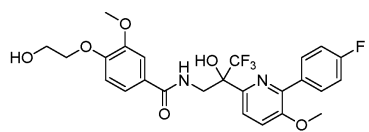
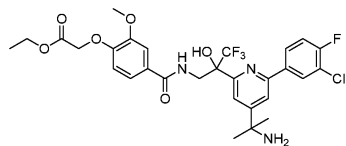
038819



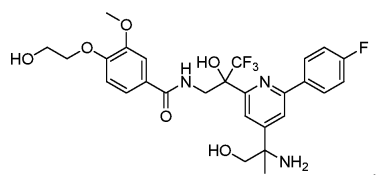
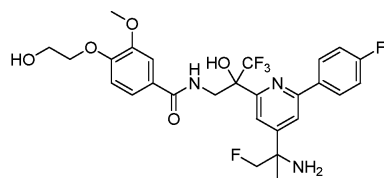
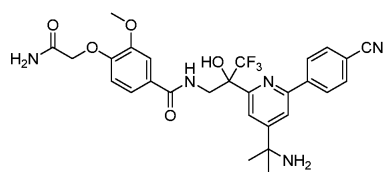
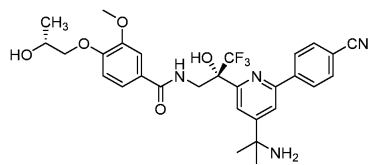
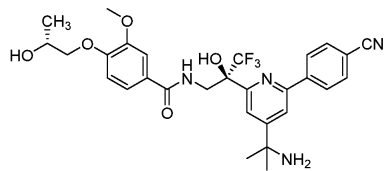
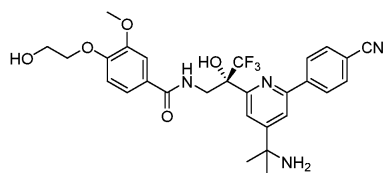




038819

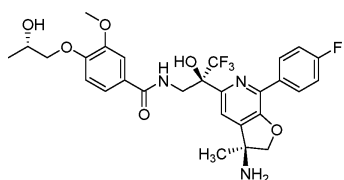
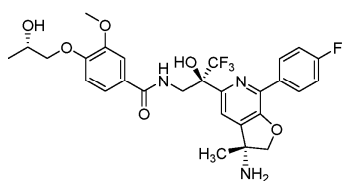
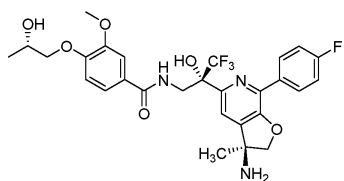
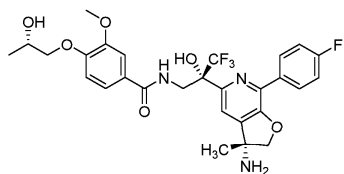
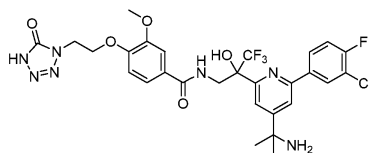


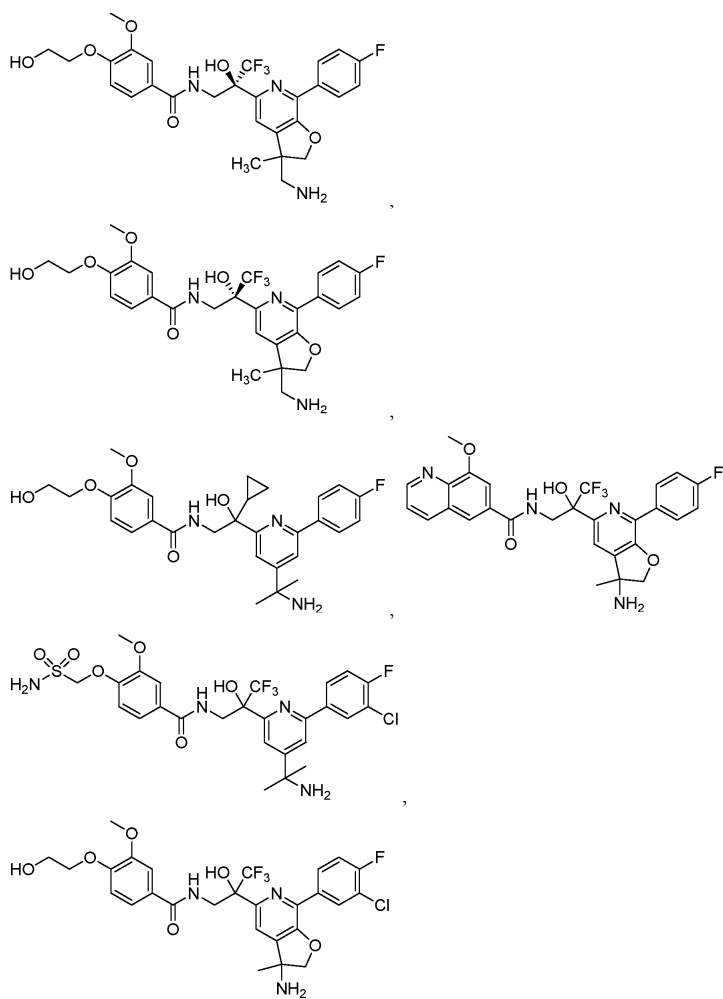
038819

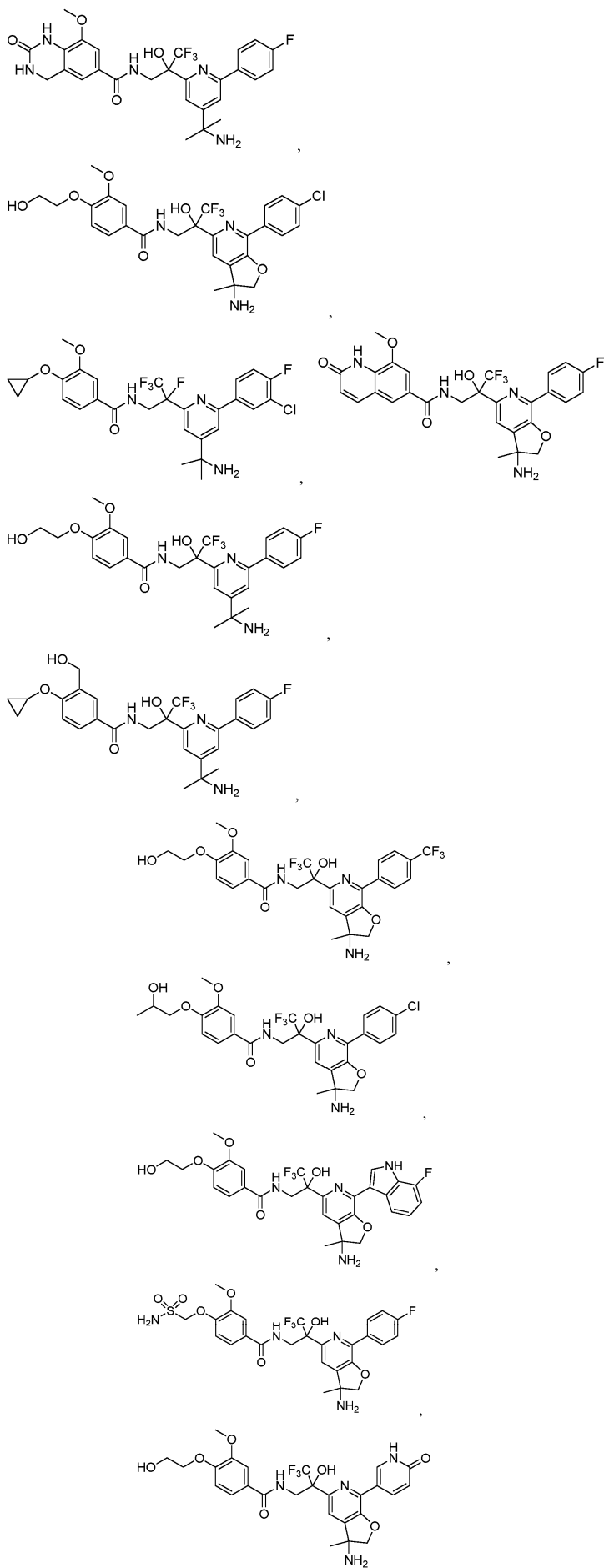


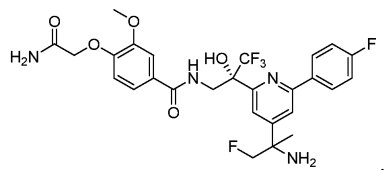
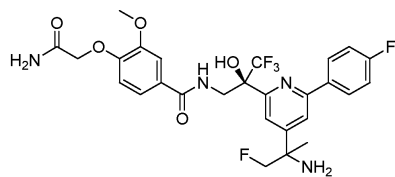
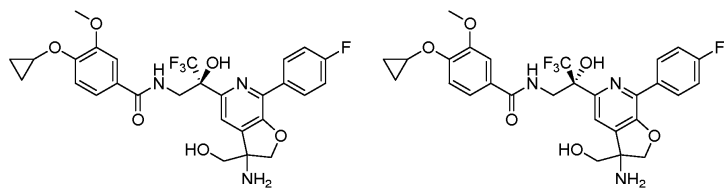
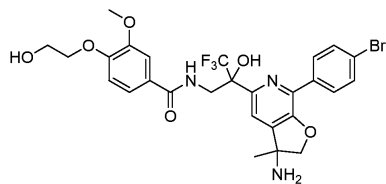
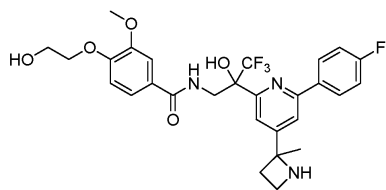


038819

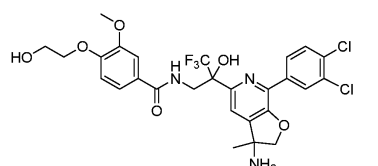
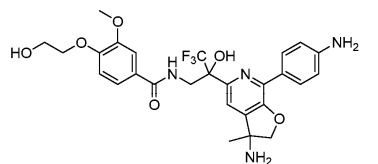
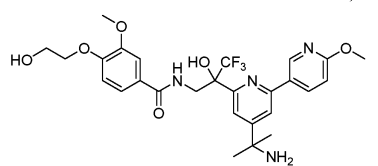
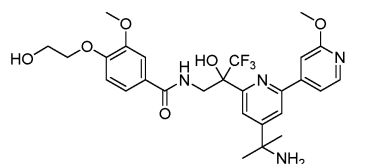
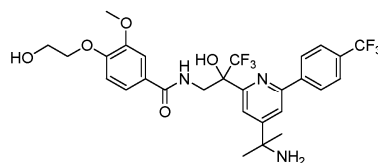
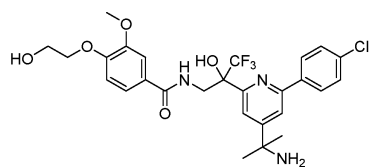




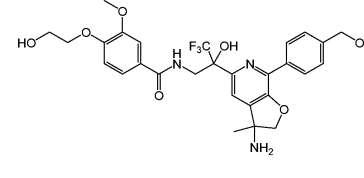
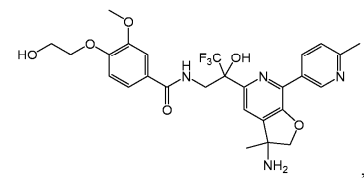
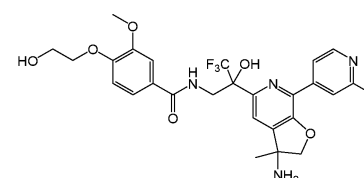
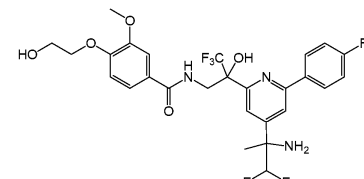
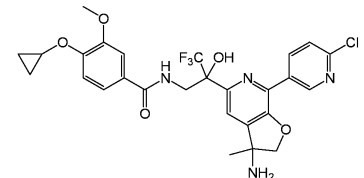
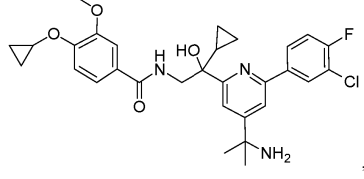
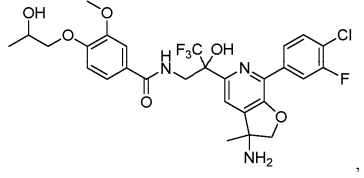
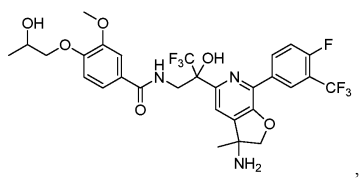
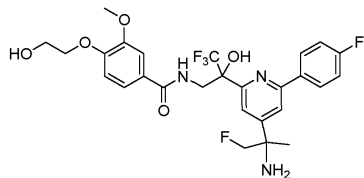
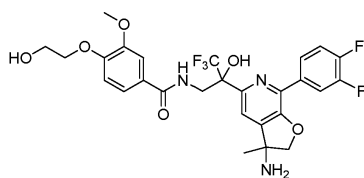




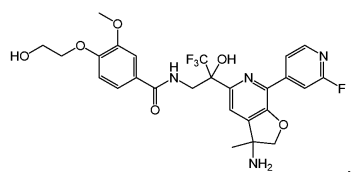
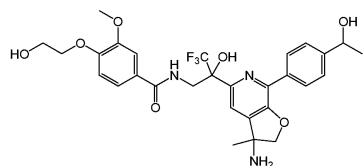
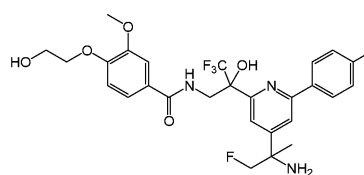
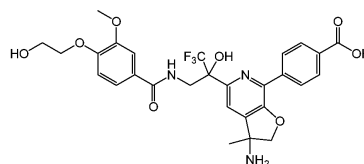
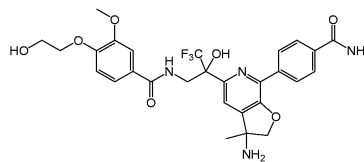
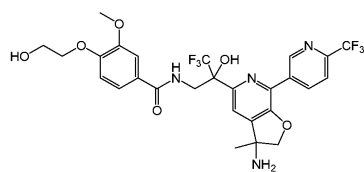
038819



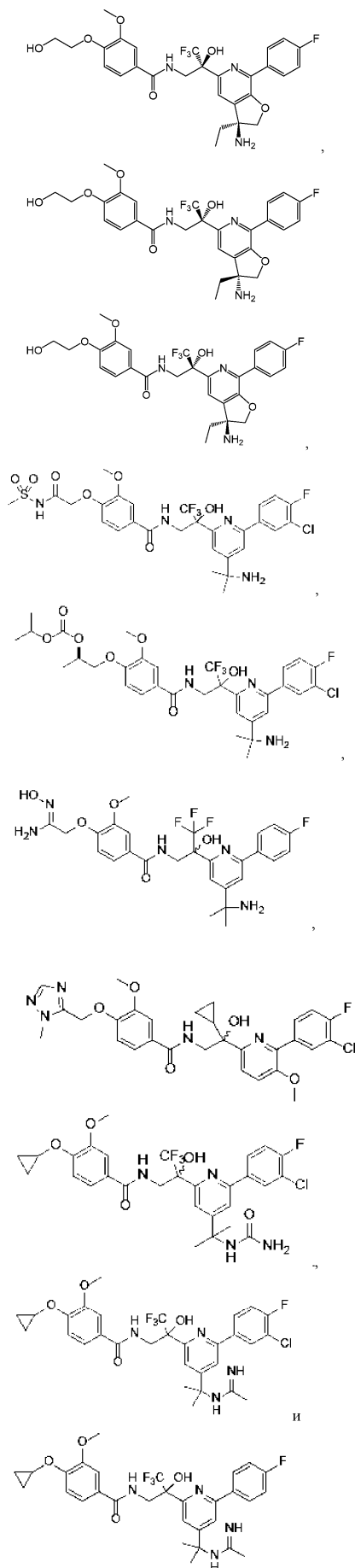
038819



038819



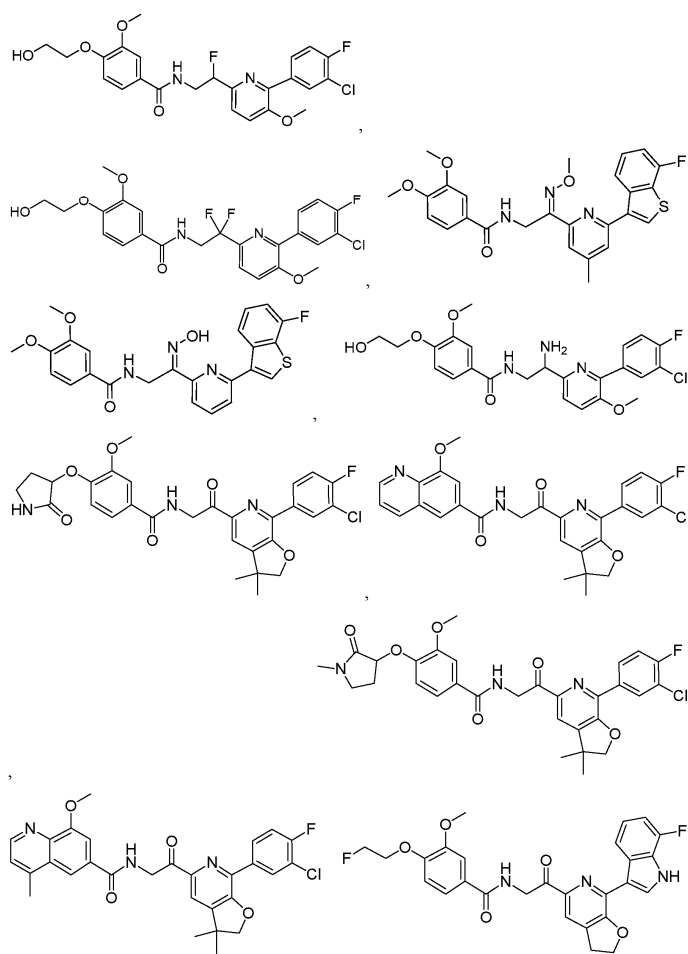
038819



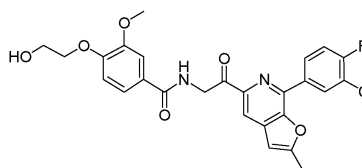
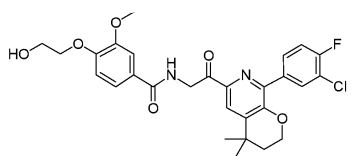
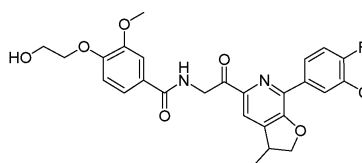
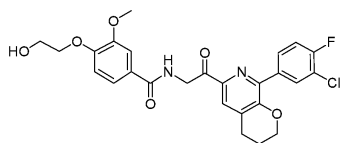
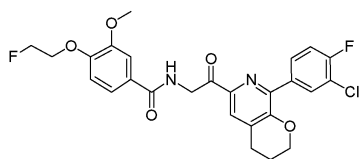
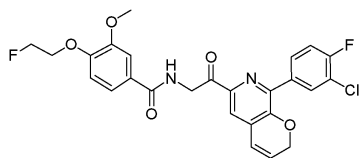
и фармацевтически приемлемых солей перечисленных выше соединений.

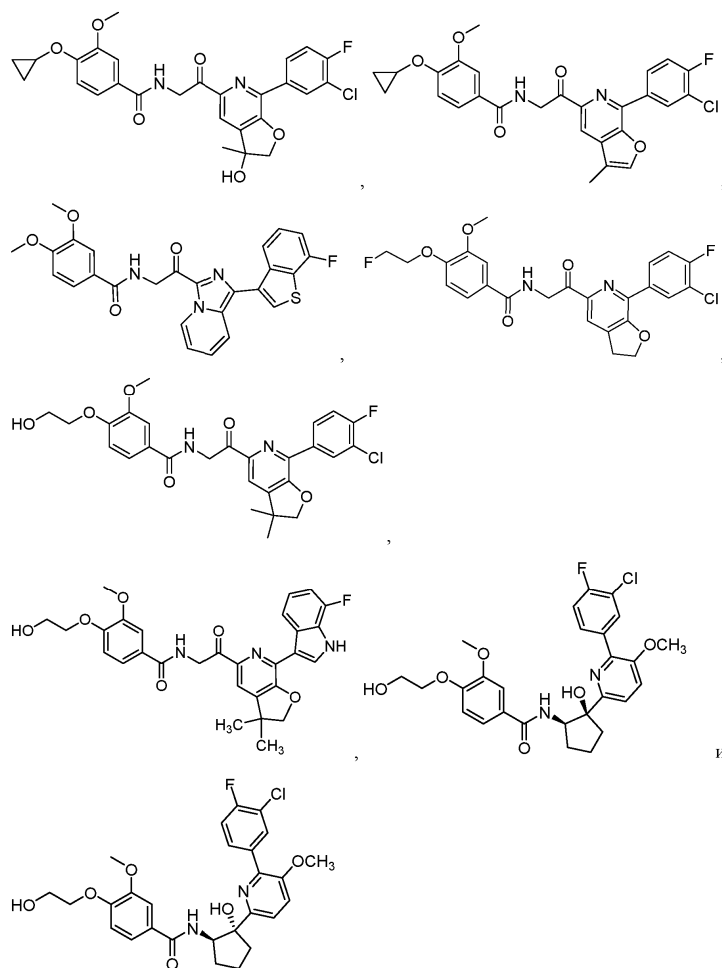


39. Соединение по п.1, отличающееся тем, что соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:



038819





и фармацевтически приемлемых солей перечисленных выше соединений.

40. Фармацевтическая композиция для лечения парамиксовирусной инфекции, содержащая эффективное количество соединения по любому из пп.1-39 или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, вспомогательное вещество или их комбинацию.

41. Способ облегчения или лечения парамиксовирусной инфекции, включающий введение субъекту, страдающему парамиксовирусной инфекцией, эффективного количества соединения по любому из пп.1-39 или его фармацевтически приемлемой соли.

42. Способ ингибирования репликации парамиксовируса, включающий приведение клетки, инфицированной парамиксовирусом, в контакт с эффективным количеством соединения по любому из пп.1-39 или его фармацевтически приемлемой соли.

43. Способ облегчения или лечения парамиксовирусной инфекции, включающий приведение клетки, инфицированной парамиксовирусом, в контакт с эффективным количеством соединения по любому из пп.1-39 или его фармацевтически приемлемой соли.

44. Способ по любому из пп.41-43, отличающийся тем, что парамиксовирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную респираторно-синцитиальным вирусом человека.

45. Способ по любому из пп.41-43, дополнительно включающий применение одного или более дополнительных противовирусных агентов.

46. Способ по п.45, отличающийся тем, что парамиксовирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную респираторно-синцитиальным вирусом человека; и при этом один или более противовирусных агентов выбраны из группы, состоящей из антитела к РСВ (респираторно-синцитиальному вирусу), ингибитора белка слияния, ингибитора N-белка, ингибитора полимеразы РСВ, ингибитора инозин-5'-монофосфатдегидрогеназы (IMPDH), интерферона и другого соединения, которое ингибирует вирус РСВ, или фармацевтически приемлемых солей любого из указанных выше агентов.

47. Способ по п.46, отличающийся тем, что один или более противовирусных агентов выбраны из группы, состоящей из

иммуноглобулина против РСВ для внутривенного введения - RSV-IGIV,

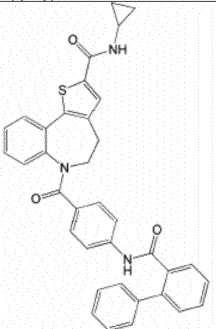
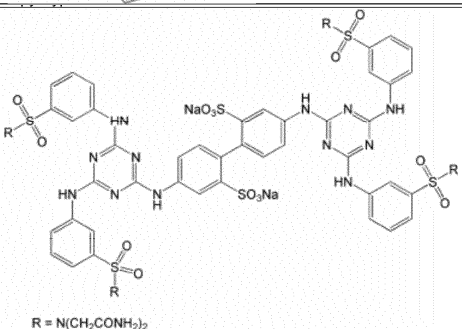
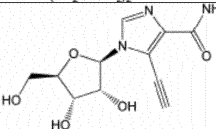
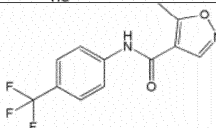
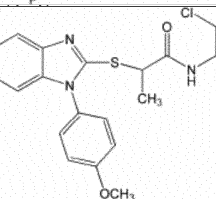
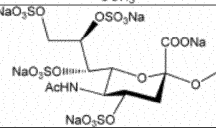
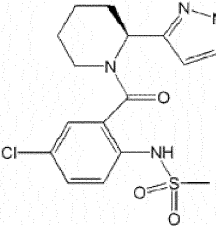
паливизумаба, мотавизумаба,

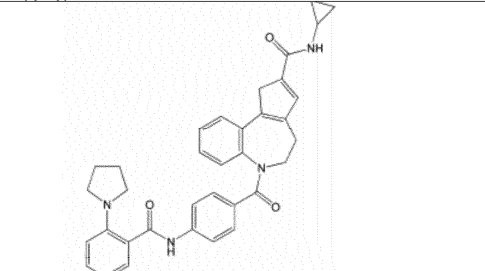
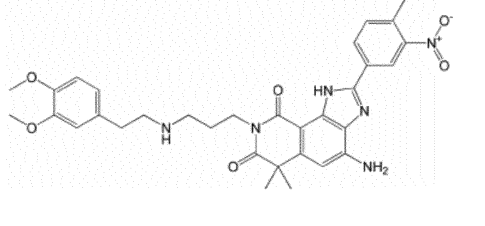
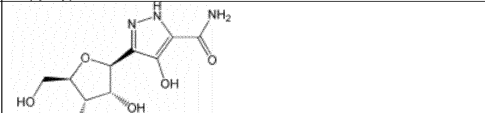
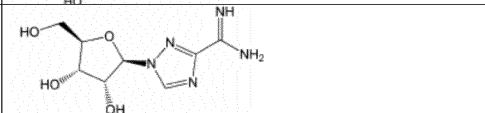
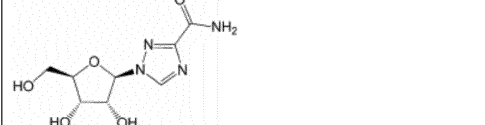

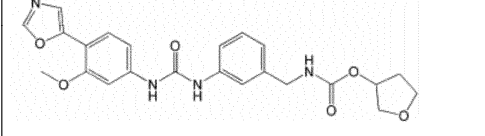
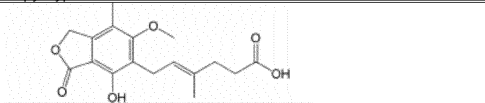
1-циклопропил-3-[[1-(4-гидроксibuтил)бензимидазол-2-ил]метил]имидазо[4,5-с]пириндин-2-она (BMS-433771),

4,4''-бис-{4,6-бис-[3-(бис-карбамоилметилсульфамойл)фениламино]-(1,3,5)триазин-2-

иламино}бифенил-2,2"-дисульфоновой кислоты (RFI-641),  
 4,4'-бис-[4,6-ди[3-аминофенил-N,N-бис-(2-карбамоилэтил)сульфонилимино]-1,3,5-триазин-2-иламино]бифенил-2,2'-дисульфоновой кислоты, динатриевой соли (CL387626),  
 2-[[2-[[1-(2-аминоэтил)-4-пиперидинил]амино]-4-метил-1H-бензимидазол-1-ил]-6-метил-3-пиридинола (JNJ-2408068),  
 2-[[6-[[2-(3-гидроксипропил)-5-метилфенил]амино]метил]-2-[[3-(морфолин-4-ил)пропил]амино]-бензимидазол-1-ил]метил]-6-метилпиридин-3-ола (TMC-353121),  
 5,5'-бис-[1-(((5-амино-1H-тетразолил)имино)метил)]2,2',4"-метилидинтрисфенола (VP-14637, MDT-637),  
 N-(2-гидроксиэтил)-4-метокси-N-метил-3-(6-метил-[1,2,4]триазоло[3,4-а]фталазин-3-ил)бензол-сульфонамида (P13),  
 2-((2-((1-(2-аминоэтил)пиперидин-4-ил)амино)-4-метил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ола (R170591),  
 1,4-бис-(3-метилпиридин-4-ил)-1,4-дiazепана (C15),  
 (R)-9b-(4-хлорфенил)-1-(4-фторбензоил)-2,3-дигидро-1H-имидазо[1',2':1,2]пирроло[3,4-с]пиридин-5(9bH)-она (BTA9981),  
 [2,2-бис-(докосилокси-оксиметил)пропил-5-ацетамидо-3,5-дидезокси-4,7,8,9-тетра-О-(натрий-оксисульфонил)-D-глицеро-D-галакто-2-нонулопиранозид]оната (MBX-300),  
 BTA-C286, N-(2-((S)-2-(5-((S)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-хлорфенил)метансульфонамида (GS-5806),  
 анти-PCB нанотела, ингибитора белка слияния (такого как пептид, имеющий последовательность DEFDAISQVNNKINQSLAFIRKSDELL (T-67),  
 пептид, имеющий последовательность FDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLHNVNAGKST (T-118),  
 (S)-1-(2-фторфенил)-3-(2-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-1H-бензо[e][1,4]дiazепин-3-ил)мочевины (PCB-604),  
 STP-92, iKT-041, 6-{4-[(бифенил-2-илкарбонил)амино]бензоил}-N-циклопропил-5,6-дигидро-4H-тиено[3,2-d][1]бензазепин-2-карбоксамид (YM-53403),  
 N-циклопропил-5-(4-(2-(пирролидин-1-ил)бензамидо)бензоил)-5,6,7,10-тетрагидробензо[b]-циклопента[d]азепин-9-карбоксамид,  
 6-(4-(2-(2-окса-7-азаспиро[3,5]нонан-7-ил)никотинамидо)бензоил)-N-циклопропил-5,6-дигидро-4H-бензо[b]тиено[2,3-d]азепин-2-карбоксамид, 4-амино-8-(3-{[2-(3,4-диметоксифенил)этил]амино}пропил)-6,6-диметил-2-(4-метил-3-нитрофенил)-1H-имидазо[4,5-b]-изохинолин-7,9(6H,8H)-диона, AZ27,  
 рибавирина 5-этинил-1-бета-D-рибофуранозилимидазол-4-карбоксамид (EICAR),  
 4-гидрокси-3-бета-D-рибофуранозилпиразол-5-карбоксамид (пиразофурина),  
 1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (тарибавирина, вирамида),  
 1,3,4-тиадиазол-2-илцианамида (LY253963),  
 тетрагидрофуран-3-ил-3-(3-(3-метокси-4-(оксазол-5-ил)фенил)уреидо)бензилкарбамата (VX-497),  
 (4E)-6-(4-гидрокси-6-метокси-7-метил-3-оксо-1,3-дигидро-2-бензофуран-5-ил)-4-метилгекс-4-еновой кислоты (микоеноловой кислоты),  
 2-морфолин-4-илэтил-(E)-6-(4-гидрокси-6-метокси-7-метил-3-оксо-1H-2-бензофуран-5-ил)-4-метилгекс-4-еноата (микоенолата мофетила),  
 интерферона 1 типа, интерферона 2 типа, интерферона 3 типа,  
 двухцепочечного РНК-олигонуклеотида,  
 5-метил-N-[4-(трифторметил)фенил]изоксазол-4-карбоксамид (лефлумомида),  
 N-(2-хлор-4-метилфенил)-2-((1-(4-метоксифенил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тио)пропанамида (JMN3-003),  
 препарата рекомбинантного СС10 человека для интратрахеального введения (CG-100),  
 высокотитрового иммуноглобулина человека (RI-001), не-нейтрализующего МАТ против G-белка (mAb 131-2G),  
 ALN-PCB01, ALN-PCB02, Medi-559, Medi-534 и Medi-557,  
 и фармацевтически приемлемых солей перечисленных выше соединений.

Название или CAS - номер	Название по IUPAC	Структура
BMS-433771	1-циклопропил-3-[[1-(4-гидроксипропил)бензимидазол-2-ил]метил]имидазо[4,5-с]пиридин-2-он	
VP-14637 (MDT-637)	5,5'-бис[1((5-амино-1H-тетразолил)имино)метил]2,2',4''-метилиднтрисфенол	
JNJ-2408068	2-[[2-[[1-(2-аминоэтил)-4-пиперидинил]амино]-4-метил-1H-бензимидазол-1-ил]-6-метил-3-пиридинол]	
TMC-353121	2-[[6-[[[2-(3-гидроксипропил)-5-метилфенил]амино]метил]-2-[[3-(морфолин-4-ил)пропил]амино]бензимидазол-1-ил]метил]-6-метилпиридин-3-ол	
P13	N-(2-гидроксиэтил)-4-метокси-N-метил-3-(6-метил-[1,2,4-]триазоло[3,4-а]фталазин-3-ил)бензолсульфонамид	
C15	1,4-бис(3-метилпиридин-4-ил)-1,4-дизаепан	
R170591	2-((2-((1-(2-аминоэтил)пиперидин-4-ил)амино)-4-метил-1H-бензо[d]имидазо-1-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ол	
ВТА9981	(R)-9b-(4-хлорфенил)-1-(4-фторбензоил)-2,3-дигидро-1H-имидазо[1',2':1,2]пирроло[3,4]пиридин-5(9bH)он (ВТА9981)	
RSV-604	(S)-1-(2-фторфенил)-3-(2-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-1H-бензо[e][1,4]дизаепин-3-ил)мочевина	

YM-53403	6-{4-[(бифенил-2-илкарбонил)амино]бензоил}-N-циклопропил-5,6-дигидро-4H-тиено[3,2-d][1]бензазепин-2-карбоксамид	
RFI-641	4,4'-бис-{4,6-бис-[3-(бискарбамоилметил-сульфамойл)-фениламино]-(1,3,5)триазин-2-иламино}-бифенил-2,2''-дисульфоновая кислота	 <p style="text-align: center;">R = N(CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>)<sub>2</sub></p>
EICAR	5-этинил-1-бета-D-рибофуранозилимидазол-4-карбоксамид	
лефлумомид	5-метил-N-[4-(трифторметил)фенил]-изоксазол-4-карбоксамид	
JMN3-003	N-(2-хлор-4-метилфенил)-2-((1-(4-метоксифенил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тио)-пропанамид	
MBX300	[2,2-бис(докозилкси-оксиметил)пропил-5-ацетиамидо-3,5-дидезокси-4,7,8,9-тетра-О-(натрий-оксисульфонил)-D-глицеро-D-галакто-2-нонулопиранозид]онат	
GS-5806	N-(2-((S)-2-(5-((S)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-хлорфенил)метансульфонамид	

	N-циклопропил-5-(4-(2-(пирролидин-1-ил)бензамидо)бензоил)-5,6,7,10-тетрагидробензо[b]циклопента[d]азепин-9-карбоксамид	
851658-10-1	4-амино-8-(3-([2-(3,4-диметоксифенил)этил]амино)пропил)-6,6-диметил-2-(4-метил-3-нитрофенил)-1H-имидазо[4,5-h]-изохинолин-7,9(6H,8H)-дион	
пиразофурин	4-гидрокси-3-бета-D-рибофуранозилпиразол-5-карбоксамид	
Таривавирин(вирамидин)	1-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил]-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксимидамид	
рибавирин	1-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)оксолан-2-ил]-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид	
LY253963	1,3,4-тиадиазол-2-илцианамид	
VX-497	тетрагидрофуран-3-иловый эфир 3-(3-(3-метокси-4-(оксазол-5-ил)фенил)уреидо)бензилкарбаминовой кислоты	
Микофеноловая кислота	(4E)-6-(4-гидрокси-6-метокси-7-метил-3-оксо-1,3-дигидро-2-бензофуран-5-ил)-4-метилгекс-4-еновая кислота	
Микофенолат мофетил	2-морфолин-4-илэтиловый эфир (E)-6-(4-гидрокси-6-метокси-7-метил-3-оксо-1H-2-бензофуран-5-ил)-4-метилгекс-4-еноат	