

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **040011**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.04.08

(51) Int. Cl. *A61K 31/5377* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

(21) Номер заявки
201891644

(22) Дата подачи заявки
2017.03.07

(54) АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) **62/304,661**

(32) **2016.03.07**

(33) **US**

(43) **2019.04.30**

(86) **PCT/US2017/021031**

(87) **WO 2017/155909 2017.09.14**

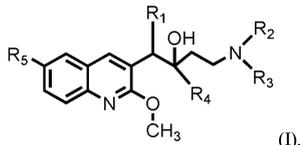
(56) US-A1-20060142279
US-A1-20150065502
US-A1-20140045791
US-A1-20070249667
WO-A1-2008068267
US-B2-8350040
US-A1-20110059948

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ЗЕ ГЛОБАЛ ЭЛЛАЙЕНС ФО ТБ
ДРАГ ДЕВЕЛОПМЕНТ, ИНК. (US);
ЯНССЕН ФАРМАСЬЮТИКА НВ
(BE)**

(72) Изобретатель:
**Аптон Анна Мария, Купер Кристофер
Блэр (US), Марсел Кунрад Йозел
Лодевейк (BE), Гиймон Жером Эмиль
Жорж (FR), Ван Ден Брук Вальтер
Марсель Матильда (BE), Палмер
Брайан Десмонд (NZ), Ма Чжэнькунь
(US)**

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I)



включая любые его стереохимически изомерные формы, или его фармацевтически приемлемым солям и фармацевтической композиции, содержащей указанные соединения, для лечения туберкулеза. Также предложен способ лечения туберкулеза с использованием указанных соединений.

B1**040011****040011****B1**

Область техники

Изобретение в целом относится к диарилхинолиновым соединениям, обладающим антибактериальной активностью, и, в частности, имеющим противотуберкулезные свойства. Все документы, которые цитируются в настоящей заявке или на которые приведены ссылки ниже, явным образом включены в настоящую заявку посредством ссылки.

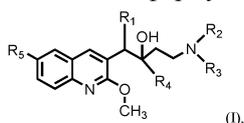
Уровень техники

Mycobacterium tuberculosis представляет собой возбудителя туберкулеза ("ТВ"), изнуряющего инфекционного заболевания. По оценкам ежегодно в мире от туберкулеза умирают около 2 миллионов пациентов. Отсутствие должного лечения туберкулеза вызвала глобальную резистентность к лекарственным средствам у туберкулезной микобактерии, вследствие чего некоторые лекарства оказались неэффективными.

В данной области техники существует необходимость в получении фармацевтических соединений, обеспечивающих преимущества по сравнению с соединениями, используемыми в настоящее время.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I)



включая любые его стереохимически изомерные формы, где

R₁ представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, необязательно моно-, би- или тризамещенный независимо C₁₋₆алкилом, галогеном, C₁₋₁₀алкокси, -SCH₃, SCH₂CH₃, -N(CH₂CH₃)₂ или -N(CH₃)₂,

бензофуранил,

2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил,

2,3-дигидро-1H-инден-4-ил или

5,6,7,8-тетрагидронафтален-1-ил;

R₂ и R₃ независимо друг от друга представляют собой водород или C₁₋₆алкил;

R₄ представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, моно-, би- или тризамещенный независимо C₁₋₁₀алкокси, -O-C₃₋₈циклоалкилом, -S-C₁₋₆алкилом, дифторметокси или -N(CH₃)₂,

бензофуранил,

бензо[b]тиофенил или

2,3-дигидро-1H-инденил; и

R₅ представляет собой галоген или циано,

где гетероарил представляет собой гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из

N, O или S, или

1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(м-толил)бутан-2-ол;

2-(бензофуран-7-ил)-1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-4-(диметиламино)-1-фенилбутан-2-ол;

1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-2-(2,6-диэтоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-фтор-3-метоксифенил)бутан-2-ол;

2-(бензофуран-2-ил)-1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-4-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)бутан-2-ол;

2-(бензофуран-7-ил)-1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-4-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)бутан-2-ол;

1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-фтор-3-метоксифенил)бутан-2-ол;

2-(бензо[b]тиофен-7-ил)-1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-4-(диметиламино)-1-фенилбутан-2-ол;

1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-фтор-3-метоксифенил)-2-(2-изопропокси-6-метоксипиридин-4-ил)бутан-2-ол;

1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-4-(диметиламино)-2-(2-этокси-6-метоксипиридин-4-ил)-1-(2-фтор-3-метоксифенил)бутан-2-ол;

1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-4-(диметиламино)-2-(2-изопропокси-6-метоксипиридин-4-ил)-1-(м-толил)бутан-2-ол;

1-(6-хлор-2-метоксихинолин-3-ил)-2-(2,6-диэтоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-фтор-3-метоксифенил)бутан-2-ол;

1-(6-хлор-2-метоксихинолин-3-ил)-2-(2,6-диэтоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(м-толил)бутан-2-ол;

1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-2-(2,6-диэтоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(м-толил)бутан-2-ол;

1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-2-(2,6-диэтоксипиридин-4-ил)-1-(2,3-диметоксифенил)-4-(диметиламино)бутан-2-ол;

1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-1-(2,3-диметоксифенил)-4-(диметиламино)-2-(2,6-диметилпи-

ридин-4-ил)бутан-2-ол;

1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)бутан-2-ол;

1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-2-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-4-(диметиламино)-1-фенилбутан-2-ол;

2-(2,6-бис(этилтио)пиридин-4-ил)-1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-фтор-3-метоксифенил)бутан-2-ол;

2-(2,6-бис(метилтио)пиридин-4-ил)-1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-фтор-3-метоксифенил)бутан-2-ол;

1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-2-(2,6-диэтоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-фтор-3-метилфенил)бутан-2-ол;

1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-фтор-3-метоксифенил)-2-(2-метокси-6-(метилтио)пиридин-4-ил)бутан-2-ол;

1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-2-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-фтор-3-метоксифенил)бутан-2-ол;

1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-2-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-фтор-3-метилфенил)бутан-2-ол;

2-(2,6-бис(метилтио)пиридин-4-ил)-1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-фтор-3-метилфенил)бутан-2-ол;

1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-фтор-3-метилфенил)бутан-2-ол;

1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)бутан-2-ол;

3-(2-(бензофуран-2-ил)-4-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)-2-гидроксибутил)-2-метоксихинолин-6-карбонитрил;

3-(2-(бензофуран-7-ил)-4-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)-2-гидроксибутил)-2-метоксихинолин-6-карбонитрил;

3-(2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)-2-гидроксибутил)-2-метоксихинолин-6-карбонитрил;

3-(2-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-фтор-3-метоксифенил)-2-гидроксибутил)-2-метоксихинолин-6-карбонитрил;

3-(2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-фтор-3-метилфенил)-2-гидроксибутил)-2-метоксихинолин-6-карбонитрил;

3-(4-(диметиламино)-1-(2-фтор-3-метоксифенил)-2-гидрокси-2-(2-метокси-6-(метилтио)пиридин-4-ил)бутил)-2-метоксихинолин-6-карбонитрил;

3-(2-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-фтор-3-метилфенил)-2-гидроксибутил)-2-метоксихинолин-6-карбонитрил;

3-(2-(2,6-бис(метилтио)пиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-фтор-3-метилфенил)-2-гидроксибутил)-2-метоксихинолин-6-карбонитрил;

3-(2-(2,6-диэтоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-фтор-3-метилфенил)-2-гидроксибутил)-2-метоксихинолин-6-карбонитрил;

3-(2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-1-(3-фторфенил)-2-гидрокси-4-(метиламино)бутил)-2-метоксихинолин-6-карбонитрил; или

или к его фармацевтически приемлемой соли.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции для лечения туберкулеза, содержащей терапевтически эффективное количество соединения согласно формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли, а также фармацевтически приемлемый носитель.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу лечения туберкулеза, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения согласно формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого носителя.

Подробное описание изобретения

Следует понимать, что описание настоящего изобретения было упрощено для иллюстрации элементов, которые важны для ясного понимания настоящего изобретения, при этом чтобы обеспечить большую ясность не упомянуты многие другие элементы, присущие типичным фармацевтическим композициям. Специалистам в данной области техники будет понятно, что другие элементы и/или стадии являются желательными и/или необходимыми для реализации настоящего изобретения. Однако поскольку такие элементы и стадии хорошо известны в данной области техники и ввиду того, что они не способствуют лучшему пониманию настоящего изобретения, в настоящей заявке не приводится обсуждение указанных элементов и стадий. Раскрытие изобретения в настоящей заявке относится ко всем таким изменениям и модификациям указанных элементов и способов, которые известны специалистам в данной области техники. Кроме того, варианты реализации изобретения, указанные и проиллюстрированные в на-

стоящем документе, предназначены только для иллюстративных целей и не являются исчерпывающими или ограничивающими настоящее изобретение.

Используемые в настоящей заявке технические и научные термины имеют значения, обычно понимаемые специалистом в данной области техники, для которого предназначается настоящее изобретение, если не указано иное. Ссылки на различные методики и материалы, приведенные в настоящей заявке, известны специалистам в данной области. Стандартный набор справочной литературы, касающийся общих принципов фармакологии, включает Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th Ed., McGraw Hill Companies Inc., New York (2001). Любые подходящие материалы и/или методы, известные специалистам, могут быть использованы при осуществлении настоящего изобретения. Однако, описаны лишь предпочтительные материалы и методы. Материалы, реагенты и т.п., на которые приводится ссылка в описании и примерах ниже, могут быть получены из коммерческих источников, если не указано иное.

Соединение согласно настоящему изобретению неотъемлемо включает все его стереохимически изомерные формы. Термин "стереохимически изомерные формы", используемый выше или далее в настоящей заявке, определяет все возможные стереоизомерные формы, которыми могут обладать соединения формулы (I), и их N-оксиды, фармацевтически приемлемые соли, или физиологически функциональные производные. Если не указано или не обозначено иное, химическое обозначение соединений обозначает смесь всех возможных стереохимически изомерных форм. В частности, стереогенные центры могут иметь R- или S-конфигурацию; заместители на двухвалентных циклических (частично) насыщенных радикалах могут иметь конфигурацию цис- или транс-. Соединения, имеющие двойные связи, могут иметь E-(entgegen) или Z- (zusammen) стереохимию по указанной двойной связи. Термины цис, транс, R, S, E и Z известны специалисту в области техники.

Должно быть понятно, что стереохимически изомерные формы соединения формулы (I) очевидно находятся в рамках объема настоящего изобретения. Особый интерес представляют соединения формулы (I), которые являются стереохимически чистыми.

Согласно условным обозначениям номенклатуры CAS, когда в молекуле присутствуют два стереогенных центра известной абсолютной конфигурации, дескриптор R или S присвоен (на основе правила старшинства Кана-Ингольда-Прелога) хиральному центру с наименьшим номером, референсному центру. Конфигурация второго стереогенного центра обозначена с использованием соответствующих дескрипторов [R*,R*] или [R*,S*], где R* всегда указан в качестве референсного центра, и [R*,R*] означает центры с одинаковой хиральностью, а [R*,S*] означает центры с отличной хиральностью. Например, если хиральный центр с наименьшим номером в молекуле имеет S конфигурацию, а второй центр представляет собой R, стерео дескриптор будет указан как S-[R*,S*]. При использовании "α" и "β": положение заместителя с наиболее высоким приоритетом на асимметричном атоме углерода в кольцевой системе, имеющей низший кольцевой номер, всегда произвольно находится в "α" положении от средней плоскости, определяемой кольцевой системой. Положение заместителя наиболее высокого приоритета на другом асимметричном атоме углерода в кольцевой системе относительно положения заместителя наиболее высокого приоритета на базовом атоме называют "α", если он находится на той же стороне от средней плоскости, определяемой кольцевой системой, или "β", если он находится на другой стороне от средней плоскости, определяемой кольцевой системой.

Указание на конкретную стереоизомерную форму, это означает, что указанная форма, по существу, свободна, то есть связана с меньше чем 50%, предпочтительно меньше чем 20%, более предпочтительно меньше чем 10%, еще более предпочтительно меньше чем 5%, еще более предпочтительно меньше чем 2% и наиболее предпочтительно меньше чем 1% другого(их) изомера(ов). Таким образом, когда соединение формулы (I), например, определено как (R,S), это означает, что соединение по существу не содержит (S,R) изомер.

Соединения формулы (I) и некоторые промежуточные соединения в своей структуре неизменно имеют по меньшей мере два стереогенных центра, что может привести по меньшей мере к 4 стереохимически различным структурам.

Соединения формулы (I) могут быть синтезированы в форме смесей, в частности, рацемических смесей, в форме энантиомеров, которые могут быть отделены друг от друга с помощью методик разделения, известных из уровня техники. Рацемические соединения формулы (I) могут быть преобразованы в соответствующие диастереомерные формы соли путем реакции с подходящей хиральной кислотой. Указанные диастереомерные формы соли затем разделяют, например, селективной или фракционной кристаллизацией, и энантиомеры высвобождают из смеси щелочью. Альтернативный способ разделения энантиомерных форм соединений формулы (I) включает жидкостную хроматографию с использованием хиральной стационарной фазы. Указанные чистые стереохимически изомерные формы могут также быть получены из соответствующих чистых стереохимически изомерных форм подходящих исходных веществ, при условии, что реакция проходит стереоспецифически. Предпочтительно, если желателен конкретный стереоизомер, указанное соединение синтезируют стереоспецифическими способами получения. В этих способах предпочтительно используют энантиомерно чистые исходные вещества.

Предполагается, что таутомерные формы соединений формулы (I) включают соединения формулы (I), где, например, енольная группа превращается в кето-группу (кето-енольная таутомерия). Подразумевается, что таутомерные формы соединений формулы (I) или промежуточных соединений согласно настоящему изобретению включены в объем настоящего изобретения.

Используемый в настоящей заявке термин "алкил" означает насыщенную одновалентную углеводородную группу с неразветвленной или разветвленной цепью, содержащую от 1 до 10 атомов углерода. Термин "низший алкил" означает углеводородную группу с прямой или разветвленной цепью, содержащую от 1 до 6 атомов углерода. Используемый в настоящей заявке " C_{1-10} алкил" относится к алкилу, состоящему из 1-10 атомов углерода. Примеры алкильных групп включают, но не

ограничиваются указанными, низшие алкильные группы, включая метил, этил, пропил, и-пропил, н-бутил, м-бутил, т-бутил или пентил, изопентил, неопентил, гексил, гептил и октил.

В случаях, когда термин "алкил" используется как суффикс к другому термину, например как в "фенилалкил" или "гидроксиалкил", имеется в виду алкильная группа, как определено выше, содержащая от одного до двух заместителей, выбранных из других конкретно названных групп. Так, например, "фенилалкил" означает радикал $R'R$ -, где R' представляет собой фенильный радикал, а R представляет собой алкиленовый радикал, как определено в настоящей заявке, причем должно быть понятно, что точка присоединения фенилалкильной группы находится на алкиленовом радикале. Примеры арилалкильных радикалов включают, но не ограничиваются указанными, бензил, фенилэтил, 3-фенилпропил. Термины "арилалкил" или "аралкил" трактуются аналогично, за исключением того, что R' представляет собой арильный радикал. Термины "(гет)арилалкил" или "(гет)аралкил" трактуются аналогично, за исключением того, что R' необязательно представляет собой арильный или гетероарильный радикал.

Термины "галогеналкил" или "галоген низший алкил" или "низший галогеналкил" относятся к углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 6 атомов углерода, где один или более углеродных атомов замещены одним или более атомами галогена.

Используемый в настоящей заявке термин "алкокси" означает группу -O-алкил, где алкил является таким, как определено выше, как например метокси, этокси, н-пропилокси, м-пропокси, н-бутилокси, м-бутилокси, т-бутилокси, пентилокси, гексилокси, включая их изомеры. Используемый в настоящей заявке "низший алкокси" означает группу алкокси с группой "низший алкил", как определено выше. " C_{1-10} алкокси", как используется в настоящей заявке, относится к -O-алкил, где алкил представляет собой C_{1-10} .

Термины "галогеналкокси" или "галоген низший алкокси" или "низший галогеналкокси" относятся к группе низший алкокси, где один или более атомов углерода замещены одним или более атомами галогена.

Используемый в настоящей заявке термин "гидроксиалкил" означает алкильный радикал, как определено в настоящей заявке, где от одного до трех атомов водорода на различных атомах углерода заменены/заменены гидроксильными группами.

Используемый в настоящей заявке термин "сульфонил" означает группу $-SO_2-$.

Используемые в настоящей заявке термины "алкилсульфонил" и "арилсульфонил" относятся к группе формулы $-S(=O)_2R$, где R представляет собой алкил или арил соответственно, причем алкил и арил являются такими, как описано в настоящей заявке. Используемый в настоящей заявке термин "гетероалкилсульфонил" означает группу формулы $-S(=O)_2R$, где R представляет собой "гетероалкил", как описано в настоящей заявке.

Используемый в настоящей заявке термин "низший алкил сульфонамидо" относится к группе формулы $-S(=O)_2NR_2$, где каждый R независимо представляет собой водород или C_{1-3} алкил, а низший алкил является таким, как описано в настоящей заявке.

Используемый в настоящей заявке термин "карбоксил" относится к группе формулы $-C(=O)R_2$, где каждый R независимо представляет собой водород или C_{1-3} алкил, и низший алкил является таким как описано в настоящей заявке.

Термин "циклоалкил" означает одновалентную насыщенную моноциклическую или бициклическую углеводородную группу, содержащую от 3 до 10 кольцевых атомов углерода. Согласно конкретным вариантам реализации настоящего изобретения циклоалкил означает одновалентную насыщенную моноциклическую углеводородную группу, содержащую от 3 до 8 атомов углерода. Бициклический означает состоящий из двух насыщенных углеродных цикла, содержащие один или более общих атомов углерода. Конкретные циклоалкильные группы являются моноциклическими. Примеры моноциклических циклоалкилов представляют собой циклопропил, циклобутанил, циклопентил, циклогексил или циклогептил. Примеры бициклических циклоалкилов представляют собой бицикло[2.2.1]гептанил, или бицикло[2.2.2]октанил.

Используемый в настоящей заявке термин "амино" означает группу формулы $-NR'R$, где R' и R независимо представляют собой водород, алкил, алкокси, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил. В качестве альтернативы, R' и R совместно с атомом водорода, к которому они присоединены, могут образовывать гетероциклоалкил. Термин "первичный амино" означает группу, в которой как R' , так и R представляют собой водород. Термин "вторичный амино" означает группу, в которой R' представляет собой водород, а R водородом не является. Термин "третичный амино" означает группу, в ко-

торой как R', так и R" не являются водородом. Конкретные вторичные и третичные амины представляют собой метиламин, этиламин, пропиламин, изопропиламин, фениламин, бензиламин, диметиламин, диэтиламин, дипропиламин и диизопропиламин.

Термин "гетероарил" означает одновалентную ароматическую гетероциклическую моно- или бициклическую кольцевую систему, состоящую из 5-12 кольцевых атомов, содержащую 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из N, O и S, причем остальные кольцевые атомы представляют собой углерод. Примеры гетероарильных остатков включают пирролил, фуранил, тиенил, имидазолил, оксазолил, тиазолил, триазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, тетразолил, пиридилил, пиазинил, пиазолил, пиридазинил, пиримидинил, триазинил, азепинил, диазепинил, изоксазолил, бензофуранил, изотиазолил, бензотиенил, индолил, изоиндолил, изобензофуранил, бензимидазолил, бензоксазолил, бензоизоксазолил, бензотиазолил, бензоизотиазолил, бензооксадиазолил, бензотиадиазолил, бензотриазолил, пурилил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил или хиноксалинил.

Термин "гетероциклоалкил" означает одновалентную насыщенную или частично ненасыщенную моно- или бициклическую кольцевую систему, состоящую из 3-9 кольцевых атомов, содержащую 1, 2 или 3 гетероатома в кольце, выбранных из N, O и S, причем остальные кольцевые атомы представляют собой углерод. Согласно конкретным вариантам реализации изобретения гетероциклоалкил представляет собой одновалентную насыщенную моноциклическую кольцевую систему, состоящую из 4-7 кольцевых атомов, содержащую 1, 2 или 3 гетероатома в кольце, выбранных из N, O и S, причем остальные кольцевые атомы представляют собой углерод. Примеры моноциклических насыщенных гетероциклоалкилов представляют собой азиридинил, оксиранил, азетидинил, оксетанил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, пиазолидинил, имидазолидинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, тиазолидинил, пиперидинил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, 1,1-диоксотиморфолин-4-ил, азепанил, диазепанил, гомопиперазинил или оксазепанил. Примеры бициклических насыщенных гетероциклоалкилов представляют собой 8-азабицикло[3,2,1]октил, хинуклидинил, 8-окса-3-азабицикло[3,2,1]октил, 9-азабицикло[3,3,1]нонил, 3-окса-9-азабицикло[3,3,1]нонил или 3-тиа-9-азабицикло[3,3,1]нонил. Примеры частично ненасыщенных гетероциклоалкилов представляют собой дигидрофурил, имидазолинил, дигидрооксазолил, тетрагидропиридинил, или дигидропиранил.

"Пациент" представляет собой млекопитающее, например, человека, мышь, крысу, морскую свинку, собаку, кошку, лошадь, корову, свинью или примата, не являющегося человеком, такого как мартышка, шимпанзе, бабуин или макак-резус, а термины "пациент" и "субъект" в настоящей заявке являются взаимозаменяемыми.

Используемый в настоящем описании термин "носитель" включает носители, вспомогательные вещества и разбавители, и означает вещество, композицию или наполнитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или инкапсулирующее вещество, принимающее участие в переносе или транспортировке фармацевтического агента от одного органа или части тела к другому органу или части тела.

Термин "лечение", относящийся к субъекту, означает улучшение по меньшей мере одного симптома заболевания субъекта. Лечение может представлять собой полное выздоровление, улучшение или по меньшей мере частичное облегчение нарушения.

Используемый в описании настоящей заявки термин "нарушение", если не указано иное, означает и используется взаимозаменяемо с терминами заболевание, состояние или болезнь.

Используемые в описании настоящей заявки термины "вводить", "введение" или "применение" относятся либо к непосредственному введению соединения или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения, или композиции субъекту, либо к введению пролекарства, производного или аналога указанного соединения или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения, или композиции субъекту, в результате чего в организме субъекта образуется эквивалентное количество активного соединения.

Используемый в описании настоящей заявки термин "необязательно замещенный" означает, что водород, связанный с углеродом, азотом или кислородом, может быть заменен на подходящий заместитель. В случае, когда заместитель представляет собой оксо (т.е. = O), два водорода при указанном атоме заменены одним O. Специалистам в области техники в отношении любой группы, содержащей один или более заместителей, будет понятно, что такие группы не предназначены для введения любого замещения или замещающих структур, которые являются стерически неприменимыми и/или которые нельзя синтезировать и/или которые являются по существу нестабильными. Более того, комбинации заместителей и/или переменных в любой из формул, представленных в настоящей заявке, допустимы только в том случае, если такие комбинации приводят к образованию стабильных соединений или подходящих приготовленных промежуточных соединений, причем стабильность подразумевает приемлемое с фармакологической точки зрения время полувыведения в физиологических условиях.

Дозировки и применение

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть представлены в виде широкого ряда составов для перорального применения и носителей. Пероральное применение может осуществляться в форме таблеток, таблеток с покрытием, драже, твердых и мягких желатиновых капсул, растворов, эмуль-

сий, сиропов или суспензий. Соединения согласно настоящему изобретению эффективны при введении другими путями, включая непрерывное (внутривенные капельницы) местное парентеральное, внутримышечное, внутривенное, подкожное, чрескожное (которое может включать средство, улучшающее проникновение), буккальное, назальное введение, ингаляцию и введение с помощью суппозитория, среди прочих путей введения. Предпочтительный способ введения как правило представляет собой пероральное введение с использованием суточной схемы дозирования, который может регулироваться в соответствии со степенью повреждения и ответу пациента на активный ингредиент.

Соединение или соединения согласно настоящему изобретению, также как их фармацевтически применимые соли, совместно с одним или более традиционно применяемыми вспомогательными веществами, носителями или разбавителями, могут быть представлены в форме фармацевтических композиций и единичных лекарственных форм. Указанные фармацевтические композиции и единичные лекарственные формы могут состоять из традиционных ингредиентов в традиционных пропорциях, содержать или не содержать дополнительные активные соединения или составные части, а единичные лекарственные формы могут содержать любое подходящее эффективное количество активного ингредиента в соответствии с назначенной суточной схемой применения лекарственного средства. Указанные фармацевтические композиции могут использоваться в виде твердых форм, таких как таблетки или капсулы с наполнением, полутвердых форм, порошков, составов с замедленным высвобождением, или жидких форм, таких как растворы, суспензии, эмульсии, эликсиры или капсулы с наполнением для перорального применения; или в форме суппозитория для ректального или вагинального применения; или в форме стерильных растворов для инъекций для парентерального применения. Типичные препараты содержат от приблизительно 5% до приблизительно 95% активного соединения или соединений (масс/масс). Предполагается, что термины "препарат" или "состав" включают как твердые, так и жидкие составы активных соединений, и специалисту в области техники будет понятно, что активный ингредиент может присутствовать в различных препаратах в зависимости от целевого органа или ткани и желательной дозы и фармакокинетических параметров.

Используемый в настоящей заявке термин "вспомогательное вещество" относится к соединению, подходящему для приготовления фармацевтической композиции, как правило, безопасному, нетоксичному и не являющемуся нежелательным ни с биологической, ни с иной точки зрения, и включает вспомогательные вещества, которые являются приемлемыми как для ветеринарного применения, так и для фармацевтического применения у человека. Соединения согласно настоящему изобретению могут использоваться отдельно, но обычно их вводят в смеси с одним или более подходящих фармацевтических вспомогательных веществ, разбавителей или носителей, выбранных в соответствии с предполагаемым путем введения и общей фармацевтической практикой.

Фраза "фармацевтически приемлемый" означает, подходящий для приготовления фармацевтической композиции, которая как правило является безопасной, нетоксичной и не является нежелательной ни с биологической, ни с иной точки зрения, и является приемлемым как для ветеринарного применения, так и для фармацевтического применения у человека.

"Фармацевтически приемлемая соль" активного ингредиента может также придавать активному ингредиенту желаемое фармакокинетическое свойство, которое отсутствовало в несолевой форме, и может даже оказывать положительное влияние на фармакодинамику указанного активного ингредиента в отношении его терапевтической активности в организме. Фраза "фармацевтически приемлемая соль" соединения означает соль, которая является фармацевтически приемлемой и обладает желательной фармакологической активностью исходного соединения. Такие соли включают: (1) соли кислот присоединения, образованные неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и тому подобные; или образованные органическими кислотами, такими как уксусная кислота, пропионовая кислота, гексановая кислота, циклопентанпропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, 3-(4-гидроксibenзоил)бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 1,2-этандисульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, 4-хлорбензолсульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, 4-толуолсульфоновая кислота, камфорсульфоновая кислота, 4-метилбициклопропил[2,2,2]-окт-2-ен-1-карбоновая кислота, глюкогептоновая кислота, 3-фенилпропионовая кислота, триметилуксусная кислота, третичная бутилуксусная кислота, лауриловая серная кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гидроксинафтольная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, муконовая кислота и тому подобные; или (2) соли, образующиеся, когда кислотный протон, присутствующий в исходном соединении, либо заменяется ионом металла, например, ионом щелочного металла, ионом щелочно-земельного металла или ионом алюминия; или взаимодействует с органическим основанием, таким как этаноламин, диэтаноламин, триэтаноламин, трометамин, N-метилглюкамин и тому подобные.

Препараты в твердой форме включают порошки, таблетки, пилюли, капсулы, крахмальные капсулы, суппозитории и диспергируемые гранулы. Твердый носитель может представлять собой одно или

более веществ, которые также могут действовать как разбавители, ароматизаторы, солюбилизаторы, смазывающие вещества, суспендирующие агенты, связующие вещества, консерванты, дезинтегрирующие таблетки вещества или инкапсулирующий материал. В порошках носитель обычно представляет собой тонкоизмельченное твердое вещество, которое представляет собой смесь с тонко измельченным активным компонентом. В таблетках активный компонент обычно смешивают с носителем, имеющим необходимую связывающую способность в подходящих соотношениях, и прессуют в желаемой форме и размере. Подходящие носители включают, но не ограничиваются указанными, карбонат магния, стеарат магния, тальк, сахар, лактозу, пектин, декстрин, крахмал, желатин, трагакант, метилцеллюлозу, натрийкарбоксиметилцеллюлозу, низкоплавкий воск, масло какао и тому подобное. Препараты в твердой форме могут содержать в дополнение к активному компоненту красители, ароматизаторы, стабилизаторы, буферы, искусственные и натуральные подсластители, диспергаторы, загустители, солюбилизующие агенты и тому подобное.

Жидкие составы также являются подходящими для перорального применения и включают эмульсии, сиропы, эликсиры, водные растворы, водные суспензии. Они включают препараты в твердой форме, которые предполагаются преобразовывать в препараты в жидкой форме непосредственно перед применением. Эмульсии могут быть получены в виде растворов, например, водные растворы пропиленгликоля, или могут содержать эмульгирующие агенты, такие как лецитин, сорбитанмоноолеат или аравийская камедь. Водные растворы могут быть получены путем растворения активного компонента в воде и добавления подходящих красителей, ароматизаторов, стабилизаторов и загустителей. Водные суспензии могут быть получены путем диспергирования мелкодисперсного активного компонента в воде с вязким веществом, таким как натуральные или синтетические камеди, смолы, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия и другие хорошо известные суспендирующие агенты.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть представлены в виде лекарственных форм для перорального применения (например, путем инъекции, например, болюсной инъекции или непрерывной инфузии) и могут быть представлены в виде единичной лекарственной формы в ампулах, предварительно заправленных шприцах, инфузиях небольшого объема или многодозовых контейнерах с добавлением консерванта. Указанные композиции могут находиться в форме суспензий, растворов или эмульсий в масляных или водных носителях, например, растворы в водном полиэтиленгликоле. Примеры масляных или неводных носителей, разбавителей, растворителей или наполнителей включают пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, растительные масла (например, оливковое масло), и инъецируемые органические эфиры (например, этил олеат), и могут содержать вспомогательные вещества, такие как консерванты, смачивающие агенты, эмульгаторы или суспендирующие агенты, стабилизаторы и/или диспергирующие агенты. Альтернативно, активный ингредиент может быть представлен в виде порошка, полученного путем асептического выделения стерильного твердого вещества или путем лиофилизации из раствора для разбавления перед применением в подходящем носителе, например, стерильной, апиrogenной воде.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть представлены в виде лекарственных форм для местного применения на коже в виде мазей, кремов и лосьонов, или в виде чрескожных пластырей. Мази и кремы могут, например, входить в состав с водной или масляной основой с добавлением подходящего загустителя и/или железирующих агентов. Лосьоны могут быть представлены в виде состава с водной или масляной основой, и как правило, также содержат один или более эмульгирующих агентов, стабилизирующих агентов, диспергирующих агентов, суспендирующих агентов, загустителей или красителей. Составы, подходящие для местного применения в ротовой полости, включают таблетки для рассасывания, содержащие активные агенты в ароматизированной основе, обычно сахароза и аравийская или трагакантовая камедь; пастилки, содержащие активный ингредиент в инертной основе, такой как желатин и глицерин или сахароза и аравийская камедь; и ополаскиватели для полости рта, содержащие активный ингредиент и подходящий жидкий носитель.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть представлены в виде составов для введения в виде суппозиториев. Сначала плавится легкоплавкий воск, такой как смесь глицеридов жирных кислот или какао масло, а затем гомогенно диспергируется активный компонент, например, путем перемешивания. Затем расплавленную гомогенную смесь выливают в формы подходящего размера, оставляют для охлаждения и затвердевания.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть представлены в виде составов для вагинального введения. В области техники известны подходящие pessaries, тампоны, кремы, гели, пасты, пены или спреи, содержащие в дополнение к активному ингредиенту такие носители.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть представлены в виде составов для назального применения. Растворы или суспензии вводят непосредственно в носовую полость традиционными способами, например, с помощью капельницы, пипетки или спрея. Составы могут быть представлены в виде однодозовой или многодозовой формы. В случае капельницы или пипетки, это достигается путем введения пациентом соответствующего, заранее определенного объема раствора или суспензии. В случае спрея это может достигаться, например, с помощью дозирующего, распыляющего насоса для опыскивания.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть представлены в виде составов для аэрозольного применения, в частности введения в дыхательные пути, включая интраназальное введение. Как правило, такие соединения имеют небольшой размер частиц, например, порядка пяти (5) микрон или менее. Такой размер частиц может быть получен известными в области техники способами, например, путем микронизации. Активный ингредиент обеспечивается в герметизированной упаковке с подходящим пропеллентом, таким как хлорфторуглерод (CFC), например, дихлордифторметан, трихлорфторметан или дихлортetraфторметан, или диоксид углерода или другой подходящий газ. Аэрозоль традиционно может также содержать поверхностно-активное вещество, такое как лецитин. Доза лекарственного средства может регулироваться с помощью дозирующего клапана. Альтернативно, активные ингредиенты могут быть представлены в форме сухого порошка, например, порошкообразной смеси указанного соединения в подходящей порошкообразной основе, такой как лактоза, крахмал, производные крахмала, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза и поливинилпирролидин (PVP). Порошкообразный носитель в носовой полости образует гель. Порошкообразная композиция может быть представлена в однодозовой форме, например, в капсулах или картриджах, например, из желатина, или блистерных упаковках, из которых порошок можно вводить путем ингаляции.

При необходимости составы могут быть приготовлены с энтеросолюбильными покрытиями, подходящими для введения с замедленным или контролируемым высвобождением активного ингредиента. Например, соединения согласно настоящему изобретению могут быть представлены в форме устройств для чрескожной или подкожной доставки лекарственных средств. Такие системы для доставки предпочтительны, когда необходимо замедленное высвобождение соединения и когда критическое значение имеет соблюдение пациентом схемы лечения. В системах чрескожной доставки часто соединение присоединено к клеющемуся к коже твердому носителю. Рассматриваемое соединение также может быть скомбинировано с усиливающим проникновение агентом, таким как, азон (1-додецилаза-циклопентан-2-он). Системы доставки с замедленным высвобождением вводят подкожно в субдермальный слой путем хирургической операции или инъекции. Подкожные имплантаты инкапсулируют указанное соединение в липид-растворимую мембрану, например, силиконовый каучук, или биоразлагаемый полимер, например, полимолочную кислоту.

Подходящие составы с фармацевтическими носителями, разбавителями и вспомогательными веществами описаны в Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, edited by E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19th edition, Easton, Pennsylvania. Опытный специалист сможет внести изменения в составы в рамках настоящего описания с получением множества составов для конкретного пути введения без потери соединениями согласно настоящему изобретению стабильности или снижения их терапевтической активности.

Изменения настоящих соединений с тем, чтобы придать им большую растворимость в воде или другом носителе, например, могут быть без труда получены с помощью незначительных изменений (солеобразование, этерификация и т.д.), которые хорошо известны среднему специалисту в области техники. Также специалисту в области техники хорошо известно, как изменить способ введения и схему дозирования конкретного соединения с целью регулирования фармакокинетики настоящих соединений для получения максимального положительного эффекта у пациентов.

Используемый в настоящей заявке термин "терапевтически эффективное количество" означает количество, требуемое для снижения симптомов заболевания у индивида. Указанная доза подбирается в соответствии с индивидуальными требованиями в каждом конкретном случае. Указанная дозировка может варьироваться в широких пределах в зависимости от множества факторов, таких как тяжесть заболевания, которое лечат, возраст и общее состояние здоровья пациента, другие лекарственные средства, которыми лечат пациента, способ и форма введения и предпочтения и опыт лечащего врача. В случае перорального применения подходящей в монотерапии и/или комбинированной терапии является суточная доза, составляющая между приблизительно 0,01 и приблизительно 1000 мг/кг массы тела в день. Предпочтительная суточная доза составляет между приблизительно 0,1 и приблизительно 500 мг/кг массы тела, более предпочтительно 0,1 и приблизительно 100 мг/кг массы тела, и наиболее предпочтительно 1,0 и приблизительно 15 мг/кг массы тела в день. Таким образом, для введения человеку, весом 70 кг, диапазон доз согласно одному варианту реализации изобретения будет составлять приблизительно от 70 мг до 7 г в день. Суточная доза может быть введена одной дозой или в отдельных дозах, обычно от 1 до 5 доз в день. Как правило, лечение начинают небольшими дозами, которые меньше оптимальной дозы указанного соединения. Затем дозу увеличивают с небольшим шагом до достижения оптимального эффекта для конкретного пациента. Специалист в лечении заболеваний, описанных в настоящей заявке, сможет без дополнительных экспериментов на основании собственных знаний, опыта и описания настоящей заявки определить терапевтически эффективное количество соединений согласно настоящему изобретению для заданного заболевания и пациента.

Указанные фармацевтические препараты предпочтительно представлены в виде единичных лекарственных форм. В такой форме препарат подразделяют на единичные дозы, содержащие соответствующие количества активного компонента. Единичная лекарственная форма может представлять собой упакованный препарат, причем указанная упаковка содержит дискретные количества препарата, например,

упакованные таблетки, капсулы и порошки во флаконах или ампулах. Также единичная лекарственная форма может представлять собой капсулу, таблетку, крахмальную капсулу или пастилку для рассасывания как таковые, или может представлять собой соответствующее число любых из указанных форм в упаковке.

Примеры

Следующие примеры дополнительно описывают и демонстрируют конкретные варианты реализации изобретения, входящие в объем настоящего изобретения. Методики и составы, как правило, приведены в Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Истон, штат Пенсильвания). Далее описание проиллюстрировано следующими примерами, которые не должны рассматриваться как ограничивающие данное раскрытие в объеме притязаний или сущности конкретными описанными в настоящей заявке методиками. Следует понимать, что примеры приведены для иллюстрации некоторых вариантов реализации изобретения и что таким образом не подразумевается никакого ограничения объема раскрытия. Следует также понимать, что может быть применено обращение к различным другим вариантам реализации изобретения, модификациям и их эквивалентам, которые могут предполагать специалисты в данной области техники без отступления от сущности настоящего раскрытия и/или объема прилагаемой формулы изобретения.

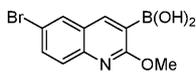
Точки плавления определяли на приборе для определения точки плавления Electrothermal 2300. ЯМР спектр получали на спектрометре Bruker Avance 400 при 400 МГц для ^1H и при 100 МГц для ^{13}C спектров с внутренним стандартом Me_4Si . Химические сдвиги и константы связи регистрируются в единицах м.д. и Гц, соответственно. Массовые спектры химической ионизации при атмосферном давлении низкого разрешения ($[\text{M}+\text{H}]$) промежуточных соединений измеряли для метанольных растворов на масс-спектрометре ThermoFinnigan Surveyor MSQ. Тонкослойную хроматографию выполняли на силикагелевых пластинах с алюминием (Merck 60 F254) с визуализацией компонентов в УФ свете (254 нм) и/или при воздействии I_2 . Колоночную хроматографию выполняли на силикагеле (Merck 230-400 меш), если не указано иное. Оксид алюминия для колоночной хроматографии представлял собой оксид алюминия 90 Merck (стандартный). Анализ конечных исследуемых соединений выполняли на системе Agilent 1200-6110 LCMS, используя следующие условия; Колонка: Sunfire C-18, 4,6×50 мм; подвижная фаза: ACN (0,05%TFA)-вода (0,05%TFA); Градиент: 5% ACN до 95% в in 1,0 мин, выдерж. 1,0 мин, общ. 2,5 мин; скорость потока: 1,8 мл/мин; ЖХ детектор: УФ 214 нм, 254 нм; MS ($[\text{M}+\text{H}]$): электроспрейная ионизация при атмосферном давлении; MS напряжение на конусе: (V) Положительное 4000, Отрицательное 3000. Было определено, что чистота всех исследуемых соединений составляла >95%.

Сокращения:

ACN - ацетонитрил;
 водн. - водный;
 bd - широкий дублет;
 bs - широкий синглет;
 n-BuLi - n-бутиллитий;
 d - дублет;
 DCM - дихлорметан;
 dd - дублет дублетов;
 ddd - двойной дублет дублетов;
 дист. - дистиллированная;
 DMAP - 4-(диметиламино)пиридин;
 DMF - диметилформамид;
 DMSO - диметилсульфоксид;
 DPPP - 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан;
 dq - дублет квартетов;
 dt - дублет триплетов;
 Et₂O - диэтиловый эфир;
 EtOAc - этилацетат;
 ч - час;
 ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография;
 HOAc уксусная кислота;
 т.пл. - точка плавления;
 MeOH - метанол;
 mesyl - метансульфонил;
 мин - минуты;
 p - пентет;
 pd - пентет дублетов;
 q - квартет;
 qt - квартет триплетов;
 к.т. - комнатная температура;

s - синглет;
 насыщ. - насыщенный;
 sp - септет;
 t - триплет;
 TFA - трифторуксусная кислота;
 TFAA - трифторуксусный ангидрид;
 THF - тетрагидрофуран.

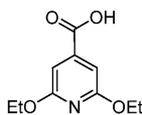
I. Получение типичных промежуточных соединений согласно настоящему изобретению (6-бром-2-метоксифенил)-бороновой кислоты (1)



(1)

Раствор 2,2,6,6-тетраметилпиперидина (14,4 мл, 84,8 ммоль) в THF (100 мл, дист. Na) при -78°C обрабатывали $n\text{-BuLi}$ (33 мл, 2,5 М в гексанах, 82,5 ммоль), затем указанный раствор нагревали до -20°C в течение 20 мин и затем охлаждали до -78°C . Раствор 6-бром-2-метоксифенила (10,0 г, 42,0 ммоль) и триизопробилбората (20,0 мл, 87,2 ммоль) в THF (100 мл, дист. Na) по каплям добавляли и оранжевый раствор перемешивали в течение 3 ч при -78°C , нагревали до -40°C и затем гасили насыщ. водн. NH_4Cl (500 мл). Смесь разбавляли водой (1 л) и белый осадок отфильтровывали, тритуровали с гексанами и высушивали с получением соединения 1 (11,17 г, 94%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 8,44 (s, 1H), 8,15-8,18 (m, 3H), 7,76 (dd, $J = 8,8, 2,3$ Гц, 1H), 7,68 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 3,99 (s, 3H). Обнаружено: $[\text{M-OH+OMe}] = 296,2$.

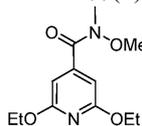
2,6-Диэтоксиизоникотиновая кислота (2)



(2)

Натрий (4,08 г, 177 ммоль) добавляли к безводному этанолу (75 мл) и после того как натрий полностью прореагировал полученный раствор добавляли к 2,6-дихлоризоникотиновой кислоте (5,00 г, 29,6 ммоль) в стальном реакторе. Смесь нагревали до 130°C в течение 18 ч, охлаждали и выпаривали. Остаток растворяли в минимальном количестве воды и подкисляли до pH 3 с помощью 2М HCl. Твердую фазу отфильтровывали и высушивали с получением соединения 2 в виде твердого вещества белого цвета (4,12 г, 66%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,80 (s, 2H), 4,28 (q, $J = 6,8$ Гц, 2H), 3,85 (br, 1H), 1,36 (s, 3H). Обнаружено: $[\text{M+H}] = 212,2$.

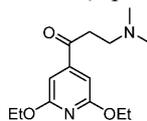
2,6-Диэтокси-N-метокси-N-метилизоникотинамид (3)



(3)

Оксалил хлорид (0,73 мл, 8,6 ммоль) добавляли к суспензии соединения 2 (1,52 г, 7,20 ммоль) в DCM (50 мл, безводный) и DMF (0,20 мл, 2,6 ммоль) при к.т. Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч с получением бесцветного раствора, который затем охлаждали до 0°C . Последовательно добавляли N, O-диметилгидроксиламин гидрохлорид (0,77 г, 17,89 ммоль) и пиридин (1,92 мл, 23,7 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч, затем разделяли между EtOAc и насыщ. водн. NaHCO_3 . В результате колоночной хроматографии с использованием 3:1 гексаны:EtOAc получали соединение 3 (1,26 г, 69%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,43 (s, 2H), 4,33 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,59 (br s, 3H), 3,32 (s, 3H), 1,39 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H). Обнаружено: $[\text{M+H}] = 255,1$.

1-(2,6-Диэтоксипиридин-4-ил)-3-(диметиламино)пропан-1-он (4)

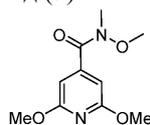


(4)

Винилмагния бромид (14,6 мл 1 н. раствора в THF, 14,6 ммоль) добавляли к раствору соединения 3 (1,23 г, 4,85 ммоль) в сухом THF (50 мл) при 0°C . Коричневый раствор нагревали до к.т. в течение 1 ч, затем добавляли раствор 2 н. диметиламина в THF (14,6 мл, 29,2 ммоль) и воду (10 мл). Раствор перемешивали при к.т. в течение 1 ч, затем разделяли между EtOAc и водой. Раствор высушивали и выпаривали с получением соединения 4 в виде масла коричневого цвета (1,24 г, 96%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,71 (s, 2H), 4,34 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,05 (t, $J = 7,0$ Гц, 2H), 2,72 (t, $J = 7,0$ Гц, 2H), 2,26 (s, 6H), 1,40 (t, $J = 7,0$ Гц, 3H).

Обнаружено: $[M+H]=267,2$.

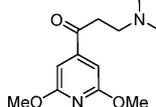
N,2,6-Триметокси-N-метилизоникотинамид (5)



(5)

Оксалил хлорид (1,34 мл, 15,8 ммоль) добавляли к суспензии соединения 2,6-диметоксиизоникотиновой кислоты (2,41 г, 13,2 ммоль) в DCM (70 мл) и DMF (0,20 мл, 2,6 ммоль) при к.т. Смесь перемешивали в течение 1 ч с получением бесцветного раствора, который охлаждали до 0°C. Последовательно добавляли N,O-диметилгидроксиламин гидрохлорид (1,42 г, 14,6 ммоль) и пиридин (3,51 мл, 28,9 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч, затем разделяли между EtOAc и насыщ. водн. NaHCO₃. В результате колоночной хроматографии с гексанами:EtOAc (2:1) получали соединение 5 (2,49 г, 83%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 6,47 (s, 2H), 3,93 (s, 6H), 3,58 (br s, 3H), 3,32 (s, 3H). Обнаружено: $[M+H]=227,2$.

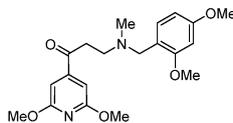
1-(2,6-Диметоксипиридин-4-ил)-3-(диметиламино)пропан-1-он (6)



(6)

Винилмагния бромид (32 мл 1 н. раствора в THF, 32 ммоль) добавляли к раствору соединения 5 (2,45 г, 10,8 ммоль) в сухом THF (100 мл) при 0°C. Коричневый раствор нагревали до к.т. в течение 1 ч, затем добавляли диметиламин (32 мл 2 н. раствора в THF, 64 ммоль) и воду (30 мл). Раствор перемешивали при к.т. в течение 1 ч, затем разделяли между EtOAc и водой. Раствор высушивали и выпаривали и с помощью колоночной хроматографии с DCM:MeOH (95:5) элюировали примеси, при этом с DCM:MeOH (9:1) получали соединение 6 в виде масла (0,81 г, 31%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 6,74 (s, 2H), 3,95 (s, 6H), 3,06 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 2,72 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 2,27 (s, 6H). Обнаружено: $[M+H]=239,1$.

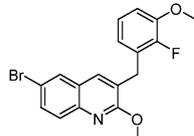
3-((2,4-Диметоксибензил)(метил)амино)-1-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)пропан-1-он (7)



(7)

Винилмагния бромид (17,7 мл 1 н. раствора в THF, 17,7 ммоль) добавляли к раствору соединения 5 (2,00 г, 8,84 ммоль) в сухом THF (30 мл) при 0°C. Коричневый раствор нагревали до к.т. в течение 1 ч, затем добавляли раствор N-метил-2,4-диметоксибензиламина (4,00 г, 22,0 ммоль) в THF (10 мл), и воду (10 мл). Раствор перемешивали при к.т. в течение 1 ч, затем разделяли между EtOAc и водой. Раствор высушивали и выпаривали с получением масла коричневого цвета, которое, подвергали хроматографии. В результате элюирования EtOAc/гексанами получали передние фракции, затем путем элюирования с EtOAc получали соединение 7 (2,27 г, 68%) в виде масла светло-желтого цвета. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,13 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,73 (s, 2H), 6,44-6,41 (m, 2H), 3,59 (s, 6H), 3,88 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 3,12 (t, J = 7,0 Гц, 1H), 2,84 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 2,26 (s, 3H). Обнаружено: $[M+H]=375,3$.

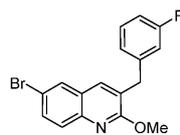
6-Бром-3-(2-фтор-3-метоксибензил)-2-метоксихинолин (8)



(8)

К смеси соединения 1 (1,50 г, 5,32 ммоль) и 2-фтор-3-метоксибензил бромида (5,59 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (25 мл) в герметично закрытой пробирке добавляли 2M раствор Na₂CO₃ (5 мл) и смесь дегазировали в атмосфере N₂ в течение 15 мин, затем добавляли Pd(PPh₃)₄ (0,307 г, 0,27 ммоль) и смесь нагревал при 90°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т., добавляли воду (100 мл), после чего экстрагировали EtOAc (2×125 мл). Органический слой промывали солевым раствором, высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали с получением остатка желтого цвета. Путем очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием гексанов-EtOAc (от 100:0 до 95:5) получали соединение 8 в виде бесцветного масла, которое кристаллизовалось с получением порошка белого цвета (1,16 г, 58%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,75 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,68 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,61 (dd, J = 8,9, 2,2 Гц, 1H), 7,01 (dt, J = 8,1, 1,5 Гц, 1H), 6,88 (dt, J = 8,1, 1,5 Гц, 1H), 6,78 (dt, J = 8,1, 1,5 Гц, 1H), 4,09 (s, 3H), 4,05 (s, 2H), 3,90 (s, 3H). Обнаружено: $[M+H]=376,2$.

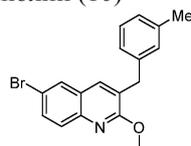
6-Бром-3-(3-фторбензил)-2-метоксихинолин (9)



(9)

В результате реакции соединения 1 с 3-фторбензил бромидом, как описано выше для получения соединения 8 получали соединение 9 в виде твердого вещества белого цвета после хроматографии (88%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,77 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,69 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,63 (dd, $J = 8,9, 2,2$ Гц, 1H), 7,52 (br s, 1H), 7,30-7,24 (m, 1H), 7,01 (bd d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,96-6,90 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,98 (s, 2H). Обнаружено: $[\text{M}+\text{H}]=346,2$.

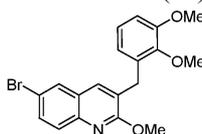
6-Бром-2-метокси-3-(3-метилбензил)хинолин (10)



(10)

В результате реакции соединения 1 с 3-метилбензил бромидом, как описано выше для получения соединения 8 получали соединение 10 в виде твердого вещества белого цвета после хроматографии (73%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,76 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,69 (d, $J = 6,8$ Гц, 1H), 7,60 (dd, $J = 8,8, 2,2$ Гц, 1H), 7,48 (br s, 1H), 7,21 (dd, $J = 7,7, 7,8$ Гц, 1H), 7,09-7,02 (m, 3H), 4,08 (s, 3H), 3,99 (s, 2H). Обнаружено: $[\text{M}+\text{H}]=342,1$.

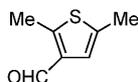
6-Бром-3-(2,3-диметоксибензил)-2-метоксихинолин (11)



(11)

Перемешиваемую смесь соединения 1 (1,63 г, 5,79 ммоль), 2,3-диметоксибензил бромид (1,60 г, 6,95 ммоль) и Cs_2CO_3 (3,78 г, 11,50 ммоль) в толуоле (20 мл) и DMF (10 мл) восстанавливали путем барботирования через указанную смесь газообразного азота в течение 10 мин. Затем добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,33 г, 0,29 ммоль) и смесь перемешивали в атмосфере азота при 90°C в течение 5 ч. Смесь разбавляли EtOAc и промывали водой, затем солевым раствором. Экстракт высушивали над Na_2SO_4 и удаляли растворитель при пониженном давлении. Продукт хроматографировали. Элюирование с 0-4% EtOAc/гексанами позволяло получить продукт 11 в виде твердого вещества белого цвета (1,26 г, 56%), которое кристаллизовалось из метанола в виде бесцветных микроигл, т.п. 93°C . ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,72 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,68 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,59 (dd, $J = 8,9, 2,2$ Гц, 1H), 7,44 (br s, 1H), 7,01 (t, $J = 7,0$ Гц, 1H), 6,86 (dd, $J = 8,2, 1,4$ Гц, 1H), 6,75 (dd, $J = 7,7, 1,4$ Гц, 1H), 4,10 (s, 3H), 4,04 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,77 (s, 3H). Обнаружено: $[\text{M}+\text{H}]=388,3$.

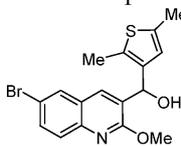
2,5-Диметилтиофен-3-карбальдегид (12)



(12)

Раствор 2,5-диметилтиофена (7,80 г, 69,5 ммоль) в DCM (15 мл) и раствор дихлорметоксиметана (10,40 г, 90,5 ммоль) в DCM (15 мл) одновременно добавляли к раствору TiCl_4 (19,1 мл, 174 ммоль) в DCM (20 мл), поддерживая температуру раствора ниже 5°C . Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, нагревали до к.т. в течение более 30 мин, затем выливали на лед, подкисляли конц. HCl (20 мл). Смесь разделяли между DCM и водой, и органический слой промывали водой, высушивали и выпаривали. Дистилляция Кугельроха (Kugelrohr) (мембранный насос, kugelrohr устанавливали приблизительно 175°C) позволяла получить соединение 12 в виде бесцветной жидкости (5,81 г, 60%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9,93 (s, 1H), 7,00 (d, $J = 1,1$ Гц, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,40 (d, $J = 0,4$ Гц, 3H). Обнаружено: $[\text{M}+\text{H}]=141,1$.

(6-Бром-2-метоксихинолин-3-ил)(2,5-диметилтиофен-3-ил)метанол (13)

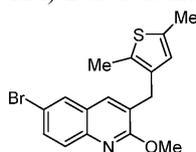


(13)

Раствор 2,2,6,6-тетраметилпиперидина (1,89 мл, 11,1 ммоль) в сухом THF (12 мл) охлаждали до -40°C и добавляли n-BuLi (4,45 мл 2,5 н. раствор в гексане, 11,1 ммоль), и раствор перемешивали при

-40°C в течение 15 мин, затем охлаждали до -78°C. По каплям добавляли раствор 6-бром-2-метоксихинолин (2,20 г, 9,28 ммоль) в THF (10 мл), и оранжевый раствор перемешивали при -78°C в течение 1,5 ч, затем добавляли раствор соединения 12 (1,30 г, 9,27 ммоль) в THF (10 мл). Смесь перемешивали при -78°C в течение 3 ч, затем добавляли уксусную кислоту (1,60 мл, 28,0 ммоль) и раствор оставляли для нагревания до к.т. Смесь разделяли между EtOAc и водой, и органическую фракцию высушивали и выпаривали. Хроматографией с DCM:гексаны (1:3) элюировали исходные вещества, затем элюированием DCM:гексаны (1:1) получали соединение 13 в виде твердого вещества белого цвета (1,97 г, 56%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,93 (s, 1H), 7,88 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,70 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,65 (dd, J = 8,4, 2,1 Гц, 1H), 6,51 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 6,04 (dd, J = 3,3, 0,8 Гц, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,67 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,34 (s, 3H). Обнаружено: [M+H]=378,2.

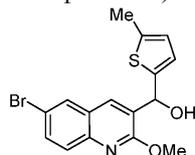
6-Бром-3-((2,5-диметилтиофен-3-ил)метил)-2-метоксихинолин (14)



(14)

Трэтилсалин (6,8 мл, 42,1 ммоль) добавляли к раствору соединения 13 (1,99 г, 5,26 ммоль) и TFA (3,9 мл, 52,5 ммоль) в DCM (50 мл) при 0°C, и раствор перемешивали в течение получпри 0°C, затем при к.т. в течение 2 ч. Раствор охлаждали до 0°C, гасили насыщ. водн. NaHCO₃ и разделяли между DCM и водой. Путем колоночной хроматографии (1:3 DCM:гексаны) получали соединение 14 в виде твердого вещества белого цвета (1,70 г, 89%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,76 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,61 (dd, J = 8,9, 2,2 Гц, 1H), 7,40 (br s, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,31 (s, 3H). Обнаружено: [M+H]=362,2.

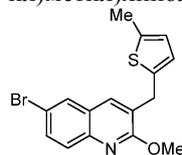
(6-Бром-2-метоксихинолин-3-ил)(5-метилтиофен-2-ил)метанол (15)



(15)

Раствор 2,2,6,6-тетраметилпиперидна (3,5 мл, 20,6 ммоль) в сухом THF (20 мл) охлаждали до -40°C, и добавляли n-BuLi (8,0 мл 2,5 н. раствора в гексанах, 20 ммоль) и раствор перемешивали при -40°C в течение 15 мин, затем охлаждали до -78°C. По каплям добавляли раствор 6-бром-2-метоксихинолина (4,00 г, 16,8 ммоль) в THF (20 мл) и оранжевый раствор перемешивали при -78°C в течение 1,5 ч. Добавляли раствор 5-метилтиофен-2-карбальдегида (1,12 г, 16,8 ммоль) в THF (10 мл). Смесь перемешивали при -78°C в течение 3 ч, затем добавляли уксусную кислоту (2,9 мл, 50,7 ммоль) и раствор оставляли для нагревания до к.т. Смесь разделяли между EtOAc и водой и органическую фракцию высушивали и выпаривали. Хроматографией смесь DCM:гексаны (1:3) элюировали непрореагировавшие исходные вещества, затем элюированием смесью DCM:гексаны (1:1) получали соединение 15 в виде твердого вещества белого цвета (3,37 г, 55%), ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,00 (s, 1H), 7,88 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,71 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,66 (dd, J = 8,9, 2,1 Гц, 1H), 6,72 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 6,59 (dd, J = 3,4, 1,0 Гц, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,03 (bs, 1H), 2,44 (s, 3H). Обнаружено: [M+H]=364,1.

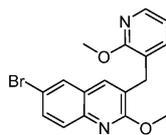
6-Бром-2-метокси-3-((5-метилтиофен-2-ил)метил)хинолин (16)



(16)

Трэтилсалин (13,6 мл, 84 ммоль) добавляли к раствору соединения 15 (3,75 г, 10,3 ммоль) и TFA (7,70 мл, 104 ммоль) в DCM (100 мл) при 0°C, затем раствор перемешивали в течение получпри к.т. и добавляли ледяную воду. Раствор разделяли между насыщ. водн. NaHCO₃ и DCM и водную фракцию экстрагировали DCM, органические фракции объединяли и выпаривали. Методом хроматографии (от 1:3 DCM:гексаны до 1:1 DCM:гексаны) получали соединение 16 в виде твердого вещества белого цвета (2,83 г, 79%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,78 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,62 (br s, 1H), 7,61 (dd, J = 8,8, 2,2 Гц, 1H), 6,65 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 6,59 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 4,13 (br s, 2H), 4,10 (s, 3H), 2,44 (s, 3H). Обнаружено: [M+H]=348,2.

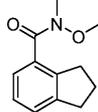
6-Бром-2-метокси-3-((2-метоксипиридин-3-ил)метил)хинолин (17)



(17)

Смесь соединения 1 (1,00 г, 3,55 ммоль), 3-(хлорметил)-2-метокси-пиридина (0,68 г, 4,31 ммоль) и Cs_2CO_3 (2,31 г, 7,09 ммоль) в смеси толуол:DMF (60 мл, 2:1) дегазировали в атмосфере N_2 , затем добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,082 г, 0,071 ммоль) и смесь нагревали при 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т., фильтровали через целит, добавляли воду (150 мл) и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка желтого цвета. Очистка методом колоночной флэш-хроматографии с использованием смеси гексаны:EtOAc (9:1) позволяла получить соединение 17 в виде твердого вещества белого цвета (0,94 г, 74%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,08 (dd, $J = 5,0, 1,9$ Гц, 1H), 7,77 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,68 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,61 (dd, $J = 8,9, 2,2$ Гц, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,38 (dd, $J = 7,2, 1,9$ Гц, 1H), 6,83 (dd, $J = 7,2, 5,0$ Гц, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,96 (s, 2H), 3,95 (s, 3H). Обнаружено: $[\text{M}+\text{H}] = 359,6$.

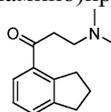
N-Метокси-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид (18)



(18)

К раствору 2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоновой кислоты (4,40 г, 27,5 ммоль) в DCM (250 мл) добавляли DMF (0,426 мл), после чего по каплям добавляли оксалил хлорид (4,19 г, 33,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, охлаждали до 0°C , затем добавляли N,O-диметилгидроксиламин гидрохлорид (2,95 г, 30,3 ммоль) и пиридин (7,32 мл, 90,7 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Смесь переливали в насыщ. водный NaHCO_3 (150 мл) и экстрагировали DCM (3×100 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением желтоватого остатка. Неочищенный продукт 18 использовали на следующем этапе без дополнительной очистки (5,64 г, 100%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,21-7,13 (m, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,98-2,91 (m, 4H), 2,11-2,04 (m, 2H). Обнаружено: $[\text{M}+\text{H}] = 206,5$.

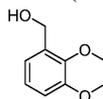
1-(2,3-Дигидро-1H-инден-4-ил)-3-(диметиламино)пропан-1-он (19)



(19)

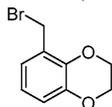
К раствору соединения 18 (5,64 г, 27,5 ммоль) в THF (150 мл) при 0°C добавляли винилмагния бромид (1M раствор в THF, 57,7 мл, 57,7 ммоль) и раствор перемешивали в течение 3,5 ч при 0°C . К реакционной смеси добавляли диметиламин (2M раствор в THF, 57,7 мл, 115,5 ммоль), а затем воду (60 мл). После 30 минут перемешивания при к.т., реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка коричневатого цвета. Указанный остаток экстрагировали EtOAc (3×200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 19 в виде масла коричневого цвета (5,66 г, 95%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,66 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,34 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,20 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 3,24 (t, $J = 7,5$ Гц, 2H), 3,11 (t, $J = 7,3$ Гц, 2H), 2,88 (t, $J = 7,5$ Гц, 2H), 2,72 (t, $J = 7,3$ Гц, 2H), 2,27 (s, 6H), 2,04 (t, $J = 7,5$ Гц, 2H). Обнаружено: $[\text{M}+\text{H}] = 218,6$.

(2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)метанол (20)



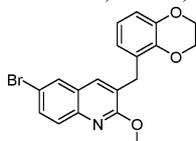
(20)

К раствору 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты (5,00 г, 28,0 ммоль) в THF (150 мл) при 0°C небольшими порциями добавляли алюмогидрид лития (2,13 г, 56,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин и перемешивали в течение дополнительных 18 ч при к.т. К реакционной смеси добавляли воду (150 мл) и реакционную смесь экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 20 в виде масла желтого цвета (3,22 г, 99%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,87-6,79 (m, 3H), 4,66 (s, 2H), 4,32-4,30 (m, 2H), 4,28-4,25 (m, 2H), 2,19 (bs, 1H). Обнаружено: $[\text{M}+\text{H}] = 149,5$.

5-(Бромметил)-2,3-дигидробензо[*b*] [1,4]диоксин (21)

(21)

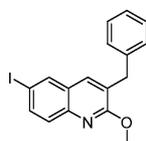
Раствор соединения 20 (3,75 г, 32,3 ммоль) в диэтиловом эфире (80 мл) охлаждали до 0°C и по каплям добавляли трибромид фосфора (3,67 мл, 38,8 ммоль). Раствор перемешивали при 0°C в течение 10 мин, затем при к.т. в течение 1 ч. Осторожно добавляли воду (10 мл), для того чтобы погасить избыток реагента, и смесь разбавляли диэтиловым эфиром и промывали водой (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (100 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 21 в виде твердого вещества коричневого цвета (4,61 г, 62%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 6,91-6,77 (m, 3H), 4,52 (s, 2H), 4,35-4,33 (m, 2H), 4,29-4,27 (m, 2H). Обнаружено: [M+H-Br]=149,5.

6-Бром-3-((2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-5-ил)метил)-2-метоксифинолин (22)

(22)

Смесь соединения 1 (4,42 г, 15,4 ммоль), соединения 21 (4,6 г, 20,0 ммоль) и Cs₂CO₃ (11,54 г, 0,77 ммоль) в смеси толуол:DMF (60 мл, 2:1) дегазировали в атмосфере N₂, затем добавляли Pd(PPh₃)₄ (0,890 г, 0,77 ммоль), и смесь нагревали при 110°C в течение 4 ч. Смесь охлаждали до к.т., фильтровали через целитную пробку, добавляли воду (150 мл) и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (100 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка желтого цвета. Очистка методом колоночной флэш-хроматографии с использованием смеси гексан:EtOAc (9:1) позволяла получить соединение 22 в виде твердого вещества белого цвета (3,1 г, 52%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,75 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,73-7,70 (m, 1H), 7,61-7,59 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,84-6,78 (m, 2H), 6,72-6,70 (m, 1H), 4,27-4,22 (m, 4H), 4,10 (s, 3H), 3,98 (s, 2H). Обнаружено: [M+H]=386,6.

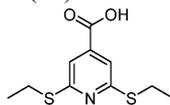
3-Бензил-6-йод-2-метоксифинолин (23)



(23)

Раствор 3-бензил-6-бром-2-метоксифинолина (3,00 г, 9,14 ммоль) в THF (7 мл) охлаждали до -78°C, затем добавляли *n*-BuLi (2M раствор в циклогексане, 5,48 мл, 11,0 ммоль) с получением темно-пурпурного раствора. Через 60 с добавляли йод (1,74 г, 7,31 ммоль) в THF (23 мл) и полученный раствор красного цвета перемешивали при -78°C в течение 10 мин. Воду (20 мл) добавляли к полученному раствору, который экстрагировали EtOAc (3×30 мл), высушивали с MgSO₄, фильтровали и выпаривали растворитель с получением масла оранжевого цвета. К смеси добавляли MeOH (10 мл) и подвергали воздействию ультразвука до образования твердого вещества белого цвета. Твердое вещество фильтровали с получением соединения 23 в виде твердого вещества белого цвета (1,77 г, 52%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,96 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,77 (dd, J = 8,8, 2,0 Гц, 1H), 7,55 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,34-7,22 (m, 5H), 4,08 (s, 3H), 4,02 (s, 2H). Обнаружено: [M+H]=376,6.

2,6-бис(Этилтио)изоникотиновая кислота (24)

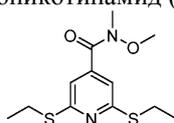


(24)

К суспензии гидрида натрия (1,82 г, 45,5 ммоль) в DMF (20 мл) при 0°C по каплям добавляли этилтиол (3,29 мл, 45,5 ммоль). Пенистый раствор молочно-белого цвета перемешивали при 0°C в течение 10 мин. К раствору по каплям добавляли 2,6-дихлоризоникотиновую кислоту (3,17 г, 13,0 ммоль) в DMF (5 мл). Смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 18 ч. К полученному раствору добавляли воду (40 мл) и pH доводили до ~3 с помощью 2M раствора HCl. Водный раствор экстрагировали EtOAc (3×30 мл), высушивали с MgSO₄, фильтровали и выпаривали растворитель с получением соединения 24 в виде твердого вещества желтого цвета, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки (2,82 г, 89%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,40 (s, 2H), 3,19 (q, J = 7,3 Гц, 4H), 1,39 (t, J = 7,3 Гц, 6H). Обнаруже-

но: $[M+H]=244,5$.

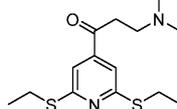
2,6-бис(Этилтио)-N-метокси-N-метилизоникотинамид (25)



(25)

К раствору соединения 24 (3,24 г, 13,3 ммоль) в DCM (150 мл) добавляли DMF (0,206 мл), после чего по каплям добавляли оксалил хлорид (1,37 мл, 16,0 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, затем охлаждали до 0°C и добавляли N,O-диметилгидроксиламин гидрохлорид (1,43 г, 14,6 ммоль), а затем пиридин (3,55 мл, 43,9 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Смесь выливали в насыщ. NaHCO₃ (150 мл), экстрагировали DCM (150 мл) и EtOAc (100 мл). Объединенную органическую фазу высушивали с Na₂SO₄ и концентрировали с получением остатка желтого цвета. Очистка методом колоночной флэш-хроматографии с использованием смеси гексаны:EtOAc (1:1) позволяли получить соединение 25 в виде бесцветного масла (3,65 г, 96%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,02 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,19 (q, J = 7,3 Гц, 4H), 1,37 (t, J = 7,3 Гц, 6H). Обнаружено: $[M+H]=287,5$.

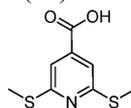
1-(2,6-бис(Этилтио)пиридин-4-ил)-3-(диметиламино)пропан-1-он (26)



(26)

К раствору соединения 25 (3,65 г, 12,7 ммоль) в THF (150 мл) при 0°C добавляли винилмагния бромид (1M раствор в THF, 31,5 мл, 31,5 ммоль), а затем перемешивали при 0°C в течение 4 ч. Добавляли диметиламин (2M раствор в THF, 31,5 мл, 63,0 ммоль), а затем воду (60 мл). После 30 мин перемешивания при к.т. реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка коричневатого цвета. Указанный остаток экстрагировали EtOAc (3×200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением масла коричневого цвета. Очистка методом колоночной флэш-хроматографии с использованием смеси EtOAc:MeOH (9:1) позволяла получить соединение 26 в виде масла желтого цвета (2,51 г, 66%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,24 (s, 2H), 3,20 (q, J = 7,4 Гц, 4H), 3,03 (t, J = 7,1 Гц, 2H), 2,71 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 2,26 (s, 6H), 1,38 (t, J = 7,4 Гц, 6H). Обнаружено: $[M+H]=299,6$.

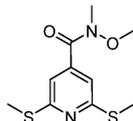
2,6-бис(Метилтио)изоникотиновая кислота (27)



(27)

К раствору 2,6-дихлоризоникотиновой кислоты (4,00 г, 20,8 ммоль) в DMF (40 мл) при 0°C добавляли тиометоксид натрия (4,38 г, 65,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 150°C в течение 18 ч. К полученному раствору добавляли воду (40 мл) и доводили pH до ~3, используя раствор 2M HCl. Водный раствор экстрагировали EtOAc (3×40 мл), высушивали с MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 27 в виде твердого вещества оранжевого цвета, которое перекристаллизовывали из метанола (4,01 г, 90%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,44 (s, 2H), 2,61 (s, 6H). Обнаружено: $[M+H]=216,5$.

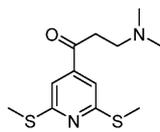
N-Метокси-N-метил-2,6-бис(метилтио)изоникотинамид (28)



(28)

К раствору соединения 27 (5,03 г, 23,4 ммоль) в DCM (200 мл) добавляли DMF (0,362 мл), после чего по каплям добавляли оксалил хлорид (2,41 мл, 28,0 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, охлаждали до 0°C и добавляли N,O-диметилгидроксиламин гидрохлорид (2,51 г, 25,7 ммоль), а затем пиридин (6,22 мл, 77,1 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Смесь выливали в насыщ. NaHCO₃ (150 мл), экстрагировали DCM (150 мл) и EtOAc (100 мл). Органическую фазу высушивали с Na₂SO₄ и концентрировали с получением соединения 28 в виде масла желтого цвета, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки (4,96 г, 82%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,04 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 2,60 (s, 6H). Обнаружено: $[M+H]=259,5$.

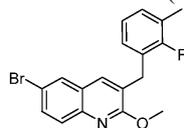
1-(2,6-бис(Метилтио)пиридин-4-ил)-3-(диметиламино)пропан-1-он (29)



(29)

К раствору соединения 28 (4,96 г, 19,2 ммоль) в THF (90 мл) при 0°C добавляли винилмагния бромид (1М раствор в THF, 40,3 мл, 40,3 ммоль) и раствор перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Добавляли диметиламин (2М раствор в THF, 40,3 мл, 80,6 ммоль), а затем воду (60 мл). Через 30 минут перемешивания при к.т. реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка коричневатого цвета. Указанный остаток экстрагировали EtOAc (3×200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 29 в виде масла коричневого цвета (4,87 г, 94%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,26 (s, 2H), 3,04 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 2,70 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 2,61 (s, 6H), 2,26 (s, 6H). Обнаружено: [M+H]=271,6.

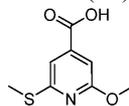
6-Бром-3-(2-фтор-3-метилбензил)-2-метоксипинолин (30)



(30)

Смесь соединения 1 (3,00 г, 10,5 ммоль), 1-(бромметил)-2-фтор-3-метилбензола (4,24 г, 20,9 ммоль) и Cs₂CO₃ (7,87 г, 24,2 ммоль) в толуол:DMF (60 мл, 2:1) дегазировали в атмосфере азота N₂, затем добавляли Pd(PPh₃)₄ (0,607 г, 0,525 ммоль), и смесь нагревали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т., фильтровали через целитную пробку, добавляли воду (150 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Органический слой промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка желтого цвета. Очистка методом колоночной флэш-хроматографии с использованием смеси гексаны:EtOAc (9:1) позволяла получить соединение 30 в виде твердого вещества белого цвета (2,87 г, 76%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,75 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,67 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,60 (dd, J = 8,9, 2,2 Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,11-6,96 (m, 3H), 4,09 (s, 3H), 4,03 (s, 2H), 2,28 (d, J = 2,1 Гц, 3H). Обнаружено: [M+H]=360,6.

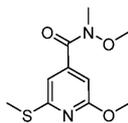
2-Метокси-6-(метилтио)изоникотиновая кислота (31)



(31)

К смеси метил 2-метокси-6-(метилтио)изоникотината (WO 2010/036632) (2,07 г, 9,71 ммоль) в MeOH:THF:H₂O (60 мл, 1:1:1) добавляли гидрохлорид лития (0,697 г, 29,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 24 ч. При пониженном давлении удаляли растворитель, добавляли воду (50 мл) и смесь промывали EtOAc (50 мл), который затем удаляли. К водному слою добавляли 2М HCl (50 мл), который экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 31 в виде твердого вещества белого цвета (1,70 г, 88%). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 13,67 (s, 1H), 7,22 (d, J = 0,92 Гц, 1H), 6,86 (d, J = 0,92 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,55 (s, 3H). Обнаружено: [M+H]=200,5.

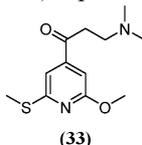
N,2-Диметокси-N-метил-6-(метилтио)изоникотинамид (32)



(32)

К раствору соединения 31 (1,70 г, 8,53 ммоль) в DCM (200 мл) добавляли DMF (0,13 мл), после чего по каплям добавляли оксалил хлорид (0,88 мл, 10,2 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли N,O-диметилгидроксиламин гидрохлорид (0,915, 9,38 ммоль) а затем пиридин (2,27 мл, 28,2 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Смесь выливали в насыщ. NaHCO₃ (150 мл) и экстрагировали DCM (150 мл) и EtOAc (100 мл). Объединенную органическую фазу высушивали с Na₂SO₄ и концентрировали с получением остатка желтого цвета. Очистка методом колоночной флэш-хроматографии с использованием смеси гексаны:EtOAc (4:1) позволяла получить соединение 32 в виде масла желтого цвета (2,07 г, 99%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 6,93 (d, J = 0,72 Гц, 1H), 6,59 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,57 (s, 3H). Обнаружено: [M+H]=243,5.

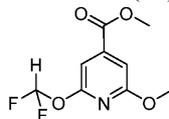
3-(Диметиламино)-1-(2-метокси-6-(метилтио)пиридин-4-ил)пропан-1-он (33)



(33)

К раствору соединения 32 (2,07 г, 8,54 ммоль) в THF (100 мл) при 0°C добавляли винилмагния бромид (1М раствор в THF, 17,9 мл, 17,9 ммоль) и раствор перемешивали при 0°C в течение 3 ч. Добавляли диметиламин (2М раствор в THF, 17,9 мл, 35,9 ммоль), а затем воду (40 мл). После 30 мин перемешивания при к.т. реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка коричневатого цвета. Указанный остаток экстрагировали EtOAc (3×200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 33 в виде масла коричневого цвета (2,17 г, 99%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,19 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 6,82 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,04 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 2,72 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,27 (s, 6H). Обнаружено: [M+H]=255,6.

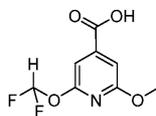
Метил 2-(дифторметокси)-6-метоксиизоникотинат (34)



(34)

К раствору метил 2-гидрокси-6-метоксиизоникотината (WO 2009/083553) (3,00 г, 16,4 ммоль) в DMF (40 мл) добавляли хлордифторацетат натрия (7,50 г, 49,2 ммоль) и K₂CO₃ (2,73 г, 21,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 72 ч, затем промывал водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка желтого цвета. Очистка методом колоночной флэш-хроматографии с использованием смеси гексаны:EtOAc (1:1) позволяла получить соединение 34 в виде твердого вещества белого цвета (2,02 г, 52%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,40 (t, J = 73,0, 1H), 7,10 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 7,00 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,93 (s, 3H). Обнаружено: [M+H]=234,5.

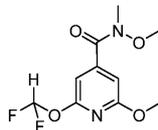
2-(Дифторметокси)-6-метоксиизоникотиновая кислота (35)



(35)

К раствору соединения 34 (2,02 г, 8,66 ммоль) в MeOH:THF:H₂O (60 мл, 1:1:1) добавляли гидроксид лития (0,62 г, 26,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 72 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, добавляли воду (50 мл) и смесь промывали EtOAc (50 мл), который затем удаляли. К водному слою добавляли 2М HCl (50 мл), затем экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 35 в виде твердого вещества белого цвета (1,90 г, 99%). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 13,85 (bs, 1H), 7,76 (t, J = 72,5 Гц, 1H), 7,03 (d, J = 0,96 Гц, 1H), 6,95 (d, J = 0,92 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H). Обнаружено: [M+H]=220,6.

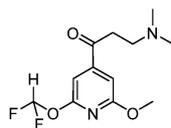
2-(Дифторметокси)-N,6-диметокси-N-метилизоникотинамид (36)



(36)

К раствору 35 (1,70 г, 8,53 ммоль), гидроксibenзотриазола (1,29 г, 9,54 ммоль), N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорида (1,27 г, 13,0 ммоль) и 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимида (1,48 г, 9,54 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли DMF (4,83 мл, 34,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 24 ч. Реакционную смесь промывали водой (100 мл) и экстрагировали DCM (3×50 мл). Органическую фазу высушивали с Na₂SO₄ и концентрировали с получением остатка желтого цвета. Очистка методом колоночной флэш-хроматографии с использованием смеси гексаны:EtOAc (1:1) позволяла получить соединение 36 в виде масла желтого цвета (1,85 г, 81%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,41 (t, J = 73,1 Гц, 1H), 6,73 (d, J = 0,68 Гц, 1H), 6,65 (d, J = 0,64 Гц, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,34 (s, 3H). Обнаружено: [M+H]=263,5.

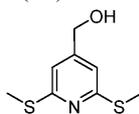
1-(2-(Дифторметокси)-6-метоксипиридин-4-ил)-3-(диметиламино)пропан-1-он (37)



(37)

К раствору соединения 36 (1,85 г, 7,06 ммоль) в THF (100 мл) при 0°C добавляли винилмагния бромид (1М раствор в THF, 14,8 мл, 14,8 ммоль) и раствор перемешивали при 0°C в течение 3 ч. Добавляли диметиламин (2М раствор в THF, 14,8 мл, 29,7 ммоль), а затем воду (40 мл). Через 30 мин перемешивания при к.т. реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка коричневатого цвета. Указанный остаток экстрагировали EtOAc (3×200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 37 в виде масла коричневого цвета (1,92 г, 99%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,40 (t, J = 73,0 Гц, 1H), 6,97 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 6,89 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,07 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 2,73 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 2,27 (s, 6H). Обнаружено: [M+H]= 275,6.

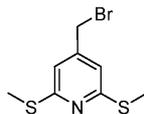
(2,6-бис(Метилтио)пиридин-4-ил)метанол (38)



(38)

К раствору соединения 27 (6,12 г, 28,4 ммоль) в THF (100 мл, дист. Na) при 0°C добавляли боран диметилсульфидный комплекс (8,09 мл, 85,3 ммоль), а затем триметилборат (9,68 мл, 85,3 ммоль). Реакционную смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение 21ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, добавляли MeOH (50 мл), для того чтобы погасить реакцию, и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток промывали водой (100 мл), экстрагировали EtOAc (3×50 мл) и органическую фазу высушивали с Na₂SO₄ и концентрировали с получением остатка желтого цвета. Очистка методом колоночной флэш-хроматографии с использованием смеси гексаны:EtOAc (4:1) позволяла получить соединение 38 в виде твердого вещества белого цвета (4,56 г, 80%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 6,87 (t, J = 0,7 Гц, 2H), 4,61 (s, 2H), 2,58 (s, 6H). Обнаружено: [M+H]=202,5.

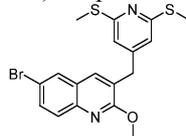
4-(Бромметил)-2,6-бис(метилтио)пиридин (39)



(39)

К раствору соединения 38 (5,26 г, 26,1 ммоль) в DCM (300 мл) при 0°C добавляли трибромид фосфора (2,97 мл, 31,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток разбавляли DCM (100 мл) и гасили ледяной водой (100 мл), затем органическую фазу промывали насыщ. водн. NaHCO₃, высушивали с Na₂SO₄ и концентрировали с получением остатка желтого цвета. Очистка методом колоночной флэш-хроматографии с использованием смеси гексаны:EtOAc (6:1) позволяла получить соединение 39 в виде твердого вещества белого цвета (3,44 г, 50%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 6,86 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 2,58 (s, 6H). Обнаружено: [M+H]=264,4.

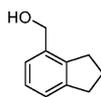
3-((2,6-бис(Метилтио)пиридин-4-ил)метил)-6-бром-2-метоксихинолин (40)



(40)

Смесь соединения 1 (4,31 г, 15,0 ммоль), соединения 39 (3,44 г, 15,0 ммоль) и Cs₂CO₃ (11,24 г, 34,5 ммоль) в смеси толуол:DMF (60 мл, 2:1) дегазировали в атмосфере N₂, затем добавляли Pd(PPh₃)₄ (0,867 г, 0,75 ммоль) и смесь нагревали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т., фильтровали через целитную пробку, добавляли воду (150 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка желтого цвета. Очистка методом колоночной флэш-хроматографии с использованием смеси гексаны:EtOAc (9:1) позволяла получить соединение 40 в виде твердого вещества белого цвета (2,91 г, 46%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,80 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,64 (dd, J = 8,9, 2,2 Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,72 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,87 (s, 2H), 2,57 (s, 6H). Обнаружено: [M+H]=421,8.

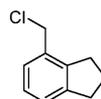
(2,3-Дигидро-1H-инден-4-ил)метанол (41)



(41)

К раствору 2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоновой кислоты (6,12 г, 28,4 ммоль) в THF (100 мл, дист. Na) при 0°C маленькими порциями добавляли алюмогидрид лития (8,09 мл, 85,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и затем при к.т. в течение дополнительных 24 ч. Реакционную смесь промывали водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Органическую фазу высушивали с Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 41 в виде масла желтого цвета (2,45 г, 99%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,22-7,12 (m, 3H), 4,67 (s, 2H), 2,93 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 2,91 (t, J = 7,4 Гц, 2H), 2,09 (p, J = 7,6 Гц, 2H). Обнаружено: [M+H]=131,5.

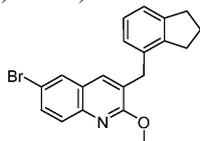
4-(Хлорметил)-2,3-дигидро-1H-инден (42)



(42)

К раствору соединения 41 (4,33 г, 36,4 ммоль) в DCM (50 мл) при 0°C добавляли тионил хлорид (2,45 г, 16,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 24 ч и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток разбавляли DCM (100 мл) и гасили ледяной водой (100 мл). Органическую фазу промывали насыщ. водн. NaHCO₃, высушивали с Na₂SO₄ и концентрировали с получением остатка желтого цвета. Очистка методом колоночной флэш-хроматографии с использованием смеси гексаны:EtOAc (1:1) позволяла получить соединение 42 в виде бесцветного масла (2,36 г, 86%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,22-7,13 (m, 3H), 4,59 (s, 2H), 2,99 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 2,94 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 2,11 (p, J = 7,6 Гц, 2H). Обнаружено: [M+H]=167,5.

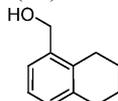
6-Бром-3-((2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)метил)-2-метоксихинолин (43)



(43)

Смесь соединения 1 (3,69 г, 12,9 ммоль), соединения 42 (2,36 г, 14,2 ммоль) и Cs₂CO₃ (9,67 г, 29,7 ммоль) в смеси толуол:DMF (60 мл, 2:1) дегазировали в атмосфере N₂, затем добавляли Pd(PPh₃)₄ (0,745 г, 0,645 ммоль), и смесь нагревали при 90°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т., фильтровали через целитную подушку, добавляли воду (150 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка желтого цвета. Очистка методом колоночной флэш-хроматографии с использованием смеси гексаны:EtOAc (9:1) позволяла получить соединение 43 в виде масла желтого цвета (4,70 г, 99%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,71 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,68 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,60 (dd, J = 8,9, 2,2 Гц, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,18-7,11 (m, 2H), 6,95 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,98 (s, 2H), 2,96 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 2,79 (t, J = 7,4 Гц, 2H), 2,04 (p, J = 7,6 Гц, 2H). Обнаружено: [M+H]=368,5.

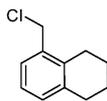
(5,6,7,8-Тетрагидронафтален-1-ил)метанол (44)



(44)

К раствору 1-тетрагидронафтойной кислоты (5,70 г, 32,3 ммоль) в THF (100 мл, дист. Na) при 0°C небольшими порциями добавляли алюмогидрид лития (2,46 г, 64,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут и затем перемешивали в течение дополнительных 24 ч при к.т.. Реакционную смесь промывали водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Органическую фазу высушивали с Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 44 в виде бесцветного масла (5,23 г, 99%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,18 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,11 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,05 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 4,67 (s, 2H), 2,80 (t, J = 6,2 Гц, 2H), 2,76 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 1,88-1,77 (m, 4H). Обнаружено: [M+H]=145,5.

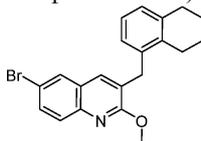
5-(Хлорметил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин (45)



(45)

К раствору соединения 44 (5,24 г, 32,3 ммоль) в DCM (200 мл) при 0°C добавляли тионил хлорид (8,45 г, 71,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 24 ч, затем удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток разбавляли DCM (100 мл) и гасили ледяной водой (100 мл). Органическую фазу промывали насыщ. водн. NaHCO₃, высушивали с Na₂SO₄ и концентрировали с получением соединения 45 в виде масла коричневого цвета (3,25 г, 56%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,16-7,05 (m, 3H), 4,59 (s, 2H), 2,86 (t, J = 6,3 Гц, 2H), 2,79 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 1,88-1,77 (m, 4H). Обнаружено: [M+H]=181,6.

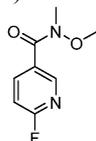
6-Бром-2-метокси-3-((5,6,7,8-тетрагидронафтален-1-ил)метил)хинолон (46)



(46)

Смесь соединения 1 (4,69 г, 16,4 ммоль), соединения 45 (3,25 г, 18,0 ммоль) и Cs₂CO₃ (12,29 г, 37,7 ммоль) в смеси толуол:DMF (60 мл, 2:1) дегазировали в атмосфере N₂, затем добавляли Pd(PPh₃)₄ (0,948 г, 0,82 ммоль) и смесь нагревали при 90°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т., фильтровали через целитную пробку, добавляли воду (150 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением а остатка желтого цвета. Очистка методом колоночной флэш-хроматографии с использованием смеси гексаны:EtOAc (9:1) позволяла получить соединение 46 в виде твердого вещества белого цвета (4,64 г, 74%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,71-7,69 (m, 2H), 7,60 (dd, J = 8,9, 2,2 Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,12-7,04 (m, 2H), 6,92 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,96 (s, 2H), 2,83 (bs, 2H), 2,57 (bs, 2H), 1,76 (p, J = 3,5 Гц, 4H). Обнаружено: [M+H]=382,1.

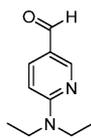
6-Фтор-N-метокси-N-метилникотинамид (47)



(47)

К суспензии 6-фторникотиновой кислоты (2,00 г, 14,20 ммоль) в безводном DCM (56 мл) добавляли 8 капель безводного DMF в потоке азота. Медленно добавляли оксалил хлорид (1,4 мл, 17,0 ммоль). При добавлении наблюдали выделение пузырьков газа. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч, после чего она становилась прозрачной. Смесь охлаждали до 2°C, добавляли N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорид (1,52 г, 15,60 ммоль), а затем безводный пиридин (2,5 мл, 31,2 ммоль). Смесь перемешивали с 2°C до к.т. в течение ночи. Смесь обрабатывали насыщ. водн. раствором NaHCO₃ до прекращения выделения газа. Органический слой собирали. Водную фазу дополнительно экстрагировали EtOAc (2х). Органический экстракт промывали солевым раствором, высушивали (MgSO₄) и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Методом флэш-хроматографии неочищенного продукта с использованием 1-3% MeOH в DCM в качестве элюентов получали продукт 47 в виде масла светло-коричневого цвета. Выход = 1,96 г, 75%. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,66 (1H, d, J = 2,4 Гц), 8,19 (1H, ddd, J = 2,4, 3,6, 8,8 Гц), 7,0 (1H, ddd, J = 0,4, 2,8, 8,8 Гц), 3,57 (3H, s), 3,40 (3H, s).

6-(Диэтиламино)никотинальдегид (48)

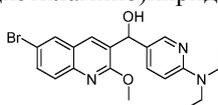


(48)

Стеклянную толстостенную пробирку загружали раствором соединения 47 (2,13 г, 11,60 ммоль) и диэтиламино (2,4 мл, 23,20 ммоль) в безводном ацетонитриле (12 мл). Смесь герметизировали в пробирке и нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. Растворитель удаляли и остаток обрабатывали насыщ. водн. раствором NaHCO₃ и экстрагировали DCM (5х). Объединенный экстракт промывали солевым раствором, высушивали (MgSO₄) и концентрировали с выходом неочищенного продукта в виде масла коричневого цвета. ¹H ЯМР анализ неочищенного продукта показал смесь продукта и исходного соединения в соотношении 10:7. Смесь снова помещали в условия реакции, указанные выше, и оставляли

для проведения реакции в течение ночи. Обработка, показанная выше, позволяла получить неочищенный продукт в виде масла коричневого цвета (2,58 г), которое непосредственно использовали на следующем этапе. ^1H ЯМР анализ подтвердил идентичность и чистоту диэтиламинопиридинового промежуточного соединения. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,70 (1H, d, $J = 2,4$ Гц), 7,90 (1H, dd, $J = 2,4, 9,1$ Гц), 6,44 (1H, d, $J = 9,1$ Гц), 3,62 (3H, s), 3,56 (4H, q, $J = 7,1$ Гц), 3,35 (3H, s), 1,20 (6H, t, $J = 7,1$ Гц). Промежуточный аддукт (2,58 г) растворяли в свежедистиллированном THF (40 мл). К расвору при -78°C в атмосфере азота добавляли алюмогидрид лития (0,31 г, 8,15 ммоль) одной порцией. Смесь поддерживали при -78°C в течение 30 мин, затем при 2°C в течение 75 мин. Смесь гасили по каплям водой до прекращения выделения газа. 1M Добавляли раствор гидроксида натрия (16 мл), полученную смесь желтого цвета перемешивали в течение 30 мин. Водную смесь экстрагировали EtOAc (2x), и объединенный экстракт промывали солевым раствором, высушивали (MgSO_4) и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта в виде масла желтого цвета. Методом флэш-хроматографии неочищенного продукта с использованием 4:1, затем 3:1 смесей гексаны/EtOAc в качестве элюентов получали продукт 48 в виде бесцветного масла. Выход = 1,42 г, 75%. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9,74 (1H, d, $J = 0,3$ Гц), 8,53 (1H, dd, $J = 0,04, 2,3$ Гц), 7,88 (1H, dd, $J = 0,4, 2,3$ Гц), 6,51 (1H, d, $J = 9,2$ Гц), 3,60 (4H, q, $J = 7,0$ Гц), 1,23 (6H, t, $J = 7,1$ Гц). Обнаружено: $[\text{M}+\text{H}] = 179,6$.

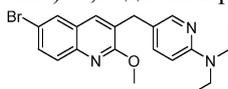
(6-Бром-2-метоксихинолин-3-ил)(6-(диэтиламино)пиридин-3-ил)метанол (49)



(49)

$n\text{-BuLi}$ (4,4 мл, 8,760 ммоль) добавляли при -30°C в атмосфере азота к раствору свежедистиллированного 2,2,6,6-тетраметилпиперидина (1,6 мл, 9,557 ммоль) в свежедистиллированном THF (13 мл). Смесь поддерживали при приблизительно -30°C в течение 15 мин, затем охлаждали до -78°C . Раствор 6-бром-2-метоксихинолина (1,90 г, 7,964 ммоль) в сухом THF (15 мл) по каплям добавляли при -78°C и смесь перемешивали при указанной температуре в течение 75 мин. Раствор соединения 48 (1,42 г, 7,964 ммоль) в сухом THF (6 мл) добавляли по каплям при -78°C , реакционная смесь оставалась оранжево-коричнево и указанную смесь перемешивали при -78°C в течение 2,5 ч. Смесь гасили уксусной кислотой (0,68 мл) при -65°C . Добавляли воду, водную смесь экстрагировали EtOAc (2x), и объединенный экстракт промывали солевым раствором, высушивали (MgSO_4) и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества желтого цвета. Методом флэш-хроматографии продукта с использованием 10-100% EtOAc в гексанах в качестве элюента получали продукт 49 в виде твердого вещества серо-белого цвета. Выход = 1,90 г, 57%. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,15 (1H, d, $J = 2,4$ Гц), 8,01 (1H, s), 7,88 (1H, d, $J = 2,1$ Гц), 7,69 (1H, d, $J = 8,9$ Гц), 7,65 (1H, dd, $J = 2,1, 9,0$ Гц), 7,40 (1H, dd, $J = 2,5, 9,0$ Гц), 6,42 (1H, d, $J = 8,9$ Гц), 5,94 (1H, d, $J = 3,7$ Гц), 4,04 (3H, s), 3,50 (4H, dq, $J = 1,7, 7,1$ Гц), 2,65 (1H, d, $J = 3,9$ Гц), 1,17 (6H, t, $J = 7,0$ Гц).

5-((6-Бром-2-метоксихинолин-3-ил)метил)- N,N -диэтилпиперидин-2-амин (50)



(50)

К раствору соединения 49 (1,90 г, 4,56 ммоль) в свежедистиллированном THF (19 мл) при 2°C в атмосфере азота добавляли боргидрид натрия (0,86 г, 23,0 ммоль) в 3 частях в течение 10 мин. Смесь перемешивали при $2-4^\circ\text{C}$ в течение 1 ч. Смесь снова охлаждали до 2°C и добавляли трихлорид алюминия (1,83 г, 13,70 ммоль) в 4 повторностях в течение 15 мин. Смесь перемешивали при 2°C в течение 10 мин, затем нагревали с обратным хооидильником в течение 2 ч. Затем смесь осторожно гасили водой при 2°C , до прекращения выделения газа. Суспензию белого цвета фильтровали через целит. Молочно-белый фильтрат разбавляли водой, и органическую фазу собирали. Водную фазу экстрагировали EtOAc (3x). Органический экстракт промывали солевым раствором, высушивали (MgSO_4) и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта в виде остатка коричневатого цвета. Методом флэш-хроматографии неочищенного продукта с использованием 10% EtOAc в гексанах в качестве элюента получали продукт 50 в виде твердого вещества белого цвета. Выход = 1,39 г, 76%. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,06 (1H, d, $J = 2,1$ Гц), 7,75 (1H, d, $J = 2,2$ Гц), 7,68 (1H, d, $J = 8,8$ Гц), 7,60 (1H, dd, $J = 2,2, 8,8$ Гц), 7,52 (1H, s), 7,27 (1H, dd, $J = 2,4, 8,7$ Гц), 6,43 (1H, dd, $J = 0,3, 8,7$ Гц), 4,09 (3H, s), 3,85 (2H, s), 3,50 (4H, q, $J = 7,0$ Гц), 1,18 (6H, t, $J = 7,0$ Гц). Обнаружено: $[\text{M}+\text{H}] = 400,8$.

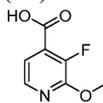
2,3-Дифторизоникотиновая кислота (51)



(51)

К раствору *n*-BuLi (26,1 мл, 52,09 ммоль) в THF (70 мл, дист. Na) при -78°C последовательно добавляли *N,N*-диизопропиламин (7,30 мл, 52,09 ммоль) и 2,3-дифторпиридин (5,00 г, 43,41 ммоль). Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч, и затем выливали на измельченный сухой лед (избыток). Реакционную смесь оставляли для нагревания до к.т. в течение 1 ч, и после испарения избыточного сухого льда и THF, остаток помещали в воду (100 мл) и промывали EtOAc (2×50 мл). Водный слой затем подкисляли до pH 1 и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические экстракты высушивали и выпаривали с получением продукта 51. Выход = 2,39 г, 35%. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 15,3-13,2 (1H, br s), 8,14 (1H, dd, $J = 1,2, 5,0$ Гц), 7,70 (1H, dd, $J = 4,8, 4,8$ Гц). Обнаружено: $[\text{M}-\text{H}] = 158,5$.

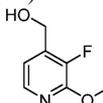
3-Фтор-2-метоксиизоникотиновая кислота (52)



(52)

Натрий (0,79 г, 33,09 ммоль) по частям добавляли к MeOH (60 мл) в течение более получаса. Затем добавляли соединение 51 (2,39 г, 15,04 ммоль) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Раствор охлаждали и выпаривали растворитель. Остаток помещали в воду (100 мл) и промывали EtOAc (2×50 мл). Затем водный слой подкисляли до pH 1 и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические экстракты высушивали и выпаривали с получением продукта 52. Выход = 2,23 г, 87%. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 14,6-12,8 (1H, br s), 8,05 (1H, d, $J = 5,2$ Гц), 7,28 (1H, dd, $J = 4,7, 4,9$ Гц), 3,97 (3H, s). Обнаружено: $[\text{M}-\text{H}] = 170,5$.

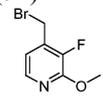
(3-Фтор-2-метоксипиридин-4-ил)метанол (53)



(53)

Боран диметилсульфидный комплекс (2,47 мл, 26,07 ммоль) и триметилборат (2,96 мл, 26,07 ммоль) добавляли к раствору соединения 52 (13,03 ммоль) в THF (80 мл, дист. Na) при 0°C , и раствор нагревали до к.т. и перемешивали в течение ночи. Затем смесь охлаждали до 0°C , и гасили метанолом (10 мл). Затем растворитель выпаривали и остаток разделяли между EtOAc и водой. Органический слой затем высушивали и выпаривали с получением продукта 53. Выход = 1,89 г, 92%. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,92 (1H, d, $J = 5,2$ Гц), 7,02 (1H, dd, $J = 4,5, 5,1$ Гц), 4,81 (2H, s), 4,03 (3H, s). Обнаружено: $[\text{M}+\text{H}] = 158,5$.

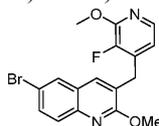
4-(Бромметил)-3-фтор-2-метоксипиридин (54)



(54)

К раствору соединения 53 (1,89 г, 12,03 ммоль) и триэтиламина (2,52 мл, 18,05 ммоль) в DCM (30 мл, безводный) при к.т. по каплям добавляли мезил хлорид (1,12 мл, 14,44 ммоль). Через 15 мин, реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл) и органический слой промывали насыщ. NaHCO_3 , высушивали и выпаривали. Остаток растворяли в ацетоне (60 мл, безводный), добавляли бромид лития (в избытке), и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 30 мин. Затем раствор охлаждали и выпаривали растворитель, и остаток разделяли между EtOAc и водой. Водный слой экстрагировали дважды EtOAc и органический слой высушивали и выпаривали с получением продукта 54. Выход = 2,20 г, 83%. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,90 (1H, d, $J = 5,2$ Гц), 6,90 (1H, dd, $J = 4,8, 4,9$ Гц), 4,43 (2H, s), 4,02 (3H, s). Обнаружено: $[\text{M}+\text{H}] = 220,2$.

6-Бром-3-((3-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)метил)-2-метоксихинолин (55)

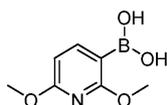


(55)

Смесь соединения 1 (2,56 г, 9,09 ммоль), соединения 54 (2,20 г, 10,00 ммоль) и карбоната цезия (5,92 г, 18,18 ммоль) в толуоле (45 мл, безводный) и DMF (22,5 мл, безводный) продували азотом. Затем добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,42 г, 0,363 ммоль), смесь продували азотом, затем нагревали до 80°C в атмосфере азота в течение 4 ч. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и водой и органическую фракцию

высушивали и выпаривали. Методом колоночной хроматографии (гексаны/EtOAc в соотношении 19:1) получали продукт 55. Выход = 1,76 г, 51%. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,82 (1H, d, $J = 5,2$ Гц), 7,79 (1H, d, $J = 2,1$ Гц), 7,69 (1H, d, $J = 8,8$ Гц), 7,64 (1H, dd, $J = 2,2, 8,9$ Гц), 7,60 (1H, s), 6,69 (1H, dd, $J = 4,8, 5,0$ Гц), 4,07 (3H, s), 4,06 (2H, s), 4,03 (3H, s). Обнаружено: $[\text{M}+\text{H}] = 377,2$.

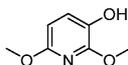
(2,6-Диметоксипиридин-3-ил)бороновая кислота (56)



(56)

К раствору 2,6-диметоксипиридина (10 г, 71,84 ммоль) и N,N-диизопропиламина (0,50 мл, 3,59 ммоль) в THF (200 мл, дист. Na) при -40°C в атмосфере азота по каплям добавляли n-BuLi (43,10 мл, 86,21 ммоль). Полученный раствор перемешивали при -40°C в течение 5 мин, и затем нагревали до 0°C и перемешивали при указанной температуре в течение дополнительных 3 ч. Затем раствор снова охлаждали до -40°C , и по каплям добавляли триизопропилборат (24,87 мл, 107,76 ммоль), и смесь перемешивали при к.т. в течение дополнительного 1 часа. Добавляли воду (50 мл) и растворитель удаляли под вакуумом. К остатку добавляли 1M NaOH (100 мл) и водный слой промывали EtOAc (2×100 мл). Затем водный слой подкисляли до pH 3 и осаждали твердое вещество. Указанное твердое вещество фильтровали и высушивали с получением продукта 56. Выход = 8,10 г, 61%. ^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 7,87 (1H, d, J = 7,9 Гц), 6,36 (1H, d, J = 7,9 Гц), 3,90 (3H, s), 3,87 (3H, s).

2,6-Диметоксипиридин-3-ол (57)

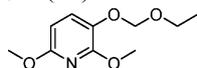


(57)

К раствору соединения 56 (8,00 г, 43,49 ммоль) в THF (150 мл, дист. Na) при 0°C по каплям добавляли 32% перуксусную кислоту в уксусной кислоте (21,53 мл, 86,98 ммоль) в течение более 10 мин. Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 2 ч.

Затем добавляли 10% раствор сульфита натрия (75 мл) и смесь перемешивали при к.т. в течение 0,5 ч. Растворитель выпаривали и остаток разделяли между EtOAc и водой. Водный слой дважды экстрагировали и органический слой высушивали и выпаривали. Методом колоночной хроматографии смесью гексаны/EtOAc в соотношении 9:1 получали продукт 57. Выход = 6,05 г, 90%. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,12 (1H, d, J = 8,3 Гц), 6,21 (1H, d, J = 8,2 Гц), 4,90 (1H, s), 7,00 (3H, s), 3,86 (3H, s). Обнаружено: $[\text{M}+\text{H}] = 156,7$.

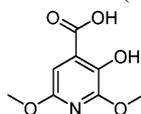
3-(Этоксиметокси)-2,6-диметоксипиридин (58)



(58)

К раствору соединения 57 (6,45 г, 40,97 ммоль) в DMF (70 мл, безводный) при 0°C добавляли 60% гидрид натрия в минеральном масле (41,97 г, 9,16 ммоль) по частям. Смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение 1 ч. Затем добавляли 1-хлор-2-метоксиэтан (4,37 мл, 47,11 ммоль), и полученную смесь перемешивали при к.т. в течение дополнительных 2 ч. Реакционную смесь разбавляли солевым раствором (100 мл) и экстрагировали трижды EtOAc. Органический слой промывали трижды солевым раствором, высушивали и выпаривали. Методом колоночной хроматографии смесью гексаны/EtOAc в соотношении 19:1 получали продукт 58. Выход: 8,14 г, 93%. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,41-7,33 (1H, m), 6,26-6,17 (1H, m), 5,15 (2H, d, J = 1,9 Гц), 3,98 (3H, d, J = 1,8 Гц), 3,87 (3H, d, J = 2,0 Гц), 3,77 (2H, dq, J = 1,8, 7,1 Гц), 1,22 (3H, dt, J = 2,9, 7,0 Гц).

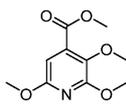
3-Гидрокси-2,6-диметоксиизоникотиновая кислота (59)



(59)

К раствору соединения 58 (4,95 г, 23,24 ммоль) и N,N-диизопропиламина (0,16 мл, 1,16 ммоль) в THF (80 мл, дист. Na) при -40°C в атмосфере азота по каплям добавляли n-BuLi (17,43 мл, 34,86 ммоль). Полученный раствор перемешивали при -40°C в течение 5 мин, и затем нагревали до 0°C и перемешивали при указанной температуре в течение дополнительных 3 ч. Затем раствор снова охлаждали до -40°C , и добавляли сухой лед (20 г, избыток), и смесь перемешивали при к.т. в течение еще 1 ч. Добавляли воду (25 мл) и растворитель удаляли под вакуумом. К остатку добавляли 1M NaOH (100 мл) и водный слой промывали EtOAc (2×100 мл). Затем водный слой подкисляли до pH 1 с использованием конц. соляной кислоты и осаждали твердое вещество. Указанное твердое вещество отфильтровывали и высушивали с получением продукта 59. Выход = 3,85 г, 83%. ^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 6,52 (1H, s), 3,90 (3H, s), 3,79 (3H, s). Обнаружено: $[\text{M}+\text{H}] = 200,5$.

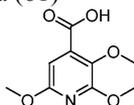
Метил 2,3,6-триметоксиизоникотинат (60)



(60)

Смесь соединения 59 (3,85 г, 19,34 ммоль) и карбоната калия (10,70 г, 7,39 ммоль) в DMF (100 мл, безводный) нагревали при 50°C в течение 15 мин. Затем добавляли метил йодид (3,61 мл, 58,03 ммоль) и смесь перемешивали при указанной температуре в течение 2 ч. Полученный раствор разбавляли EtOAc и трижды промывали солевым раствором. Органический слой высушивали и выпаривали. Методом колоночной хроматографии смесью гексаны/EtOAc в соотношении 9:1 получали продукт 60. Выход = 3,63 г, 96%. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 6,51 (1H, s), 4,01 (3H, s), 3,92 (3H, s), 3,89 (3H, s), 3,83 (3H, s).

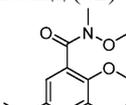
2,3,6-Триметоксиизоникотиновая кислота (61)



(61)

Раствор соединения 60 (3,60 г, 55,86 ммоль) в 1M NaOH (100 мл) нагревали при 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали и промывали EtOAc (2×50 мл). Затем водный слой подкисляли до pH 1 и твердое вещество фильтровали и высушивали с получением продукта 61. Выход = 3,04 г, 90%. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 14,3-12,2 (1H, br s), 6,42 (1H, s), 3,93 (3H, s), 3,83 (3H, s), 3,69 (3H, s). Обнаружено: [M+H]=214,5.

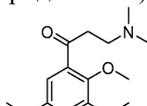
N,2,3,6-Тетраметокси-N-метилизоникотинамид (62)



(62)

Оксалил хлорид (1,46 мл, 16,90 ммоль) добавляли к раствору соединения 61 (3,00 г, 14,08 ммоль) в DCM (60 мл, безводный) и DMF (0,22 мл, 2,82 ммоль) при к.т.. Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, и растворитель выпаривали и остаток промывали бензолом (2 × 50 мл), остаток снова растворяли в DMF (60 мл, безводный) и охлаждали до 0°C. Последовательно добавляли N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорид (1,51 г, 15,49 ммоль) и пиридин (3,75 мл, 46,46 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, затем разделяли между EtOAc и насыщ. водн. NaHCO₃. Методом колоночной хроматографии смесью гексаны/EtOAc в соотношении 9:1 получали продукт 62. Выход = 2,89 г, 80%. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 6,18 (1H, s), 4,01 (3H, s), 3,89 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,60-3,47 (3H, br s), 3,42-3,26 (3H, s). Обнаружено: [M+H]=257,6.

3-(Диметиламино)-1-(2,3,6-триметоксипиридин-4-ил)пропан-1-он (63)

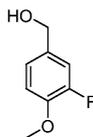


(63)

Винилмагния бромид в THF (1 н., 22,13 мл, 22,13 ммоль) добавляли к раствору соединения 62 (2,70 г, 10,54 ммоль) в THF (80 мл, дист. Na) при 0°C, затем раствор желтого/оранжевого цвета нагревали до к.т. в течение 1 ч. Добавляли диметиламин в THF (2 н., 22,13 мл, 44,27 ммоль), затем воду (30 мл). Раствор перемешивали при к.т. в течение 1 ч, растворитель удаляли под вакуумом, и полученную смесь затем разделяли между EtOAc и водой. Раствор высушивали и выпаривали с получением продукта 63.

Выход = 2,81 г, 99%. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 6,32 (1H, s), 4,01 (3H, s), 3,89 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,08 (2H, t, J = 7,2 Гц), 2,68 (2H, t, J = 7,2 Гц), 2,24 (6H, s). Обнаружено: [M-Me₂N]=224,5.

(3-Фтор-4-метоксифенил)метанол (64)

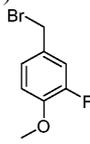


(64)

Борандиметилсульфидный комплекс (2,79 мл, 29,40 ммоль) и триметил борат (3,34 мл, 29,40 ммоль) добавляли к раствору 3-фтор-4-метоксибензойной кислоты (2,50 г, 14,69 ммоль) в THF (80 мл, дист. Na) при 0°C, и раствор нагревали до к.т. и перемешивали в течение ночи. Затем смесь охлаждали до 0°C, и гасили MeOH (10 мл). Растворитель выпаривали и остаток разделяли между EtOAc и водой. Затем органический слой высушивали и выпаривали с получением продукта 64. Выход = 2,35 г, 100%. ¹H ЯМР

(CDCl₃) δ 7,11 (1H, dd, J = 2,0, 11,9 Гц), 7,06 (1H, ddd, J = 0,9, 2,0, 9,1 Гц), 6,94 (1H, dd, J = 8,4, 8,4 Гц), 4,61 (2H, s), 3,89 (3H, s), 1,73 (1H, s). Обнаружено: [M-OH] = 139,7.

4-(Бромметил)-2-фтор-1-метоксибензол (65)

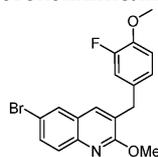


(65)

К раствору соединения 64 (2,35 г, 15,05 ммоль) и триэтиламина (3,15 мл, 22,58 ммоль) в DCM (50 мл, безводный) при к.т. по каплям добавляли мезил хлорид (1,41 мл, 18,06 ммоль). Через 15 мин реакционную смесь разбавляли DCM (50 мл) и органический слой промывали насыщ. водн. NaHCO₃, высушивали и выпаривали. Остаток растворяли в ацетоне (100 мл, безводный), добавляли бромид лития (избыток), и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 30 мин. Затем раствор охлаждали и выпаривали растворитель, и остаток разделяли между EtOAc и водой. Водный слой дважды экстрагировали EtOAc и органический слой высушивали и выпаривали с получением продукта 65. Выход = 3,00 г, 91%.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,16-7,07 (2H, m), 6,90 (1H, dd, J = 8,3, 8,4 Гц), 4,45 (2H, s), 3,89 (3H, s).

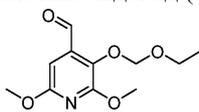
6-Бром-3-(3-фтор-4-метоксибензил)-2-метоксихинолин (66)



(66)

Смесь соединения 1 (3,51 г, 12,45 ммоль), соединения 65 (3,00 г, 13,69 ммоль) и карбоната цезия (8,93 г, 27,40 ммоль) в толуоле (60 мл, безводный) и DMF (30 мл, безводный) продували азотом. Затем добавляли Pd(PPh₃)₄ (0,58 г, 0,50 ммоль), смесь продували азотом, затем нагревали до 80°C в атмосфере азота в течение 5 ч. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и водой и органическую фракцию высушивали и выпаривали. Методом колоночной хроматографии (гексаны/EtOAc в соотношении 19:1) получали продукт 66. Выход = 2,10 г, 41%. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,76 (1H, d, J = 2,2 Гц), 7,69 (1H, d, J = 12,3 Гц), 7,62 (1H, dd, J = 2,2, 8,9 Гц), 7,49 (1H, s), 7,00-6,86 (3H, m), 4,07 (3H, s), 3,95 (2H, s), 3,88 (3H, s). Обнаружено: [M+H] = 376,0.

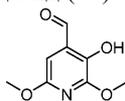
3-(Этоксиметокси)-2,6-диметоксиизоникотинальдегид (67)



(67)

К раствору соединения 58 (4,00 г, 18,78 ммоль) и N,N-диизопропиламина (0,13 мл, 0,94 ммоль) в THF (60 мл, дист. Na) при -40°C в атмосфере азота по каплям добавляли n-BuLi (14,09 мл, 28,17 ммоль). Полученный раствор перемешивали при -40°C в течение 5 мин, и затем нагревали до 0°C и перемешивали при указанной температуре в течение дополнительных 3 ч. Затем раствор снова охлаждали до -40°C, и по каплям добавляли 1-формилпиперидин (3,75 мл, 33,80 ммоль), и смесь перемешивали при к.т. в течение еще 1 ч. Добавляли уксусную кислоту (7,5 мл) и растворитель удаляли под вакуумом. Полученную смесь разделяли между EtOAc и водой, и органическую фракцию высушивали и выпаривали. Методом колоночной хроматографии смесью гексаны/EtOAc в соотношении 19:1 получали продукт 67. Выход = 2,30 г, 51%. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 10,39 (1H, s), 6,61 (1H, s), 6,19 (2H, s), 4,02 (3H, s), 3,88 (3H, s), 3,78 (2H, q, J = 10,1 Гц), 1,21 (3H, t, J = 7,1 Гц).

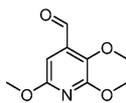
3-Гидрокси-2,6-диметоксиизоникотинальдегид (68)



(68)

Раствор соединения 67 (2,30 г, 9,54 ммоль) и 3M соляной кислоты (60 мл) в THF (30 мл, дист. Na) нагревали при 40°C в течение 1,5 ч. Затем раствор охлаждали, разбавляли водой, и pH доводили до 7 с помощью NaHCO₃. Затем водный слой трижды экстрагировали EtOAc, и органический слой высушивали и выпаривали. Методом колоночной хроматографии смесью гексаны/EtOAc в соотношении 19:1 получали продукт 68. Выход = 1,36 г, 78%. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 9,96 (1H, s), 9,61 (1H, s), 6,46 (1H, s), 4,06 (3H, s), 3,91 (3H, s).

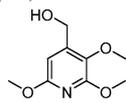
2,3,6-Триметоксиизоникотинальдегид (69)



(69)

Смесь соединения 68 (1,35 г, 7,38 ммоль) и карбоната калия (1,53 г, 11,07 ммоль) в DMF (40 мл, безводный) нагревали при 50°C в течение 10 мин. Затем добавляли метил йодид (0,56 мл, 8,86 ммоль) was then added и смесь перемешивали при указанной температуре в течение 2 ч. Полученный раствор разбавляли EtOAc и трижды промывали соевым раствором. Органический слой высушивали и выпаривали с получением продукта 69. Выход = 1,40 г, 96%. ¹H ЯМР(CDCl₃) δ 10,40 (1H, s), 6,58 (1H, s), 4,04 (3H, s), 3,93 (3H, s), 3,91 (3H, s).

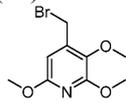
(2,3,6-Триметоксипиридин-4-ил)метанол (70)



(70)

Смесь соединения 69 (1,40 г, 7,11 ммоль) и боргидрида натрия (0,54 г, 14,21 ммоль) в MeOH (30 мл, безводный) перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Затем растворитель удаляли и остаток разделяли между EtOAc и водой. Органический слой высушивали и выпаривали с получением продукта 70. Выход = 1,35 г, 95%. ¹H ЯМР(CDCl₃) δ 6,30 (1H, s), 4,68 (2H, d, J = 5,6 Гц), 3,99 (3H, s), 3,88 (3H, s), 3,79 (3H, s), 2,21 (1H, t, J = 5,9 Гц).

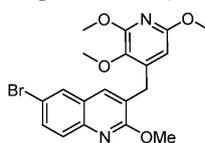
4-(Бромметил)-2,3,6-триметоксипиридин (71)



(71)

К раствору соединения 70 (1,35 г, 6,78 ммоль) и триэтиламина (1,42 мл, 10,78 ммоль) в DCM (20 мл, безводный) при к.т. по каплям добавляли метил хлорид (0,63 мл, 8,14 ммоль). Через 15 мин реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл) и органический слой промывали насыщ. водн. NaHCO₃, высушивали и выпаривали. Остаток растворяли в ацетоне (40 мл, безводный), добавляли бромид лития (избыток), и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 30 мин. Затем раствор охлаждали и выпаривали растворитель, и остаток разделяли между EtOAc и водой. Водный слой экстрагировали дважды EtOAc и органический слой высушивали и выпаривали с получением продукта 71. Выход = 1,69 г, 95%. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 6,27 (1H, s), 4,40 (2H, s), 3,98 (3H, s), 3,87 (3H, s), 3,87 (3H, s). Обнаружено: [M+H]=262,5.

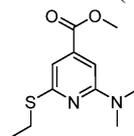
6-Бром-2-метокси-3-((2,3,6-триметоксипиридин-4-ил)метил)хинолон (72)



(72)

Смесь соединения 1 (1,89 г, 6,69 ммоль), соединения 71 (1,67 г, 6,37 ммоль) и карбоната цезия (4,15 г, 12,74 ммоль) в толуоле (40 мл, безводный) и DMF (20 мл, безводный) продували азотом. Затем добавляли Pd(PPh₃)₄ (0,29 г, 0,26 ммоль), смесь продували азотом, затем нагревали до 80°C в атмосфере азота в течение 4 ч. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и водой, и органическую фракцию высушивали и выпаривали. Методом колоночной хроматографии (гексаны/EtOAc в соотношении 19:1) получали продукт 72. Выход = 1,44 г, 54%. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,76 (1H, d, J = 2,2 Гц), 7,68 (1H, d, J = 8,9 Гц), 7,61 (1H, dd, J = 2,2, 8,8 Гц), 7,54 (1H, s), 6,04 (1H, s), 4,07 (3H, s), 4,00 (3H, s), 4,39 (2H, s), 3,85 (3H, s), 3,72 (3H, s). Обнаружено: [M+H]=420,0.

Метил 2-(диметиламино)-6-(этилтио)изоникотинат (73)

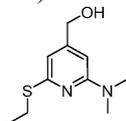


(73)

В стеклянную пробирку загружали 2-хлор-6-(диметиламино)изоникотинат (WO 2010/100475) (2,44 г, 11,40 ммоль), рац-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтол (0,71 г, 1,140 ммоль) и карбонат цезия (4,43 г, 13,60 ммоль) в непрерывном потоке азота. Добавляли безводный толуол (30 мл). Смесь продували азотом в течение 5 мин. Добавляли ацетат палладия (0,26 г, 1,158 ммоль) и смесь снова продували азотом. Добавляли этантиол (1,0 мл, 13,60 ммоль) и смесь герметизировали в пробирке и нагревали при 150°C в

течение 22 ч. Смесь фильтровали через целит, промывая EtOAc. Фильтрат концентрировали в вытяжном шкафу при нагревании раствора с продуванием его воздухом. Получали неочищенное твердое вещество оранжевого цвета. Методом флэш-хроматографии продукта с использованием 2-5% диэтилового эфира в гексана получали продукт 73 в виде кристаллического твердого вещества желтого цвета. Выход = 2,42 г, 88%. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,96 (1H, d, $J = 1,0$ Гц), 6,73 (1H, d, $J = 1,0$ Гц), 3,89 (3H, s), 3,15 (2H, q, 7,3 Гц), 3,12 (6H, s), 1,38 (3H, t, $J = 7,3$ Гц). Обнаружено: $[\text{M}+\text{H}] = 241,5$.

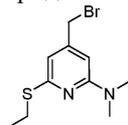
(2-(Диметиламино)-6-(этилтио)пиридин-4-ил)метанол (74)



(74)

К раствору соединения 73 (1,64 г, 6,824 ммоль) в свежедистиллированном THF (66 мл) при 2°C в атмосфере азота добавляли алюмогидрид лития (0,31 г, 8,189 ммоль) в 3 повторностях. Смесь перемешивали при 2°C в течение 15 мин, затем при к.т. в течение 1 ч. Смесь осторожно гасили водой при 2°C до прекращения выделения газа. Добавляли 1M NaOH (20 мл). Смесь перемешивали в течение 5 мин, затем декантировали, удаляя соли алюминия, которые отфильтровывали через целит. Водную смесь разделяли между водой и EtOAc. Водную фазу экстрагировали EtOAc (3x). Объединенный органический экстракт промывали солевым раствором, высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали с получением неочищенного продукта в виде масла коричневого цвета. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии с использованием смеси гексаны/EtOAc в соотношении 4:1 с получением продукта 74 в виде масла коричневого цвета. Выход = 1,30 г, 90%. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,43 (1H, s), 6,18 (1H, d, $J = 0,8$ Гц), 4,56 (2H, d, $J = 5,0$ Гц), 3,14 (2H, q, 7,4 Гц), 3,08 (6H, s), 1,67 (1H, br t, $J = 5,8$ Гц), 1,57 (3, s), 1,37 (3H, t, $J = 7,3$ Гц). Обнаружено: $[\text{M}+\text{H}] = 213,5$.

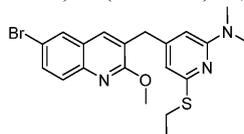
4-(Бромметил)-6-(этилтио)-N,N-диметилпиридин-2-амин (75)



(75)

К раствору 74 (0,60 г, 2,84 ммоль) в безводном DCM (10 мл) при 2°C в атмосфере азота по каплям добавляли триэтиламин (0,59 мл, 4,26 ммоль), а затем мезил хлорид (0,26 мл, 3,41 ммоль). Смесь перемешивали с 2°C до 5°C в течение более 1 ч. Смесь гасили насыщ. водн. раствором NaHCO_3 . Водную смесь экстрагировали DCM (3x). Объединенный экстракт промывали солевым раствором, высушивали (MgSO_4) и концентрировали с получением неочищенного продукта в виде масла светло-коричневого цвета. Неочищенное промежуточное соединение растворяли в ацетоне (20 мл). Добавляли бромид лития (0,99 г, 11,36 ммоль) и суспензию перемешивали при к.т. в течение 2,5 ч. Методом флэш-хроматографии с использованием смеси гексаны/ Et_2O в соотношении 98:2 обеспечивали продукт 75 в виде твердого вещества коричневого цвета. Реакцию повторяли в объеме 3,29 ммоль и продукты объединяли. Общий выход = 1,39 г, 82%. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,46 (1H, d, $J = 1,2$ Гц), 6,15 (1H, d, $J = 0,8$ Гц), 4,24 (2H, s), 3,13 (2H, q, $J = 7,2$ Гц), 3,08 (6H, s), 1,37 (3H, t, $J = 7,2$ Гц). Обнаружено: $[\text{M}+\text{H}] = 275,5$.

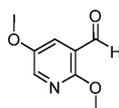
4-((6-Бром-2-метоксихинолин-3-ил)метил)-6-(этилтио)-N,N-диметилпиридин-2-амин (76)



(76)

Смесь соединения 1 (1,42 г, 5,05 ммоль), соединения 75 (1,39 г, 5,05 ммоль) и карбоната цезия (3,29 г, 10,09 ммоль) в смеси толуола (14 мл) и DMF (7 мл) проуали азотом. Добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,29 г). Смесь снова продували азотом и нагревали при 85°C в атмосфере азота в течение 2,5 ч. Смесь разделяли между водой и EtOAc. Водную смесь экстрагировали EtOAc (2x). Экстракт промывали водой, солевым раствором, высушивали (MgSO_4) и концентрировали с получением неочищенного продукта в виде масла оранжевого цвета, который хроматографировали с использованием 2-5% Et_2O в гексанах в качестве элюента с выходом продукта 76 в виде твердого вещества светло-желтого цвета. Перекристаллизацией из DCM/MeOH получали твердое вещество белого цвета. Выход = 1,25 г, 57%. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,79 (1H, d, $J = 2,4$ Гц), 7,70 (1H, d, $J = 8,8$ Гц), 7,64 (1H, dd, $J = 2,4, 9,2$ Гц), 7,56 (1H, s), 6,34 (1H, s), 6,06 (1H, s), 4,09 (3H, s), 3,86 (2H, s), 6,15 (2H, q, $J = 7,2$ Гц), 3,07 (6H, s), 1,39 (3H, t, $J = 7,2$ Гц). Обнаружено: $[\text{M}+\text{H}] = 432,1$.

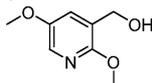
2,5-Диметоксиникотинальдегид (77)



(77)

Смесь 5-гидрокси-2-метоксиникотинальдегида (Organic & Biomolecular Chemistry, 6(8), 1364-1376; 2008) (3,20 г, 20,89 ммоль) и карбоната калия (4,33 г, 31,34 ммоль) в DMF (100 мл, безводный) нагревали при 50°C в течение 10 мин. Затем добавляли метил йодид (1,56 мл, 25,08 ммоль) и смесь перемешивали при указанной температуре в течение 2 ч. Полученный раствор разбавляли EtOAc и трижды промывали соевым раствором. Органический слой высушивали и выпаривали с получением продукта 77, идентичного соединению, описанному в Organic & Biomolecular Chemistry, 6(8), 1364-1376; 2008. Выход = 2,70 г, 77%.

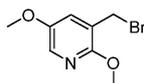
(2,5-Диметоксипиридин-3-ил)метанол (78)



(78)

Смесь соединения 77 (2,70 г, 16,15 ммоль) и боргидрида натрия (1,22 г, 32,30 ммоль) в метаноле (60 мл, безводный) перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Затем растворитель удаляли и остаток разделяли между EtOAc и водой. Органический слой высушивали и выпаривали с получением продукта 78. Выход: 2,74 г, 99%. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,72 (1H, d, J = 3,0 Гц), 7,26 (1H, d, J = 3,0 Гц), 4,62 (2H, d, J = 6,3 Гц), 3,94 (3H, s), 3,81 (3H, s), 2,37 (1H, t, J = 6,4 Гц).

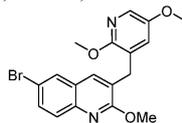
3-(Бромметил)-2,5-диметоксипиридин (79)



(79)

К раствору соединения 78 (2,65 г, 15,66 ммоль) и триэтиламина (3,27 мл, 23,49 ммоль) в DCM (45 мл, безводный) при к.т. по каплям добавляли мезил хлорид (13,46 мл, 18,79 ммоль). Через 15 мин реакционную смесь разбавляли DCM (25 мл) и органический слой промывали насыщ. NaHCO₃, высушивали и выпаривали. Остаток растворяли в ацетоне (90 мл, безводный), добавляли бромид лития (избыток), и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 30 мин. Затем раствор охлаждали и выпаривали растворитель, и остаток разделяли между EtOAc и водой. Водный слой дважды экстрагировали EtOAc и органический слой высушивали и выпаривали с получением продукта 79. Выход = 3,08 г, 85%. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,78 (1H, d, J = 3,0 Гц), 7,25 (1H, d, J = 3,6 Гц), 4,46 (2H, s), 3,97 (3H, s), 3,82 (3H, s).

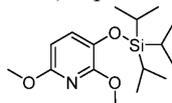
6-Бром-3-((2,5-диметоксипиридин-3-ил)метил)-2-метоксихинолин (80)



(80)

Смесь соединения 1 (3,40 г, 12,06 ммоль), соединения 79 (3,08 г, 13,27 ммоль) и карбоната цезия (7,86 г, 24,12 ммоль) в толуоле (60 мл, безводный) и DMF (30 мл, безводный) продували азотом. Затем добавляли Pd(PPh₃)₄ (0,057 г, 0,48 ммоль), смесь продували азотом, затем нагревали до 80°C в атмосфере азота в течение 4 ч. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и водой и органическую фракцию высушивали и выпаривали. Методом колоночной хроматографии (гексаны/EtOAc в соотношении 19:1) получали продукт 80. Выход = 3,60 г, 69%. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,77 (1H, d, J = 2,2 Гц), 7,71 (1H, d, J = 3,0 Гц), 7,68 (1H, d, J = 8,9 Гц), 7,61 (1H, dd, J = 2,2, 8,9 Гц), 7,55 (1H, s), 7,04 (1H, d, J = 3,0 Гц), 4,07 (3H, s), 3,94 (2H, s), 3,90 (3H, s), 3,78 (3H, s). Обнаружено: [M+H]=389,8.

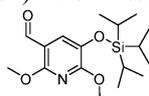
2,6-Диметокси-3-((триизопропилсилил)окси)пиридин (81)



(81)

К смеси соединения 57 (8,05 г, 51,9 ммоль) и имидазола (7,42 г, 108,99 ммоль) в DMF (130 мл) при к.т. добавляли триизопропилсилил хлорид (13,33 мл, 62,23 ммоль), и полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Затем раствор разделяли между EtOAc и водой, и водный слой трижды экстрагировали. Объединенные органические слои промывали соевым раствором три раза, высушивали и выпаривали. Методом колоночной хроматографии смесь гексаны/EtOAc в соотношении 19:1 получали продукт 81. Выход: 15,59 г, 96%. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,07 (1H, d, J = 8,2 Гц), 6,13 (1H, d, J = 8,2 Гц), 3,92 (3H,

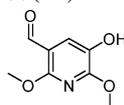
s), 3,86 (3H, s), 1,27-1,18 (3H, т), 1,08 (18H, d, J = 7,1 Гц). Обнаружено: [M+H]=312,8.
2,6-Диметокси-5-((триизопропсил)окси)никотинальдегид (82)



(82)

К раствору соединения 81 (8,00 г, 25,69 ммоль) и N,N-диизопропиламина (0,18 мл, 1,28 ммоль) в THF (100 мл, дист. Na) при -40°C в атмосфере азота по каплям добавляли n-BuLi (15,41 мл, 30,83 ммоль). Полученный в результате раствор перемешивали при -40°C в течение 5 мин, и затем нагревали до 0°C и перемешивали при указанной температуре в течение дополнительно 3 ч. Затем раствор снова охлаждали до -40°C, и по каплям добавляли формилпиперидин (4,28 мл, 38,54 ммоль), и перемешивали смесь при к.т. еще в течение 1 ч. Добавляли уксусную кислоту (8 мл) и растворитель удаляли под вакуумом. Полученную смесь разделяли между EtOAc и водой, и органическую фракцию высушивали и выпаривали. Методом колоночной хроматографии смесью гексаны/EtOAc в соотношении 49:1 получали продукт 82. Выход = 7,55 г, 87%. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 10,17 (1H, s), 7,51 (1H, s), 4,02 (3H, s), 4,01 (3H, s), 1,30-1,19 (3H, m), 1,08 (18H, d, J = 7,3 Гц). Обнаружено: [M-CHO]⁺ = 312,8.

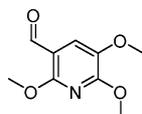
5-Гидрокси-2,6-диметоксиникотинальдегид (83)



(83)

Фторид тетрабутиламмония в THF (1 н., 33,36 мл, 33,36 ммоль) добавляли к раствору соединения 82 (7,55 г, 22,24 ммоль) в THF (35 мл, дист. Na) при 0°C. Затем реакционную смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение 4 ч. Растворитель удаляли и остаток разделяли между EtOAc и водой. Водный слой экстрагировали EtOAc трижды, и органический слой высушивали и выпаривали. Методом колоночной хроматографии с DCM, а затем смесью DCM/EtOAc в соотношении 3:1 получали продукт 83. Выход = 3,15 г, 77%. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 10,20 (1H, s), 7,59 (1H, s), 5,15-4,80 (1H, br s), 4,10 (3H, s), 4,01 (3H, s).

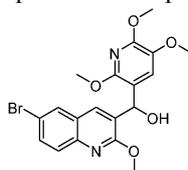
2,5,6-Триметоксиникотинальдегид (84)



84

Смесь соединения 83 (3,15 г, 17,20 ммоль) и карбоната калия (3,57 г, 25,80 ммоль) в DMF (80 мл, безводный) нагревали при 50°C в течение 10 мин. Затем добавляли метил йодид (1,29 мл, 20,64 ммоль) и смесь перемешивали при указанной температуре в течение 2 ч. Полученный раствор разбавляли EtOAc и трижды промывали солевым раствором. Органический слой высушивали и выпаривали с получением продукта 84. Выход = 3,39 г, 100%. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 10,21 (1H, s), 7,53 (1H, s), 4,10 (3H, s), 4,02 (3H, s), 3,87 (3H, s).

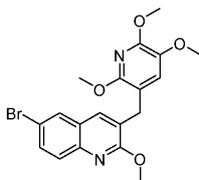
(6-Бром-2-метоксихинолин-3-ил)(2,5,6-триметоксипиридин-3-ил)метанол (85)



(85)

Раствор 2,2,6,6-тетраметилпиперидина (3,59 мл, 21,03 ммоль) в THF (40 мл, дист. Na) охлаждали до -40°C, добавляли n-BuLi (10,52 мл, 21,03 ммоль) и раствор перемешивали при -40°C в течение 15 мин, затем охлаждали до -78°C. По каплям добавляли раствор 6-бром-2-метоксихинолина (17,53 ммоль) в THF (40 мл, дист. Na) полученный раствор оранжевого цвета перемешивали при -78°C в течение 1,5 ч, затем добавляли раствор соединения 84 (3,42 г, 17,53 ммоль) в THF (40 мл, дист. Na). Смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч, затем добавляли уксусную кислоту (2,5 мл) и раствор оставляли для нагревания до к.т.. Удаляли растворитель и остаток разделяли между EtOAc и водой, и органическую фракцию высушивали и выпаривали. Методом колоночной хроматографии смесью гексаны/EtOAc в соотношении 9:1, а затем гексаны/EtOAc в соотношении 4:1 получали продукт в виде твердого вещества белого цвета. Выход = 5,50 г, 72%. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,85 (1H, d, J = 2,1 Гц), 7,79 (1H, s), 7,70 (1H, d, J = 8,9 Гц), 7,65 (1H, dd, J = 2,1, 8,9 Гц), 7,15 (1H, s), 6,14 (1H, d, J = 5,2 Гц), 4,08 (3H, s), 4,02 (3H, s), 3,90 (3H, s), 3,78 (3H, s), 3,48 (1H, d, J = 5,4 Гц). Обнаружено: [M+H]=436,1.

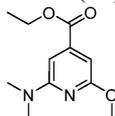
6-Бром-2-метокси-3-((2,5,6-триметоксипиридин-3-ил)метил)хинолон (86)



(86)

Трифторуксусную кислоту (11,30 мл, 148,2 ммоль) и триэтилсилан (17,76 мл, 111,2 ммоль) последовательно добавляли к раствору соединения 85 (5,35 г, 12,35 ммоль) в DCM (125 мл) и раствор перемешивали в течение 1 ч при к.т., затем добавляли ледяную воду. Ресвор разделяли между насыщ. водн. NaHCO_3 и DCM и водную фракцию экстрагировали DCM. Органические фракции объединяли, высушивали и выпаривали. Методом колоночной хроматографии смесью гексаны/ EtOAc в соотношении 9:1 получали продукт 86 в виде твердого вещества белого цвета. Выход = 4,45 г, 86%. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,76 (1H, d, $J = 2,2$ Гц), 7,68 (1H, d, $J = 8,9$ Гц), 7,60 (1H, dd, $J = 2,2, 8,4$ Гц), 7,49 (1H, s), 7,05 (1H, s), 4,09 (3H, s), 4,01 (3H, s), 3,89 (5H, s), 3,79 (3H, s). Обнаружено: $[\text{M}+\text{H}] = 419,0$.

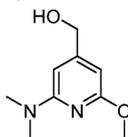
Этил 2-(диметиламино)-6-метоксиизоникотинат (87)



(87)

В стеклянную пробирку загружали этил 2-хлор-6-метоксиизоникотинат (WO 2009/024905) (4,01 г, 18,60 ммоль), дифенилфосфино-1,1'-бинафтол (1,85 г, 2,976 ммоль) и карбонат цезия (8,49 г, 26,10 ммоль) в непрерывном потоке азота. Добавляли безводный толуол (72 мл). Смесью продували азотом в течение 5 мин. Добавляли ацетат палладия (0,33 г, 1,488 ммоль), смесь снова продували азотом. Добавляли диметиламин в тетрагидрофуране (2 н., 11,2 мл, 22,3 ммоль) и смесь герметизировали в пробирке и нагревали при 80°C в течение 19,5 ч. Смесью фильтровали через целит, промывали EtOAc . Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта в виде жидкости темно-красного цвета. Методом колоночной флэш-хроматографии неочищенного продукта с использованием 3-10% Et_2O в гексанах получали продукт 87 в виде кристаллического твердого вещества желтого цвета. Выход = 3,36 г, 80%. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,61 (1H, d, $J = 0,96$ Гц), 6,52 (1H, d, $J = 0,88$ Гц), 4,35 (2H, q, $J = 7,1$ Гц), 3,90 (3H, s), 3,1 (6H, s), 1,38 (3H, t, $J = 7,2$ Гц). Обнаружено: $[\text{M}+\text{H}] = 225,5$.

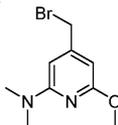
(2-(Диметиламино)-6-метоксипиридин-4-ил)метанол (88)



(88)

К раствору соединения 87 (3,31 г, 14,8 ммоль) в свежедистиллированном THF (70 мл) при 2°C в атмосфере азота добавляли алюмогидрид лития (0,73 г, 19,3 ммоль) в 3 сериях экспериментов. Смесью перемешивали при 2°C в течение 10 мин, затем при к.т. в течение 1 ч. Смесью осторожно гасили водой при 2°C до прекращения выделения газа. Добавляли 1M NaOH (30 мл) и смесь перемешивали в течение 1 ч, затем водную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3x). Объединенный органический экстракт промывали солевым раствором, высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали с получением продукта 88 в виде масла светло-желтого цвета, которое использовали без дополнительной очистки. Выход = 2,69 г, >99%. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,05 (1H, d, $J = 0,4$ Гц), 5,97 (1H, d, $J = 0,4$ Гц), 4,59 (2H, d, $J = 4,8$ Гц), 3,88 (3H, s), 3,06 (6H, s), 1,70 (1H, t, $J = 5,6$ Гц).

4-(Бромметил)-6-метокси-N,N-диметилпиридин-2-амин (89)

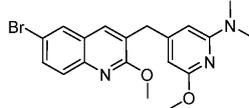


(89)

К раствору соединения 88 (3,30 г, 18,1 ммоль) в безводном DCM (54 мл) при 2°C в атмосфере азота по каплям добавляли триэтиламин (3,8 мл, 27,2 ммоль), а затем мезил хлорид (1,7 мл, 21,7 ммоль). Смесью перемешивали с 2°C в течение 10 мин, затем при к.т. в течение 2 ч. Смесью гасили насыщ. водн. раствором NaHCO_3 . Водную смесь экстрагировали DCM (2x) и объединенный экстракт промывали солевым раствором, высушивали (MgSO_4) и концентрировали с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества бежевого цвета. Неочищенное промежуточное соединение растворяли в ацетоне (60 мл). Добавляли лития бромид (1,53 г, 36,2 ммоль) и суспензию нагревали с обратным холодильником в течение

2 ч. Методом флэш-хроматографии с использованием смеси 3-5% Et₂O в гексанах в качестве элюента получали продукт 89 в виде подвижного масла желтого цвета. Выход = 3,78 г, 85%. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 6,02 (1H, d, J = 0,8 Гц), 6,00 (1H, d, J = 0,4 Гц), 4,27 (2H, s), 3,88 (3H, s), 3,06 (6H, s).

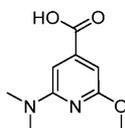
4-((6-Бром-2-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-метокси-N,N-диметилпиридин-2-амин (90)



(90)

Смесь соединения 1 (4,34 г, 15,4 ммоль), соединения 89 (3,77 г, 115,4 ммоль) и карбоната цезия (10,03 г, 30,8 ммоль) в смеси толуола (40 мл) и DMF (20 мл) продували азотом. Добавляли Pd(PPh₃)₄ (0,890 г, 0,774 ммоль) и смесь снова продували азотом и нагревали до 85°C в атмосфере азота в течение 3,5 ч. Смесь разделяли между водой и EtOAc и смесь экстрагировали EtOAc (2х). Экстракт промывали водой (2х), соевым раствором, высушивали (MgSO₄) и концентрировали с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества коричневого цвета, который хроматографировали с использованием 3-10% Et₂O в гексанах в качестве элюента с выходом продукта 90 в виде твердого вещества светло-желтого цвета. Выход = 3,69 г, 60%. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,76 (1H, d, J = 2 Гц), 7,68 (1H, d, J = 8,8 Гц), 7,61 (1H, dd, J = 2, 8,8 Гц), 7,55 (1H, s), 5,92 (1H, s), 5,86 (1H, s), 4,07 (3H, s), 3,87 (5H, s), 3,04 (6H, s). Обнаружено: [M+H]=402,0.

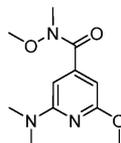
2-(Диметиламино)-6-метоксиизоникотиновая кислота (91)



(91)

К раствору соединения 87 (6,77 г, 30,2 ммоль) в EtOH (150 мл) добавляли NaOH при к.т. (30,2 мл, 60,4 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч затем концентрировали под вакуумом до раствора светло-желтого цвета, который затем разбавляли в воде. Водную смесь подкисляли до pH ~2 с помощью 2M HCl, в результате чего осаждались твердые вещества ярко-желтого цвета. Указанные твердые вещества собирали путем фильтрации, промывали водой и высушивали в условиях окружающей среды с получением соединения 91 в виде порошка ярко-желтого цвета. Выход = 5,60 г, 95%. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 13,25 (1H, br s), 6,54 (1H, d, J = 0,9 Гц), 6,33 (1H, d, J = 0,8 Гц), 3,82 (3H, s), 3,04 (6H, s).

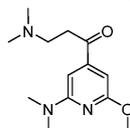
2-(Диметиламино)-N,6-диметокси-N-метилизоникотинамид (92)



(92)

К суспензии соединения 91 (0,75 г, 3,81 ммоль) в безводном DMF (22 мл) добавляли триэтиламин (1,6 мл, 11,4 ммоль), смесь охлаждали до 2°C. По каплям добавляли этилхлорформат (0,62 мл, 4,19 ммоль) и выделялся газ. Смесь перемешивали с 2°C до к.т. в течение 2,5 ч и затем обрабатывали N,O-диметилгидроксиламина гидрохлоридом (0,557 г, 5,71 ммоль) при 2°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали до к.т. в течение ночи. Смесь разбавляли в воде, и водную смесь экстрагировали EtOAc (4х), и органический экстракт промывали водой, соевым раствором, высушивали (MgSO₄) и концентрировали с получением неочищенного продукта. Его очищали методом повторяющейся флэш-хроматографии, элюируя смесями гексаны/EtOAc в соотношении 4:1, а затем 2:1 в качестве элюента, получая продукт 92 в виде масла желтого цвета. Выход = 0,70 г, 77%. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 6,17 (1H, s), 6,11 (1H, s), 3,89 (3H, s), 3,62 (3H, br s), 3,31 (3H, s), 3,08 (6H, s).

3-(Диметиламино)-1-(2-(диметиламино)-6-метоксипиридин-4-ил)пропан-1-он (93)

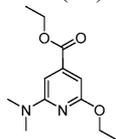


(93)

К раствору соединения 92 (2,53 г, 10,60 ммоль) в свежестиллированном THF (96 мл) при 2°C в атмосфере азота по каплям добавляли винилмагния бромид в THF (1 н., 21,1 мл, 21,10 ммоль). Смесь перемешивали при 2°C в течение 20 мин, затем при к.т. в течение 75 мин. Добавляли диметиламин в THF (2 н., 21,1 мл, 42,20 ммоль), а затем воду (40 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Водную смесь разделяли между водой и EtOAc и органическую фазу разделяли и водную фазу экстрагировали

EtOAc (2x). Органический экстракт промывали солевым раствором, высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта в виде масла желто-коричневого цвета. Методом флэш-хроматографии продукта с использованием 2-8% MeOH в DCM в качестве элюента получали соединение 93 в виде масла желтого цвета, которое кристаллизовалось при -20°C . Выход = 1,91 г, 72%. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,47 (1H, d, $J = 1,0$ Гц), 6,39 (1H, d, $J = 1,0$ Гц), 3,91 (3H, s), 3,10 (6H, s), 3,06 (2H, t, $J = 7,0$ Гц), 2,72 (2H, t, $J = 7,1$ Гц), 2,27 (6H, s).

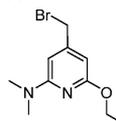
Этил 2-(диметиламино)-6-этоксиизоникотинат (94)



(94)

В стеклянную пробирку загружали этил 2-хлор-6-этоксиизоникотинат (WO 2010/080864) (1,00 г, 4,37 ммоль), дифенилфосфино-1,1'-бинафтол (0,44 г, 0,70 ммоль) и карбонат цезия (1,99 г, 6,12 ммоль) в условиях азотного потока. Добавляли безводный толуол (24 мл). Смесь продували азотом в течение 5 мин. Добавляли ацетат палладия (0,079 г, 0,35 ммоль), смесь снова продували азотом. Добавляли диметиламин в THF (2 н., 2,6 мл, 5,246 ммоль) и смесь герметизировали в пробирке и нагревали при 80°C в течение ночи. Смесь фильтровали через целит, промывали EtOAc и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта в виде жидкости темно-красного цвета. Методом флэш-хроматографии с использованием 2-4% Et₂O в гексанах получали продукт 94 в виде масла светло-желтого цвета. Выход = 0,85 г, 82%. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,60 (1H, d, $J = 0,8$ Гц), 6,51 (1H, d, $J = 0,8$ Гц), 4,35 (2H, q, $J = 7,0$ Гц), 4,33 (2H, q, $J = 7,1$ Гц), 3,09 (6H, s), 1,38 (3H, t, $J = 7,2$ Гц), 1,37 (3H, t, $J = 7,2$ Гц).

4-(Бромметил)-6-этокси-N,N-диметилпиридин-2-амин (95)

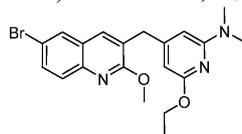


(95)

К раствору соединения 94 (4,40 г, 18,50 ммоль) в свежедитиллированном THF (90 мл) при -78°C в атмосфере азота добавляли алюмогидрид лития (0,91 г, 24,0 ммоль) в 3 повторностях. Смесь перемешивали при -78°C в течение 15 мин, затем при к.т. в течение 1 ч. Смесь осторожно гасили водой при 2°C до прекращения выделения газа. Добавляли 1M NaOH (32 мл) и смесь перемешивали в течение 1 ч, затем водную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3x). Объединенный органический экстракт промывали солевым раствором, высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали с получением продукта, который очищали методом флэш-хроматографии, элюируя смесями гексаны/EtOAc в соотношении 6:1, а затем гексаны/EtOAc в соотношении 4:1 с получением спиртового промежуточного соединения в виде масла светло-желтого цвета. Выход = 3,27 г, 90%. Вещество непосредственно использовали на следующем этапе без дополнительного определения характеристик.

К раствору спиртового промежуточного соединения (3,27 г, 16,7 ммоль) в безводном DCM (50 мл) при 2°C в атмосфере азота по каплям добавляли триэтиламин (3,5 мл, 25,0 ммоль), а затем мезил хлорид (1,6 мл, 20,0 ммоль). Смесь перемешивали с 2°C в течение 10 мин, затем при к.т. в течение 0,5 ч. Смесь гасили насыщ. водн. раствором NaHCO_3 . Водную смесь экстрагировали DCM (3x) и объединенный экстракт промывали солевым раствором, высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта в виде масла коричневого цвета. Продукт разводили в ацетоне (60 мл), добавляли бромид лития (1,42 г). И суспензию нагревали с обратным хоолодильником в течение 2 ч. Методом флэш-хроматографии с использованием смеси 2-3% Et₂O в гексанах в качестве элюента получали продукт 95 в виде подвижного масла желтого цвета. Выход = 3,84 г, 89%. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,011 (1H, s), 5,99 (1H, s), 4,30 (2H, q, $J = 6,8$ Гц), 4,27 (2H, s), 3,05 (6H, s), 1,37 (3H, t, $J = 7,2$ Гц).

4-((6-Бром-2-метоксихинолин-3-ил)метил)-6-этокси-N,N-диметилпиридин-2-амин (96)

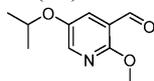


(96)

Смесь соединения 1 (4,13 г, 14,7 ммоль), соединения 95 (3,80 г, 14,7 ммоль) и карбоната цезия (9,58 г, 29,4 ммоль) в смеси толуола (40 мл) и DMF (20 мл) продували азотом. Добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,68 г). Смесь снова продували азотом и нагревали при 85°C в атмосфере азота в течение 3 ч. Смесь разделяли между водой и EtOAc и водную смесь экстрагировали EtOAc (2x). Экстракт промывали водой (2x), солевым раствором, высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта в виде масла коричневого цвета. Его хроматографировали с использованием 3-10% Et₂O в гексанах в качестве элюента с

выходом продукта 96 в виде твердого вещества желтого цвета (3,83 г), который тритуровали в диэтиловом эфире с получением чистого продукта в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. Выход = 3,51 г, 57%. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,76 (1H, d, $J = 2,2$ Гц), 7,68 (1H, d, $J = 8,8$ Гц), 7,61 (1H, dd, $J = 2,2, 8,8$ Гц), 7,55 (1H, s), 5,91 (1H, s), 5,84 (1H, s), 4,30 (2H, q, $J = 7,1$ Гц), 4,07 (3H, s), 3,87 (2H, s), 3,03 (6H, s), 1,36 (3H, t, $J = 7,1$ Гц).

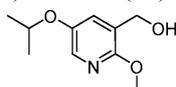
5-Изопропокси-2-метоксиникотинальдегид (97)



(97)

Смесь 5-гидрокси-2-метоксиникотинальдегида (*Organic & Biomolecular Chemistry*, 6(8), 1364-1376; 2008) (1,00 г, 6,53 ммоль) и карбоната калия (1,35 г, 9,80 ммоль) в DMF (30 мл, безводный) нагревали при 50°C в течение 10 мин. Затем добавляли изопропил йодид (0,78 мл, 7,84 ммоль) и смесь перемешивали при указанной температуре в течение 2 ч. Полученный в результате раствор разбавляли EtOAc и трижды промывали солевым раствором. Органический слой высушивали и выпаривали с получением продукта 97. Выход = 0,90 г, 71%. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 10,34 (1H, s), 8,07 (1H, d, $J = 3,2$ Гц), 7,66 (1H, d, $J = 3,2$ Гц), 4,48 (1H, sp, $J = 6,1$ Гц), 4,03 (3H, s), 1,33 (6H, d, $J = 4,8$ Гц).

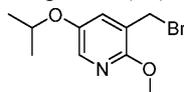
(5-Изопропокси-2-метоксипиридин-3-ил)метанол (98)



(98)

Смесь соединения 97 (0,90 г, 4,61 ммоль) и борогидрида натрия (0,35 г, 9,22 ммоль) в MeOH (15 мл, безводный) перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Затем удаляли растворитель и остаток разделяли между EtOAc и водой. Органический слой высушивали и выпаривали. Методом колоночной хроматографии смесью гексаны/EtOAc в соотношении 9:1 получали продукт 98. Выход = 0,68 г, 75%. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,72 (1H, s), 7,25 (1H, d, $J = 3$ Гц), 4,61 (2H, s), 4,42 (1H, sp), 3,93 (3H, s), 2,92-2,19 (1H, br s), 1,32 (6H, d, $J = 6,1$ Гц).

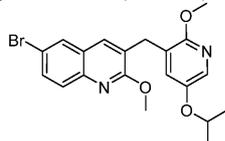
3-(Бромметил)-5-изопропокси-2-метоксипиридин (99)



(99)

К раствору соединения 98 (0,68 г, 3,45 ммоль) и триэтиламина (0,72 мл, 5,18 ммоль) в DCM (10 мл, безводный) при к.т. по каплям добавляли мезил хлорид (0,32 мл, 4,14 ммоль). Через 15 мин реакционную смесь разбавляли DCM (10 мл) и органический слой промывали насыщ. NaHCO_3 , высушивали и выпаривали. Остаток повторно растворяли в ацетоне (20 мл, безводный), добавляли бромид лития (избыток), и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 30 мин. Затем раствор охлаждали и растворитель выпаривали, и остаток разделяли между EtOAc и водой. Водный слой экстрагировали дважды EtOAc и органический слой высушивали и выпаривали с получением продукта 99. Выход = 0,70 г, 78%. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,76 (1H, dd, $J = 2,6, 3,4$ Гц), 7,25 (1H, dd, $J = 2,4, 2,4$ Гц), 4,5 (2H, d, $J = 2,2$ Гц), 4,42 (1H, sp, $J = 2,6, 6,0$ Гц), 3,96 (3H, d, $J = 2,9$ Гц), 1,32 (6H, dd, $J = 3,0, 6,1$ Гц).

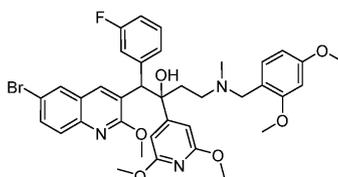
6-Бром-3-((5-изопропокси-2-метоксипиридин-3-ил)метил)-2-метоксихинолин (100)



(100)

Смесь соединения 1 (0,80 г, 2,82 ммоль), соединения 99 (0,70 г, 2,69 ммоль) и карбоната цезия (1,75 г, 5,38 ммоль) в толуоле (10 мл, безводный) и DMF (5 мл, безводный) продували азотом. Затем добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,12 г, 0,11 ммоль) и смесь нагревали до 80°C в атмосфере азота в течение 4 ч. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и водой, и органическую фракцию высушивали и выпаривали. Методом колоночной хроматографии (гексаны/EtOAc в соотношении 19:1) получали продукт 100. Выход = 0,57 г, 48%. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,77 (1H, d, $J = 2,2$ Гц), 7,71 (1H, d, $J = 2,9$ Гц), 7,69 (1H, d, $J = 8,9$ Гц), 7,62 (1H, dd, $J = 2,2, 8,9$ Гц), 7,56 (1H, s), 7,02 (1H, d, $J = 2,9$ Гц), 4,38 (1H, sp, $J = 6,0$ Гц), 4,08 (3H, s), 3,92 (2H, s), 3,90 (3H, s), 1,29 (6H, d, $J = 6,1$ Гц).

1-(6-Бром-2-метоксихинолин-3-ил)-4-((2,4-диметоксибензил)(метил)амино)-2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-1-(3-фторфенил)бутан-2-ол (101)



(101)

Продукт получали из соединений 9 и 7 (с использованием общей методики связывания, описанной ниже). Методом флэш-хроматографии неочищенного продукта с использованием смесей гексаны/EtOAc с увеличением концентрации элюента получали смесь диастереомеров 101 в соотношении 1:1 в виде пены светло-желтого цвета (65%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,71 (1H, s), 8,69 (1H, s), 8,12 (1H, bs), 7,81 (2H, m), 7,65 (1H, d, $J = 8,9$ Гц), 7,59 (1H, dd, $J = 2,2, 8,9$ Гц), 7,53 (1H, dd, $J = 2,0, 8,8$ Гц), 7,50 (1H, d, $J = 8,81$ Гц), 7,43 (1H, dt, $J = 2,4, 10,5$ Гц), 7,39 (1H, d, $J = 7,8$ Гц), 7,25-7,17 (2H, m), 7,07 (1H, d, $J = 7,8$ Гц), 7,0 (1H, d, $J = 8,0$ Гц), 6,98-6,92 (2H, m), 6,87 (1H, dt, $J = 1,8, 8,4$ Гц), 6,67 (1H, dt, $J = 1,8, 9,2$ Гц), 6,55-6,31 (8H, m), 4,82 (1H, s), 4,71 (1H, s), 4,10 (3H, s), 3,89 (3H, s), 3,87 (3H, s), 3,85 (6H, s), 3,83 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,79 (6H, s), 3,29-3,17 (4H, m), 2,46 (2H, br t, $J = 2,4$ Гц), 2,16-2,02 (4H, m), 1,93 (3H, s), 1,91 (3H, s), 1,69 (1H, t, $J = 4,7$ Гц), 1,58-1,50 (1H, m, частично затенены пиком воды). Один OH невидный. Обнаружено: $[\text{M}+\text{H}] = 720,1$.

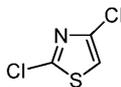
1-(6-Бром-2-метоксихинолин-3-ил)-2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-1-(3-фторфенил)-4-(метиламино)бутан-2-ол (102)



(102)

К раствору соединения 101 (2,50 г, 3,471 ммоль) и в безводном DCM (80 мл) при 2°C в атмосфере азота последовательно добавляли триэтиламин (1,1 мл) и трифторуксусный ангидрид (0,97 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь промывали насыщ. водн. NaHCO_3 (2x), высушивали (MgSO_4) и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного трифторацетамидного промежуточного соединения, которое растворяли в MeOH (55 мл). Добавляли раствор карбоната цезия (2,83 г, 8,678 ммоль) в воде (5,5 мл). Полученный раствор коричневого цвета перемешивали при к.т. в течение 10 мин, затем в течение ночи хранили при 4°C . Смесь последовательно разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3x). Объединенный экстракт промывали солевым раствором, высушивали (MgSO_4) и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта, который очищали методом колоночной хроматографии с использованием 0-5% MeOH в DCM в качестве элюента. Продукт 102 элюировали в виде смеси диастереомеров 1:1. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,66 (1H, s), 8,57 (1H, s), 7,89 (1H, d, $J = 2,1$ Гц), 7,82 (1H, d, $J = 1,9$ Гц), 7,67 (1H, d, $J = 8,9$ Гц), 7,61 (1H, dd, $J = 2,1, 8,8$ Гц), 7,53 (1H, dd, $J = 2,0, 8,9$ Гц), 7,50 (1H, d, $J = 8,8$ Гц), 7,38-7,31 (2H, m), 7,26-7,20 (2H, m), 7,11 (1H, d, $J = 7,8$ Гц), 7,03-6,95 (1H, m), 6,90 (1H, dt, $J = 2,6, 8,5$ Гц), 6,69 (1H, dt, $J = 2,6, 8,4$ Гц), 6,47 (4H, bs), 4,88 (1H, s), 4,72 (1H, s), 4,12 (3H, s), 3,90 (3H, s), 3,87 (6H, s), 3,81 (6H, s), 2,67-2,58 (2H, m), 2,42-2,31 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,21 (3H, s), 1,89 (1H, br t, $J = 12,1$ Гц), 1,84-1,78 (2H, m), 1,67 (1H, br d, $J = 14,8$ Гц). Обнаружено: $[\text{M}+\text{H}] = 569,9$.

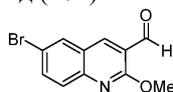
2,4-Дихлортиазол (103)



(103)

К смеси тиазолидин-2,4-диона (5,00 г, 42,69 ммоль) в фосфороксихлориде (25 мл) при 0°C по каплям добавляли пиридин (3,80 мл, 46,96 ммоль). Затем смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 3 ч, затем охлаждали и выливали в ледяную воду. Затем водный слой экстрагировали DCM, и объединенные органические слои высушивали и выпаривали. Методом колоночной хроматографии смесью гексаны/EtOAc в соотношении 19:1 получали продукт 103. Выход = 0,94 г, 14%. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,02 (1H, s). Обнаружено: $[\text{M}+\text{H}] = 133,3$.

6-Бром-2-метоксихинолин-3-карбальдегид (104)

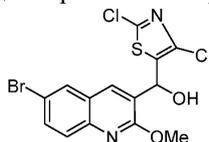


(104)

Раствор 2,2,6,6-тетраметилпиперидина (4,28 мл, 25,2 ммоль) в THF (50 мл, дист. Na) охлаждали до -40°C , добавляли $n\text{-BuLi}$ (12,60 мл, 25,2 ммоль) и раствор перемешивали при -40°C в течение 15 мин, за-

тем охлаждали до -78°C . По каплям добавляли раствор 6-бром-2-метоксихинолина (5,00 г, 21 ммоль) в THF (50 мл, дист. Na), раствор оранжевого цвета перемешивали при -78°C в течение 1,5 ч, затем добавляли DMF (2,19 мл, 31,5 ммоль) и раствор нагревали до к.т. Добавляли уксусную кислоту (3 мл) и удаляли растворитель, и остаток разделяли между EtOAc и водой, и органическую фракцию высушивали и выпаривали. Методом колоночной хроматографии смесью гексаны/ DCM в соотношении 4:1, затем гексаны/DCM в соотношении 1:1, а затем гексаны/DCM в соотношении 1:4 получали продукт 104 в виде твердого вещества белого цвета. Выход = 3,00 г, 53%. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 10,46 (1H, s), 8,49 (1H, s), 7,99 (1H, d, $J = 2,1$ Гц), 7,79 (1H, dd, $J = 2,2, 8,9$ Гц), 7,74 (1H, d, $J = 8,9$ Гц), 4,18 (3H, s).

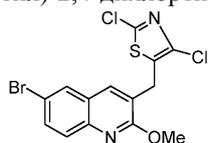
(6-Бром-2-метоксихинолин-3-ил)(2,4-дихлортиазол-5-ил)метанол (105)



(105)

Раствор N,N-диизопропиламина (0,93 мл, 6,65 ммоль) в THF (30 мл, дист. Na) охлаждали до -40°C , добавляли *n*-BuLi (3,33 мл, 6,65 ммоль) и раствор перемешивали при -40°C в течение 15 мин, затем охлаждали до -78°C . По каплям добавляли раствор соединения 103 (0,98 г, 6,043 ммоль) в THF (20 мл, дист. Na), раствор оранжевого цвета перемешивали при -78°C в течение 2 ч, затем добавляли раствор соединения 104 (1,78 г, 6,043 ммоль) в THF (20 мл, дист. Na). Смесью перемешивали при -78°C в течение 2 ч, затем добавляли воду (20 мл) и раствор оставляли нагреться до к.т. Растворитель удаляли и остаток разделяли между EtOAc и водой, и органическую фракцию высушивали и выпаривали. Методом колоночной хроматографии смесью гексаны/EtOAc в соотношении 9:1 получали продукт 105 в виде твердого вещества белого цвета. Выход = 1,98 г, 78%. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,92-7,87 (2H, m), 7,74-7,68 (2H, m), 6,25 (1H, dd, $J = 0,8, 4,8$ Гц), 4,11 (3H, s), 3,43 (1H, d, $J = 4,8$ Гц). Обнаружено: $[\text{M}+\text{H}] = 421,9$.

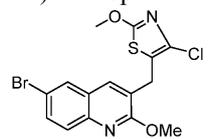
5-((6-Бром-2-метоксихинолин-3-ил)метил)-2,4-дихлортиазол (106)



(106)

Трифторуксусную кислоту (3,35 мл, 43,80 ммоль) и триэтилсилан (5,74 мл, 39,92 ммоль) последовательно добавляли к раствору соединения 105 (1,84 г, 4,38 ммоль) в DCM (50 мл), раствор перемешивали в течение 3 ч при нагревании с обратным холодильником, и затем раствор охлаждали и добавляли к ледяной воде. Раствор разделяли между насыщ. водн. NaHCO_3 и DCM и водную фракцию экстрагировали DCM, органические фракции объединяли, высушивали и выпаривали. Методом колоночной хроматографии смесью гексаны/EtOAc в соотношении 19:1 получали продукт 106. Выход = 1,10 г, 62%. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,84 (1H, d, $J = 2,0$ Гц), 7,75 (1H, s), 7,70 (1H, d, $J = 8,9$ Гц), 7,66 (1H, dd, $J = 2,1, 8,8$ Гц), 4,13 (2H, s), 4,12 (3H, s).

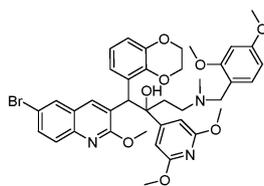
5-((6-Бром-2-метоксихинолин-3-ил)метил)-4-хлор-2-метокситиазол (107)



(107)

Метоксид натрия (0,20 г, 3,71 ммоль) добавляли к суспензии соединения 106 (1,00 г, 2,78 ммоль) в MeOH (50 мл, безводный), и смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 18 ч. Затем раствор охлаждали и удаляли растворитель, и остаток разделяли между EtOAc и водой. Органическую фракцию высушивали и выпаривали. Методом колоночной хроматографии смесью гексаны/EtOAc в соотношении 19:1 получали продукт 106. Выход = 0,50 г, 45%. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,83 (1H, d, $J = 2,1$ Гц), 7,70 (1H, d, $J = 3,6$ Гц), 7,69 (1H, s), 7,64 (1H, dd, $J = 2,2, 9,0$ Гц), 4,11 (3H, s), 4,05 (3H, s), 4,03 (2H, d, $J = 0,8$ Гц). Обнаружено: $[\text{M}+\text{H}] = 399,1$.

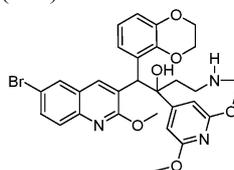
1-(6-Бром-2-метоксихинолин-3-ил)-1-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-5-ил)-4-((2,4-диметоксибензил)(метил)амино)-2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)бутан-2-ол (108)



(108)

Продукт получали из соединений 22 и 7 с использованием общей методики связывания, описанной ниже. Методом колоночной хроматографии смесью EtOAc:гексаны (1:1) получали передние фракции, затем соединение 108 в виде смеси изомеров (66%), в виде пены желтого цвета. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 8,69 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,93 (bs, 2H), 7,79 (d, $J = 2,0$ Гц, 2H), 7,64 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,59-7,50 (m, 4H), 7,16 (dd, $J = 5,9, 3,6$ Гц, 1H), 7,00 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 6,89 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 6,70-6,60 (m, 3H), 6,58-6,45 (m, 4H), 6,46-6,39 (m, 4H), 6,37-6,34 (m, 1H), 5,37 (s, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,41-4,29 (m, 4H), 4,12 (s, 3H), 4,02-3,91 (m, 4H), 3,85 (s, 6H), 3,84 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,82-3,80 (m, 12H), 3,79 (s, 3H), 3,25-3,19 (m, 4H), 2,49-2,41 (m, 2H), 2,15-1,95 (m, 4H), 1,90 (s, 3H), 1,88 (s, 3H), 1,77-1,66 (m, 2H). Обнаружено: $[\text{M}+\text{H}] = 760,2$.

1-(6-Бром-2-метоксихинолин-3-ил)-1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)-2-(2,6-диметокси-пиридин-4-ил)-4-(метиламино)бутан-2-ол (109)



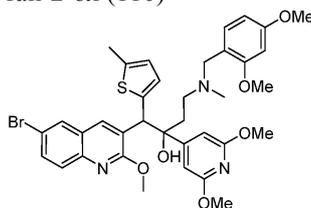
(109)

К раствору соединения 108 (4,13 г, 5,43 ммоль) в DCM (100 мл), охлажденного до 0°C , добавляли триэтиламин (1,67 мл, 11,9 ммоль) и трифторуксусный ангидрид (1,51 мл, 10,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, выливали в насыщ. водн. NaHCO_3 (150 мл), экстрагировали DCM (3×100 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка желтоватого цвета. Неочищенное вещество растворяли в MeOH (150 мл) и охлаждали до -78°C . Добавляли карбонат цезия (4,42 г, 13,6 ммоль) в воде (3 мл) и реакционную смесь перемешивали при -20°C в течение 72 ч. К реакционной смеси добавляли воду (150 мл) и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка желтоватого цвета. Методом колоночной хроматографии смесью EtOAc получали передние фракции, а затем рацемат А соединения 109 (35%). Элюированием EtOAc:MeOH (6:1) получали рацемат В соединения 109 (28%).

Рацемат А, твердое вещество белого цвета. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 8,33 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,67 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,62-7,58 (m, 2H), 6,63 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,58-6,51 (m, 3H), 5,40 (s, 1H), 4,14 (s, 3H), 4,03-3,95 (m, 4H), 3,87 (s, 6H), 2,57 (dt, $J = 12,5, 3,1$ Гц, 1H), 2,31 (td, $J = 12,6, 2,1$ Гц, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,85 (dt, $J = 15,2, 3,3$ Гц, 1H), 1,72 (td, $J = 12,7, 2,9$ Гц, 1H). (OH, NH не наблюдалось) Обнаружено: $[\text{M}+\text{H}] = 610,1$.

Рацемат В, твердое вещество белого цвета. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 8,75 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 7,52-7,48 (m, 2H), 7,04 (dd, $J = 6,7, 2,7$ Гц, 1H), 6,72-6,67 (m, 2H), 6,58 (bs, 2H), 5,37 (s, 1H), 4,42-4,28 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 3,83 (s, 6H), 2,59 (dt, $J = 12,4, 3,3$ Гц, 1H), 2,34-2,89 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,85-1,80 (m, 2H). Обнаружено: $[\text{M}+\text{H}] = 610,1$. (OH, NH не наблюдалось). Обнаружено: $[\text{M}+\text{H}] = 610,1$

1-(6-Бром-2-метоксихинолин-3-ил)-4-((2,4-диметоксибензил)(метил)амино)-2-(2,6-диметокси-пиридин-4-ил)-1-(5-метилтиофен-2-ил)бутан-2-ол (110)

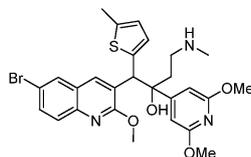


(110)

Указанный продукт получали из соединений 16 и 7 с использованием общей методики связывания, описанной ниже. Методом колоночной хроматографии смесью гексаны:EtOAc в соотношении 9:1 элюировали непрореагировавший хинолон 16, тогда как хроматография смесью гексаны:EtOAc в соотношении 3:1 получали соединение 110 (67%) в виде пены белого цвета, в виде смеси диастереомеров в соотношении 1:0,95. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,60 (s, 1H), 8,53 (s, 0,95 H), 8,05-8,25 (bs, 1,7 H), 7,81 (dd, $J = 11,6, 2,2$ Гц, 2H), 7,66 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,59 (dd, $J = 8,8, 2,2$ Гц, 1H), 7,47-7,54 (m, 1,95 H), 7,09 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H),

6,90-6,95 (m, 1,95 H), 6,48-6,55 (m, 3,8H), 6,38-6,40 (m, 4,1 H), 6,35 (bs, 1,4 H), 6,28-6,31 (m, 1,4 H), 5,15 (s, 1H), 5,08 (s, 0,95 H), 4,09-4,15 (m, 3,5 H), 3,88-3,92 (m, 8,6 H), 3,75 (bs, 2,7H), 2,40-2,54 (m, 2,4 H), 2,39 (d, J = 0,9 Гц, 3H), 2,29 (d, J = 0,9 Гц, 3H), 2,08-2,19 (m, 1,6 H), 2,04-2,07 (m, 3,7 H), 1,79-1,89 (m, 4,2H), 1,59-1,59 (m, 2H плюс дополнительные сигналы, скрытые водой). Обнаружено: [M+H]=722,4.

1-(6-Бром-2-метоксихинолин-3-ил)-2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-4-(метиламино)-1-(5-метилтиофен-2-ил)бутан-2-ол (111)



(111)

Триэтиламин (0,63 мл, 4,5 ммоль) и трифторуксусный ангидрид (0,54 мл, 4,1 ммоль) последовательно добавляли к раствору соединения 110 (1,459 г, 2,02 ммоль) в DMF (30 мл) при 0°C. Раствор перемешивали при к.т. в течение 1 ч и затем разделяли между DCM и насыщ. водн. NaHCO₃, органическую фракцию высушивали и выпаривали с получением масла, которое растворяли в MeOH (50 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли Cs₂CO₃ (1,64 г, 5,03 ммоль) в воде (10 мл) и смесь перемешивали при 4°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой, затем экстрагировали EtOAc, методом колоночной хроматографии (EtOAc) получали соединение 111 (0,876 г, 76%) в виде пены белого цвета в виде смеси диастереомеров в соотношении 1:0,7. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,54 (s, 1H), 8,51 (s, 0,7H), 7,89 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,81 (d, J = 1,6 Гц, 0,7 H), 7,68 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,62 (dd, J = 8,8, 2,2 Гц, 1H), 7,47-7,53 (m, 1,5 H), 6,91 (d, J = 3,4 Гц, 0,7H), 6,51-6,56 (m, 3,6 H), 6,38-6,43 (m, 1,4H), 6,29-6,33 (m, 1H), 5,18 (s, 1H), 5,09 (s, 0,7H), 4,13 (s, 3,8H), 3,92 (s, 2, 1H), 3,91 (s, 5,6H), 3,78 (m, 4,2H), 2,67 (dt, J = 9,2, 3,3 Гц, 1H), 2,55 (dt, J = 12,6, 3,0 Гц, 1H), 2,34-2,45 (m, 3,1H), 2,18-2,33 (m, 6,7H), 2,16 (s, 3H), 1,67-1,82 (m, 2,6H), 1,42-1,62 (m, 4H плюс дополнительные сигналы, скрытые водой). Обнаружено: [M+H]=572,1.

1-(Бензофуран-7-ил)этан-1-ол (112)



(112)

Готовили раствор 7-бромбензофурана (2,05 г, 10,4 ммоль) в сухом THF (20 мл). Приблизительно 4 мл указанного раствора добавляли в колбу, содержащую магний (0,75 г, 30,9 ммоль) и смесь встряхивали до возникновения экзотермической реакции. Добавляли оставшийся раствор и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч, охлаждали и с помощью канюли переносили в сухую колбу. Раствор охлаждали до 0°C и добавляли ацетальдегид (0,70 мл, 12,3 ммоль), смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем разделяли между EtOAc и водой, органические фракции высушивали и выпаривали. Методом колоночной хроматографии смесью гексаны:DCM (1:1) элюировали неполярные примеси, элюирование DCM позволяло получить соединение 112 (1,21 г, 72%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,64 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,52 (dd, J = 7,7, 1,2 Гц, 1H), 7,34 (bd, J = 7,3 Гц, 1H), 7,24 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 6,79 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 5,38 (td, J = 6,5, 4,8 Гц, 1H), 2,16 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 1,67 (d, J = 6,5 Гц, 3H). Обнаружено: [M - H₂O] = 145.

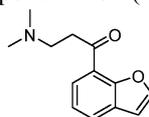
1-(Бензофуран-7-ил)этан-1-он (113)



(113)

Смесь соединения 112 (1,16 г, 7,15 ммоль) и MnO₂ (3,10 г, 35,6 ммоль) в бензоле (40 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч, фильтровали через целит и выпаривали растворитель. Методом колоночной хроматографии смесью гексаны:DCM (от 3:1 до 1:1) получали соединение 113 (0,98 г, 86%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,92 (dd, J = 7,6, 1,2 Гц, 1H), 7,81 (dd, J = 7,7, 1,2 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,33 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 6,87 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 2,86 (s, 3H). Обнаружено: [M+H]=161,1.

1-(Бензофуран-7-ил)-3-(диметиламино)пропан-1-он (114)

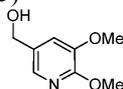


(114)

Смесь соединения 113 (4,95 г, 30,9 ммоль), диметиламина HCl (3,78 г, 46,4 ммоль) и параформальдегида (1,39 г, 46,3 ммоль) в EtOH (50 мл) и HCl (0,5 мл, 12 M, 6 ммоль) нагревали с обратным холодильником в герметичной пробирке в течение 18 ч. Растворитель выпаривали и твердый остаток triturовали Et₂O и отфильтровывали. Указанное твердое вещество промывали Et₂O, растворяли в виде и

ощелачивали с помощью 2M NaOH, затем экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Органические фракции высушивали и выпаривали с получением соединения 114 (4,63 г, 69%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,93 (dd, J = 7,6, 1,1 Гц, 1H), 7,81 (dd, J = 7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,74 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,33 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 6,87 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 3,46 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 2,82 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 2,32 (s, 6H). Обнаружено: [M+H]=218,2.

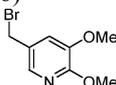
(5,6-Диметоксипиридин-3-ил)метанол (115)



(115)

n-BuLi (4,90 мл, 2,0 М в циклогексанах, 35,2 ммоль) добавляли к раствору 5-бром-2,3-диметоксипиридина (7,00 г, 32,1 ммоль) в сухом THF (100 мл) при -35°C, осадок кремового цвета перемешивали при -35°C в течение 0,5 ч, затем добавляли DMF (4,90 мл, 63,7 ммоль). Смесь перемешивали при -35°C в течение 1 ч, затем гасили водой и разделяли между EtOAc и водой, органическую фракцию высушивали и выпаривали. Неочищенный альдегид растворяли в MeOH (50 мл) и охлаждали до -40°C, добавляли NaBH₄ (1,20 г, 32 ммоль) и смесь перемешивали при -40°C в течение 1 ч и затем гасили водой. Смесь разделяли между EtOAc и водой, органические фракции высушивали и выпаривали. Методом колоночной хроматографии с использованием смеси гексаны:EtOAc (2:1) получали соединение 115 (4,02 г, 74%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,67 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,13 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 4,63 (d, J = 5,4 Гц, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 1,77 (t, J = 5,4 Гц, 1H). Обнаружено: [M+H]=170,2.

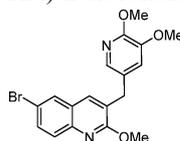
(5-Бромметил)-2,3-диметоксипиридин (116)



(116)

Раствор соединения 115 (3,98 г, 23,6 ммоль) в DCM (безводный, 80 мл) при 0°C обрабатывали триэтиламиноном (6,6 мл, 47,4 ммоль) и затем мезил хлоридом (2,73 мл, 35,3 ммоль), смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и затем разделяли между DCM и водой. Органическую фракцию высушивали и выпаривали, и остаток растворяли в ацетоне (100 мл), добавляли LiBr (117 ммоль) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч и затем выпаривали. Остаток разделяли между DCM и водой; органическую фракцию высушивали и выпаривали. Методом колоночной хроматографии (DCM) получали соединение 116 (3,36 г, 61%), которое было контаминировано соответствующим хлор-производным (0,30 г, 7%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,73 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,07 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,90 (s, 3H). Обнаружено: [M+H]=232,4.

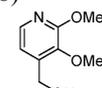
6-Бром-3-((5,6-диметоксипиридин-3-ил)метил)-2-метоксихинолин (117)



(117)

Смесь соединения 1 (4,02 г, 14,3 ммоль), соединения 116 (3,34 г, 14,4 ммоль) и Cs₂CO₃ (9,3 г, 28,5 ммоль) в толуоле (80 мл, безводный) и DMF (40 мл, безводный) продували азотом. Добавляли Pd(PPh₃)₄ (0,33 г, 0,3 ммоль), смесь продували азотом, затем нагревали до 80°C в атмосфере азота в течение 4 ч. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и водой и органическую фракцию высушивали и выпаривали. Методом колоночной хроматографии (95:5 DCM:EtOAc) получали продукт, который перекристаллизовывали из MeOH с получением соединения 117 (3,85 г, 69%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,77 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,70 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,65 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,63 (dd, J = 8,9, 2,2 Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,92 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 4,09 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 3,95 (s, 2H), 3,83 (s, 3H). Обнаружено: [M+H]=389,1

(2,3-Диметоксипиридин-4-ил)метанол (118)



(118)

Теплый раствор 2,3-диметоксиизоникотнальдегида (0,68 г, 4,10 ммоль) в EtOH (5 мл) по каплям добавляли в суспензию NaBH₄ (0,08 г, 2,04 ммоль) в EtOH (10 мл) при -40°C, происходило выделение газа и смесь перемешивали при -40°C в течение 45 мин. Смесь гасили солевым раствором (10 мл) и разбавляли водой (10 мл), затем экстрагировали эфиром (3×50 мл). Методом колоночной хроматографии (1:1 гексаны:EtOAc) получали соединение 118 (0,69 г, 98%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,89 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 6,93 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 4,73 (d, J = 6,1 Гц, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 2,15 (t, J = 6,1 Гц, 1H). Обнаружено: [M+H]=170,2.

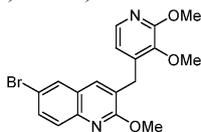
4-(Бромметил)-2,3-диметоксипиридин (119)



(119)

Раствор соединения 118 (2,83 г, 16,8 ммоль) и триэтиламина (4,70 мл, 33,7 ммоль) в DCM (50 мл, безводный) охлаждали до 0°C, затем обрабатывали мезил хлоридом (1,95 мл, 25,2 ммоль). Мутную суспензию перемешивали при 0°C в течение 1 ч и разделяли между DCM и водой. Органическую фракцию высушивали и выпаривали с получением неочищенного мезилата. Неочищенный мезилат растворяли в ацетоне (100 мл) и добавляли LiBr (14,5 г, 167 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч, выпаривали и остаток разделяли между DCM и водой. Органическую фракцию высушивали и выпаривали. Методом колоночной хроматографии (DCM) получали соединение 119 (3,53 г, 91%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,85 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 6,87 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,95 (s, 3H). Обнаружено: [M+H]=232,4.

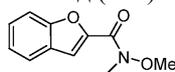
6-Бром-3-((2,3-диметоксипиридин-4-ил)метил)-2-метоксихинолин (120)



(120)

Смесь соединения 1 (10,28 г, 36,5 ммоль), соединения 119 (8,64 г, 36,5 ммоль) и Cs₂CO₃ (24,0 г, 73,7 ммоль) в DMF:толуоле (1:2, 200 мл) продували азотом. Добавляли Pd(PPh₃)₄ (0,84 г, 0,73 ммоль) и смесь нагревали до 80°C в течение 3 ч в атмосфере азота. Смесь разделяли между EtOAc и водой и водный слой экстрагировали EtOAc. Органическую фракцию высушивали и выпаривали, методом колоночной хроматографии с использованием градиента смеси гексаны:DCM в соотношении 3:1 до смеси DCM:EtOAc в соотношении 95:5 получали соединение 120 (8,65 г, 61%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,80 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,77 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,62 (dd, J = 8,9, 2,2 Гц, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,66 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 4,07 (s, 3H), 4,03 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,80 (s, 3H). Обнаружено: [M+H]=389,1

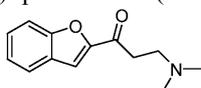
N-Метокси-N-метилбензофуран-2-карбоксамид (121)



(121)

Оксалил хлорид (3,13 мл, 3,70 ммоль) добавляли к суспензии бензофуран-2-карбоновой кислоты (5,00 г, 3,08 ммоль) в DCM (100 мл, безводный) и DMF (0,1 мл, 1,3 ммоль) при к.т. Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч с получением бесцветного раствора, который охлаждали до 0°C. Последовательно добавляли N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорид (3,31 г, 3,39 ммоль) и пиридин (7,5 мл, 9,27 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч, затем разделяли между EtOAc и насыщ. водн. NaHCO₃. Методом колоночной хроматографии (гексаны:EtOAc в соотношении 3:1) получали соединение 121 (6,32 г, 100%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,69 (ddd, 7,9, 1,2, 0,7 Гц, 1H), 7,61 (ddd, J = 8,4, 1,7, 0,9 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 7,48 (ddd, J = 7,9, 7,2, 1,3 Гц, 1H), 7,30 (ddd, J = 7,5, 7,3, 0,9 Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,43 (s, 3H). Обнаружено: [M+H]=206,2.

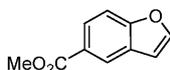
1-(Бензофуран-2-ил)-3-(диметиламино)пропан-1-он (122)



(122)

Винилмагния бромид (58 мл, 58 ммоль, 1M в THF) добавляли к раствору соединения 121 (3,95 г, 19,2 ммоль) в THF (200 мл, безводный) at 0°C, раствор коричневого цвета нагревали до к.т. в течение 1 ч, затем добавляли диметиламин (58 мл, 116 ммоль, 2M в THF) и воду (40 мл). Раствор перемешивали при к.т. в течение 1 ч, и затем разделяли между EtOAc и водой. Раствор высушивали и выпаривали с получением соединения 122 (4,17 г, 100%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,72 (ddd, J = 7,9, 1,0, 0,8 Гц, 1H), 7,59 (dd, J = 8,4, 0,8 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 7,48 (ddd, J = 7,8, 7,2, 1,2 Гц, 1H), 7,32 (ddd, J = 7,5, 7,2, 1,0 Гц, 1H), 3,14 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 2,81 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 2,31 (s, 6H). Обнаружено: [M+H]=218,2.

Метил бензофуран-5-карбоксилат (123)

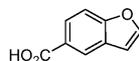


(123)

Смесь 5-бромбензофурана (4,00 г, 20,3 ммоль), DPPP (0,42 г, 1 ммоль), триэтиламина (6,3 мл, 45 ммоль) и Pd(OAc)₂ (0,23 г, 1 ммоль) в DMSO (30 мл) и MeOH (30 мл) очищали в реакторе высокого давления Berghof, а затем трижды продували монооксидом углерода. Смесь нагревали до 80°C в течение 18

ч под давлением монооксида углерода 60 psi, охлаждали и разделяли между EtOAc и водой. Методом колоночной хроматографии смесью гексаны:DCM в соотношении 3:1 элюировали следы примесей, тогда как элюирование DCM позволяло получить соединение 123 (2,77 г, 78%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,35 (d, $J = 1,4$ Гц, 1H), 8,03 (dd, $J = 8,7, 1,7$ Гц, 1H), 7,69 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,53 (dt, $J = 8,7, 0,8$ Гц, 1H), 6,84 (dd, $J = 2,2, 1,0$ Гц, 1H), 3,94 (s, 3H).

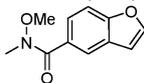
Бензофуран-5-карбоновая кислота (124)



(124)

Раствор LiOH (1,13 г, 47,2 ммоль) в воде (20 мл) добавляли к раствору соединения 123 (2,77 г, 15,7 ммоль) в THF (40 мл) и MeOH (40 мл) и раствор перемешивали при к.т. в течение 18 ч и затем выпаривали. Остаток растворяли в воде (50 мл) и подкисляли конц. HCl до pH 2. Осадок растворяли в EtOAc, органическую фракцию высушивали и выпаривали с получением соединения 124 (2,49 г, 98%). ^1H ЯМР(DMSO- d_6) δ 12,86 (s, 1H), 8,30 (d, $J = 1,4$ Гц, 1H), 8,10 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,92 (dd, $J = 8,6, 1,8$ Гц, 1H), 7,68 (dt, $J = 8,6, 0,7$ Гц, 1H), 7,08 (dd, $J = 2,2, 0,9$ Гц, 1H).

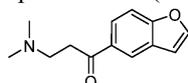
N-Метокси-N-метилбензофуран-5-карбоксамид (125)



(125)

Оксалил хлорид (1,55 мл, 18,3 ммоль) добавляли к суспензии соединения 124 (2,48 г, 15,3 ммоль) в DCM (100 мл, безводный) и DMF (0,05 мл, 0,64 ммоль) при к.т. Смесью перемешивали при к.т. в течение 1 ч с получением бесцветного раствора, который охлаждали до 0°C. Последовательно добавляли N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорид (1,64 г, 16,8 ммоль) и пиридин (3,71 мл, 45,9 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч, затем разделяли между EtOAc и насыщ. водн. NaHCO_3 . Методом колоночной хроматографии смесью DCM:EtOAc в соотношении 95:5 получали соединение 125 (2,28 г, 73%) в виде масла бледно-коричневого цвета. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,99 (d, $J = 1,4$ Гц, 1H), 7,65-7,69 (m, 2H), 7,52 (dt, $J = 8,6, 0,6$ Гц, 1H), 6,82 (dd, $J = 2,2, 0,9$ Гц, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,39 (s, 3H). Обнаружено: $[\text{M}+\text{H}] = 206,2$.

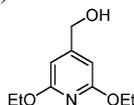
1-(Бензофуран-5-ил)-3-(диметиламино)пропан-1-он (126)



(126)

Винилмагния бромид (33,2 мл, 1M в THF, 33,2 ммоль) добавляли к раствору соединения 125 (2,27 г, 11,1 ммоль) в THF (100 мл, дист. Na) при 0°C, раствор коричневого цвета перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем добавляли диметиламин (33,2 мл, 2M в THF, 66,4 ммоль) и воду (20 мл). Раствор перемешивали при к.т. в течение 1 ч, и затем разделяли между EtOAc и водой. Раствор высушивали и выпаривали с получением соединения 126 (2,33 г, 97%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,27 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,98 (dd, $J = 8,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,70 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,55 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 6,84 (dd, $J = 2,2, 0,8$ Гц, 1H), 3,22 (t, $J = 7,1$ Гц, 2H), 2,80 (t, $J = 7,1$ Гц, 2H), 2,31 (s, 6H). Обнаружено: $[\text{M}+\text{H}] = 218,2$.

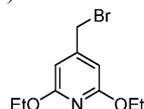
(2,6-Диэтоксипиридин-4-ил)метанол (127)



(127)

Триметилборат (3,88 мл, 34,2 ммоль) и боран-диметилсульфид (3,25 мл, 34,3 ммоль) последовательно добавляли к раствору 2,6-диэтоксиизоникотиновой кислоты (2) (2,41 г, 11,4 ммоль) в THF (100 мл, дист. Na) при 0°C и смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Раствор охлаждали до 0°C и осторожно добавляли метанол, чтобы погасить избыток борана. Удаляя растворитель, получали твердое вещество, которое разделяли между EtOAc и водой, органическую фракцию высушивали и выпаривали. Методом колоночной хроматографии (3:1 гексаны:EtOAc) получали соединение 127 (2,13 г, 95%). ^1H ЯМР(DMSO- d_6) δ 6,27 (d, $J = 0,6$ Гц, 2H), 4,62 (d, $J = 6,2$ Гц, 2H), 4,31 (q, $J = 7,1$ Гц, 4H), 1,72 (t, $J = 6,2$ Гц, 1H), 1,38 (t, $J = 7,1$ Гц, 6H). Обнаружено: $[\text{M}+\text{H}] = 198,1$.

4-(Бромметил)-2,6-диэтоксипиридин (128)

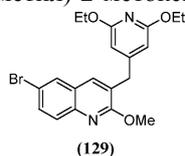


(128)

Раствор соединения 127 (2,07 г, 10,5 ммоль) в DCM (100 мл, безводный) при 0°C последовательно

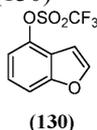
обрабатывали триэтиламино (2,93 мл, 21,0 ммоль) и мезил хлоридом (1,22 мл, 15,8 ммоль), смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем разделяли между DCM и водой. Органическую фракцию высушивали и выпаривали, и остаток растворяли в ацетоне (100 мл), добавляли LiBr (9,15 г, 105 ммоль) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч, затем выпаривали. Остаток разделяли между DCM и водой, и органическую фракцию высушивали и выпаривали. Методом колоночной хроматографии (DCM) получали соединение 128 (2,63 г, 92%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 6,28 (s, 2H), 4,31 (q, J = 7,1 Гц, 4H), 4,28 (s, 2H), 1,38 (t, J = 7,1 Гц, 6H). Обнаружено: [M+H]=260,5.

6-Бром-3-((2,6-диэтоксипиридин-4-ил)метил)-2-метоксихинолин (129)



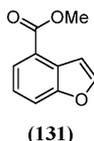
Смесь соединения 1 (2,20 г, 7,80 ммоль), соединения 128 (2,13 г, 8,20 ммоль) и Cs₂CO₃ (5,13 г, 15,6 ммоль) в толуоле (40 мл) и DMF (20 мл) продували азотом. Добавляли Pd(PPh₃)₄ (0,18 г, 0,156 ммоль), смесь продували азотом, затем нагревали до 80°C в атмосфере азота в течение 3 ч. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и водой и органическую фракцию высушивали и выпаривали. Методом колоночной хроматографии смесью гексаны:DCM в соотношении 3:1 элюировали неполярные примеси, элюирование смесью гексаны:DCM в соотношении 1:1 позволяло получить соединение 129 (2,35 г, 72%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,77 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,62 (dd, J = 8,8, 2,2 Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,13 (s, 2H), 4,29 (q, J = 7,1 Гц, 4H), 4,06 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 1,36 (t, J = 7,1 Гц, 6H). Обнаружено: [M+H]=417,1.

Бензофуран-4-ил трифторметансульфонат (130)



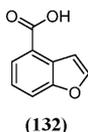
Раствор бензофуран-4-ола (2,61 г, 19,5 ммоль), DMAP (0,060 г, 0,49 ммоль) и пиридина (2,37 мл, 29,3 ммоль) в DCM (60 мл, безводный) при 0°C обрабатывали TFAA (4,92 мл, 29,2 ммоль) и затем перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Смесь разделяли между DCM и водой; органические фракции высушивали и выпаривали. Методом колоночной хроматографии (гексаны) получали соединение 130 (3,93 г, 76%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,70 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,56 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,35 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 7,20 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,90 (dd, J = 1,9, 1,0 Гц, 1H). Обнаружено: [M+H]=267,0.

Метил бензофуран-4-карбоксилат (131)



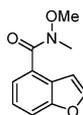
Смесь соединения 130 (3,88 г, 14,6 ммоль), DPPP (0,180 г, 0,44 ммоль), триэтиламина (4,07 мл, 29,2 ммоль) и Pd(OAc)₂ (0,098 г, 0,44 ммоль) в DMSO (50 мл) и MeOH (50 мл) очищали в реакторе высокого давления Berghof, а затем трижды продували монооксидом углерода. Смесь нагревали до 80°C в течение 18 ч под давлением монооксида углерода 60 psi, охлаждали и разделяли между EtOAc и водой. Методом колоночной хроматографии смесью гексаны:DCM в соотношении 3:1 элюировали следы примесей, тогда как элюирование DCM позволяло получить соединение 131 (2,08 г, 81%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,99 (dd, J = 7,7, 0,9 Гц, 1H), 7,74 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,70 (dt, J = 8,2, 0,9 Гц, 1H), 7,33-7,39 (m, 2H), 3,99 (s, 3H).

Бензофуран-4-карбоновая кислота (132)



Раствор LiOH (1,44 г, 34,3 ммоль) в воде (20 мл) добавляли к раствору соединения 131 (2,02 г, 11,4 ммоль) в THF (20 мл) и MeOH (20 мл) и раствор перемешивали при к.т. в течение 16 ч и затем выпаривали. Остаток растворяли в воде (50 мл) и подкисляли конц. HCl и осадок отфильтровывали и высушивали с получением соединения 132 (1,83 г, 99%). ¹H ЯМР(DMSO-d₆) δ 13,10 (s, 1H), 8,14 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,85-7,91 (m, 2H), 7,43 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,33 (dd, J = 2,1, 1,0 Гц, 1H). Обнаружено: [M-H] = 161,1.

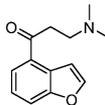
N-Метокси-N-метилбензофуран-4-карбоксамид (133)



(133)

Оксалил хлорид (1,14 мл, 13,5 ммоль) добавляли к суспензии соединения 132 (1,82 г, 11,2 ммоль) в DCM (100 мл, безводный) и DMF (0,2 мл, 2,5 ммоль) при к.т. Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч с получением бесцветного раствора, который охлаждали до 0°C. Последовательно добавляли N,N-диметилгидроксиламина гидрохлорид (1,31 г, 13,5 ммоль) и пиридин (2,72 мл, 33,6 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч, затем разделяли между DCM и водой. Методом колоночной хроматографии смесью DCM:EtOAc в соотношении 95:5 получали соединение 133 (2,13 г, 93%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,68 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,59 (dt, J = 8,3, 0,8 Гц, 1H), 7,51 (dd, J = 7,5, 0,9 Гц, 1H), 7,32 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 6,95 (dd, J = 2,2, 0,9 Гц, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,40 (s, 3H). Обнаружено: [M+H]=206,2.

1-(Бензофуран-4-ил)-3-(диметиламино)пропан-1-он (134)



(134)

Винилмагния бромид (20,5 мл, 20,5 ммоль) добавляли к раствору соединения 133 (2,11 г, 10,3 ммоль) в THF (100 мл, дист. Na) при 0°C, раствор коричневого цвета нагревали до к.т. в течение 1 ч, затем добавляли диметиламин в THF (20,5 мл, 2 М, 41 ммоль) и воду (20 мл). Раствор перемешивали при к.т. в течение 1 ч, затем разделяли между EtOAc и водой. Раствор высушивали и выпаривали с получением соединения 134 (1,83 г, 82%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,86 (dd, J = 7,6, 0,6 Гц, 1H), 7,76 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,71 (dt, J = 8,2, 0,8 Гц, 1H), 7,55 (dd, J = 2,2, 1,0 Гц, 1H), 7,37 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 3,27 (t, J = 7,1 Гц, 2H), 2,82 (t, J = 7,1 Гц, 2H), 2,32 (s, 6H). Обнаружено: [M+H]=218,2.

Метил бензо[b]тиофен-7-карбоксилат (135)



(135)

Суспензию 2-меркаптобензойной кислоты (10,00 г, 6,49 ммоль) в EtOH (50 мл) обрабатывали 2-бром-1,1-диметоксиэтаном (10 мл, 8,5 ммоль) и NaOH (5,70 г, 14,3 ммоль) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. Растворитель выпаривали и остаток растворяли в DMF (100 мл), добавляли MeI (6,0 мл, 9,6 ммоль) и K₂CO₃ (27,0 г, 19,5 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, затем разделяли между EtOAc и водой, органический слой промывали водой и соевым раствором, высушивали и выпаривали. Остаток растворяли в хлорбензоле (50 мл), добавляли полифосфорную кислоту (33 г) и смесь нагревали до 130°C в течение 2 ч. Вязкий остаток выливали на лед и экстрагировали EtOAc, органические фракции промывали водой, соевым раствором, высушивали и выпаривали. Методом колоночной хроматографии смесью гексаны:EtOAc в соотношении 10:1 получали соединение 135 (6,46 г, 52%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,12 (ddd, J = 6,9, 1,0, 0,4 Гц, 1H), 8,03 (dd, J = 7,9, 1,2 Гц, 1H), 7,58 (dd, J = 5,6, 0,3 Гц, 1H), 7,46 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 4,03 (s, 3H).

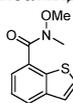
Бензо[b]тиофен-7-карбоновая кислота (136)



(136)

Раствор LiOH (2,10 г, 87,7 ммоль) в воде (25 мл) добавляли к раствору соединения 135 (5,61 г, 29,2 ммоль) в THF (50 мл) и MeOH (50 мл) и раствор перемешивали при к.т. в течение 18 ч, затем выпаривали. Остаток растворяли в воде (150 мл) и подкисляли до pH 2 с помощью конц. HCl. Осадок экстрагировали в EtOAc, органические фракции высушивали и выпаривали с получением соединения 136 (4,69 г, 90%). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 13,42 (s, 1H), 8,16 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,04 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,86 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,50-7,56 (m, 2H). Обнаружено: [M-H] = 177,1.

N-Метокси-N-метилбензо[b]тиофен-7-карбоксамид (137)

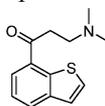


(137)

Оксалил хлорид (2,67 мл, 31,6 ммоль) добавляли к суспензии соединения 136 (4,69 г, 26,3 ммоль) в DCM (200 мл, безводный) и DMF (0,5 мл, 6,5 ммоль) при к.т. Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, затем охлаждали до 0°C. Последовательно добавляли N,N-диметилгидроксиламина гидрохлорид (3,08 г,

31,6 ммоль) и пиридин (6,38 мл, 78,9 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч, затем разделяли между EtOAc и насыщ. водн. NaHCO₃. Методом колоночной хроматографии смесью DCM получали соединение 137 (5,48 г, 94%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,92 (dd, J = 7,9, 1,0 Гц, 1H), 7,81 (dd, J = 7,5, 0,5 Гц, 1H), 7,53 (dd, J = 5,5, 0,3 Гц, 1H), 7,41 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,37 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,43 (s, 3H). Обнаружено: [M+H]=222,1.

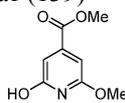
1-(Бензо[b]тиофен-7-ил)-3-(диметиламино)пропан-1-он (138)



(138)

Винилмагния бромид (49 мл, 1 М, 49 ммоль) добавляли к раствору соединения 137 (5,38 г, 24,3 ммоль) в THF (250 мл, дист. Na) при 0°C, раствор коричневого цвета нагревали до к.т. в течение 1 ч и затем добавляли диметиламин в THF (49 мл, 2 М, 98 ммоль) и воду (25 мл). Раствор перемешивали при к.т. в течение 1 ч, затем разделяли между EtOAc и водой. Раствор высушивали и выпаривали с получением соединения 138 (5,45 г, 96%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,07 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,64 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,50 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,41 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 3,34 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 2,87 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 2,33 (s, 6H). Обнаружено: [M+H]=234,1.

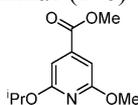
Метил 2-гидрокси-6-метоксиизоникотинат (139)



(139)

Суспензию 2,6-дигидроксиизоникотиновой кислоты (10,00 г, 64,5 ммоль) в MeOH (60 мл) по каплям обрабатывали H₂SO₄ (10 мл, 18,4 М, 184 ммоль). Раствор нагревали с обратным холодильником в течение 72 ч и затем выпаривали. Остаток обрабатывали насыщ. водн. NaHCO₃ до pH 8 и экстрагировали EtOAc (3×200 мл). Органические экстракты промывали насыщ. водн. NaHCO₃ и соевым раствором, затем высушивали и выпаривали с получением соединения 139 (3,55 г, 30%). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 11,2 (bs, 1H), 6,61 (bs, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,83 (s, 3H). Обнаружено: [M+H]=184,2.

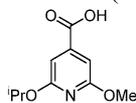
Метил 2-изопропокси-6-метоксиизоникотинат (140)



(140)

Раствор соединения 139 (5,04 г, 27,5 ммоль) в DMF (100 мл, безводный) обрабатывали K₂CO₃ (4,75 г, 34,4 ммоль) и затем 2-йодпропаном (3,43 мл, 34,4 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 24 ч, добавляли еще 2-йодпропан (3,43 мл, 34,3 ммоль) и смесь перемешивали в течение дополнительных 72 ч, затем разделяли между EtOAc и водой, и водный слой дополнительно экстрагировали EtOAc. Органические фракции промывали водой, высушивали и выпаривали. Методом хроматографии (DCM) получали соединение 140 (6,21 г, 100%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 6,81 (s, 2H), 5,24 (sp, J = 6,2 Гц, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 1,36 (d, J = 6,2 Гц, 6H). Обнаружено: [M+H]=226,2.

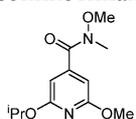
2-Изопропокси-6-метоксиизоникотиновая кислота (141)



(141)

Раствор LiOH (1,98 г, 82,7 ммоль) в воде (60 мл) добавляли к раствору соединения 140 (6,20 г, 27,5 ммоль) в MeOH (60 мл) и THF (60 мл) и раствор перемешивали при к.т. в течение 18 ч и затем выпаривали. Остаток растворяли в воде (150 мл) и подкисляли до pH 3 с помощью 2 М HCl. Осадок отфильтровывали и высушивали с получением соединения 141 (5,33 г, 92%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР(DMSO-d₆) δ 13,50 (bs, 1H), 6,70 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 6,66 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 5,20 (sp, J = 6,2 Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 1,31 (d, J = 6,2 Гц, 6H). Обнаружено: [M+H]=212,1.

2-Изопропокси-N,6-диметокси-N-метилизоникотинамид (142)

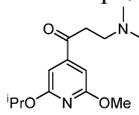


(142)

Оксалил хлорид (1,75 мл, 20,7 ммоль) добавляли к соединению 141 (3,65 г, 17,3 ммоль) в DCM (100 мл, безводный) и DMF (0,3 мл) при к.т. Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч с получением бесцветного раствора, который охлаждали до 0°C. Последовательно добавляли N,O-диметилгидро-

ксиламина гидрохлорид (2,03 г, 20,8 ммоль) и пиридин (4,2 мл, 51,9 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч, затем разделяли между EtOAc и водой. Методом колоночной хроматографии смесью гексаны:EtOAc в соотношении 3:1 получали соединение 142 (4,58 г, 100%), которое непосредственно использовали в последующем синтезе соединения 143. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 6,42 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,24 (sp, J = 6,2 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,60 (bs, 3H), 3,32 (bs, 3H), 1,35 (d, J = 6,2 Гц, 6H). Обнаружено: [M+H]=255,2.

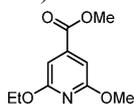
3-(Диметиламино)-1-(2-изопропокси-6-метоксипиридин-4-ил)пропан-1-он (143)



(143)

Винилмагния бромид (36 мл, 1 М, 36 ммоль) добавляли к раствору соединения 142 (4,54 г, 17,9 ммоль) в THF (200 мл, дист. Na) при 0°C, раствор коричневого цвета нагревали до к.т. в течение 1 ч, затем добавляли диметиламин в THF (36 мл, 2 М, 72 ммоль) и воду (30 мл). Раствор перемешивали при к.т. в течение 1 ч и затем разделяли между EtOAc и водой. Методом колоночной хроматографии с использованием градиента от 97,5:2,5 DCM:MeOH до 95:5 DCM:MeOH получали соединение 143 (3,58 г, 75%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 6,70 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 6,69 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 5,25 (sp, J = 6,2 Гц, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,05 (t, J = 7,4 Гц, 2H), 2,72 (t, J = 7,4 Гц, 2H), 2,26 (s, 6H), 1,36 (d, J = 6,2 Гц, 6H). Обнаружено: [M+H]=267,2.

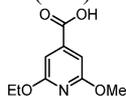
Метил 2-этокси-6-метоксиизоникотинат (144)



(144)

Раствор соединения 139 (6,96 г, 38,0 ммоль) в DMF (100 мл, безводный) обрабатывали K₂CO₃ (6,57 г, 47,6 ммоль) и затем йодэтаном (3,85 мл, 47,6 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 24 ч, разделяли между EtOAc и водой и водный слой экстрагировали EtOAc. Органические фракции промывали водой, высушивали и выпаривали, методом хроматографии (DCM) получали соединение 144 (6,20 г, 77%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 6,84 (s, 2H), 4,35 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 1,40 (t, J = 7,1 Гц, 3H). Обнаружено: [M+H]=212,1.

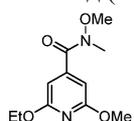
2-Этокси-6-метоксиизоникотиновая кислота (145)



(145)

Раствор LiOH (2,10 г, 87,7 ммоль) в воде (60 мл) добавляли к раствору соединения 144 (6,20 г, 29,4 ммоль) в MeOH (60 мл) и THF (60 мл), раствор перемешивали при к.т. в течение 18 ч и затем выпаривали. Остаток растворяли в воде (150 мл) и подкисляли до pH 3 с помощью 2 М HCl. Осадок отфильтровывали и высушивали с получением соединения 145 (5,61 г, 97%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР(DMSO-d₆) δ 13,54 (bs, 1H), 6,73 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 6,71 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 4,32 (q, J = 7,0 Гц, 2H), 3,87 (s, 3H), 1,33 (t, J = 7,0 Гц, 3H). Обнаружено: [M+H]=198,2.

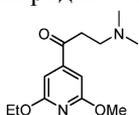
2-Этокси-N,6-диметокси-N-метилизониеотинамид (146)



(146)

Оксалил хлорид (2,18 мл, 25,8 ммоль) добавляли к суспензии соединения 145 (4,23 г, 21,5 ммоль) в DCM (100 мл, безводный) и DMF (0,3 мл) при к.т.. Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч с получением бесцветного раствора, который охлаждали до 0°C. Последовательно добавляли N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорид (2,51 г, 25,8 ммоль) и пиридин (5,2 мл, 64,3 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч, затем разделяли между DCM и насыщ. водн. NaHCO₃. Методом колоночной хроматографии смесью гексаны:EtOAc в соотношении 3:1 получали соединение 146 (5,02 г, 97%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 6,46 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,35 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,59 (bs, 3H), 3,32 (s, 3H), 1,40 (t, J = 7,1 Гц, 3H). Обнаружено: [M+H]=241,1.

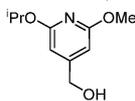
3-(Диметиламино)-1-(2-этокси-6-метоксипиридин-4-ил)пропан-1-он (147)



(147)

Винилмагния бромид (16,6 мл, 1 М, 16,6 ммоль) добавляли к раствору соединения 146 (2,00 г, 8,30 ммоль) в THF (100 мл, дист. Na) при 0°C, раствор коричневого цвета нагревали до к.т. в течение 1 ч, затем добавляли диметиламин в THF (2М, 16,6 мл, 33,2 ммоль) и воду (25 мл). Раствор перемешивали при к.т. в течение 1 ч, затем разделяли между EtOAc и водой. Раствор высушивали и выпаривали, методом колоночной хроматографии остатка (DCM:MeOH в соотношении 95:5) получали соединение 147 (1,40 г, 67%). ¹H ЯМР(CDCl₃) δ 6,73 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,37 (q, J = 7,0 Гц, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,06 (t, J = 7,4 Гц, 2H), 2,72 (t, J = 7,4 Гц, 2H), 2,27 (s, 6H), 1,41 (t, J = 7,0 Гц, 3H). Обнаружено: [M+H]=253,2.

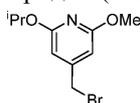
(2-Изопропокси-6-метоксипиридин-4-ил)метанол (148)



(148)

Триметилборат (6,81 мл, 59,6 ммоль) и боран диметилсульфидный комплекс (5,66 мл, 59,7 ммоль) последовательно добавляли к раствору соединения 141 (6,30 г, 29,8 ммоль) в THF (100 мл, дист. Na) при 0°C, смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Раствор охлаждали до 0°C и гасили метанолом. С удалением растворителя получали твердое вещество белого цвета, которое разделяли между EtOAc и водой, органическую фракцию высушивали и выпаривали с получением соединения 148 (5,86 г, 99%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 6,26 (t, J = 0,8 Гц, 1H), 6,25 (t, J = 0,8 Гц, 1H), 5,23 (sp, J = 6,2 Гц, 1H), 4,61 (d, J = 6,2 Гц, 2H), 3,88 (s, 3H), 1,73 (t, J = 6,2 Гц, 1H), 1,34 (d, J = 6,2 Гц, 6H). Обнаружено: [M+H]=212,2 (M - OH + MeO).

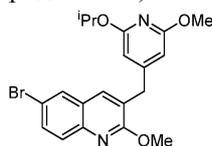
4-(Бромметил)-2-изопропокси-6-метоксипиридин (149)



(149)

Раствор соединения 148 (5,86 г, 29,9 ммоль) в DCM (100 мл, безводный) при 0°C обрабатывали триэтиламином (8,3 мл, 59,5 ммоль) и затем мезил хлоридом (3,47 мл, 44,8 ммоль), смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем разделяли между DCM и водой. Органическую фракцию высушивали и выпаривали, и остаток растворяли в ацетоне (200 мл), добавляли LiBr (25,9 г, 299 ммоль) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч, а затем выпаривали. Остаток разделяли между DCM и водой; органическую фракцию высушивали и выпаривали. Методом колоночной хроматографии (DCM) получали соединение 149 (6,98 г, 90%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 6,28 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,23 (sp, J = 6,2 Гц, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 1,35 (d, J = 6,3 Гц, 6H). Обнаружено: [M+H]=260,1

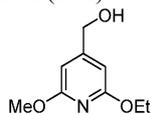
6-Бром-3-((2-изопропокси-6-метоксипиридин-4-ил)метил)-2-метоксхинолин (150)



(150)

Смесь соединения 1 (7,45 г, 26,4 ммоль), соединения 149 (6,84 г, 26,4 ммоль) и Cs₂CO₃ (17,3 г, 52,7 ммоль) в толуоле (100 мл) и DMF (50 мл) продували азотом. Добавляли Pd(PPh₃)₄ (0,61 г, 0,528 ммоль), смесь продували азотом и затем нагревали до 80°C в атмосфере азота в течение 3 ч. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и водой и органическую фракцию высушивали и выпаривали. Методом колоночной хроматографии смесью гексаны:DCM в соотношении 3:1 элюировали примеси, затем элюирование смесью гексаны:DCM в соотношении 1:1 получали соединение 150 (8,59 г, 78%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,78 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,62 (dd, J = 8,9, 2,2 Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,14 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 6,10 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 5,22 (sp, J = 6,2 Гц, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 1,33 (d, J = 6,2 Гц, 6H). Обнаружено: [M+H]=417,1.

(2-Этоксипиридин-4-ил)метанол (151)

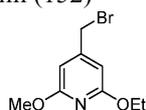


(151)

Триметилборат (6,06 мл, 53,1 ммоль) и затем боран-диметилсульфид (5,04 мл, 53,1 ммоль) добавляли к раствору соединения 145 (5,24 г, 26,6 ммоль) в THF (100 мл, дист. Na) при 0°C, и смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Раствор охлаждали до 0°C и гасили метанолом. С удалением растворителя получали твердое вещество, которое разделяли между EtOAc и водой, органическую фракцию высушивали и выпаривали с получением соединения 151 (4,79 г, 98%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 6,29 (bd, J = 0,7 Гц, 1H), 6,28 (bd, J = 0,7 Гц, 1H), 4,63 (d, J = 6,2 Гц, 2H), 4,32 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,76 (t, J = 6,2 Гц,

1H), 1,39 (t, J = 7,1 Гц, 3H). Обнаружено: [M + H] = 184,2.

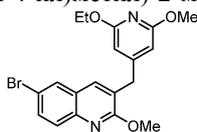
4-(Бромметил)-2-этокси-6-метоксипиридин (152)



(152)

Раствор соединения 151 (4,72 г, 25,9 ммоль) в DCM (100 мл, безводный) при 0°C последовательно обрабатывали триэтиламино (7,22 мл, 51,8 ммоль) и мезил хлоридом (3,00 мл, 38,8 ммоль), смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем разделяли между DCM и водой. Органическую фракцию высушивали и выпаривали, и остаток растворяли в ацетоне (200 мл), добавляли LiBr (22,5 г, 259 ммоль) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч, затем выпаривали. Остаток разделяли между DCM и водой; органическую фракцию высушивали и выпаривали. Методом колоночной хроматографии (DCM) получали соединение 152 (5,78 г, 91%). ¹H ЯМР(CDCl₃) δ 6,30 (s, 2H), 4,33 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,39 (t, J = 7,1 Гц, 3H). Обнаружено: [M+H]=246,0.

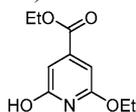
6-Бром-3-((2-этокси-6-метоксипиридин-4-ил)метил)-2-метоксихинолин (153)



(153)

Смесь соединения 1 (6,61 г, 23,4 ммоль), соединения 152 (5,77 г, 23,4 ммоль) и Cs₂CO₃ (15,25 г, 46,5 ммоль) в толуоле (100 мл) и DMF (50 мл) продували азотом. Добавляли Pd(PPh₃)₄ (0,54 г, 0,465 ммоль), смесь продували азотом, затем нагревали до 80°C в атмосфере азота в течение 3 ч. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и водой, и органическую фракцию высушивали и выпаривали. Методом колоночной хроматографии смесью гексаны:DCM в соотношении 3:1 элюировали примеси, затем элюирование смесью гексаны:DCM в соотношении 1:1 позволяло получить соединение 153 (6,69 г, 71%). ¹H ЯМР(CDCl₃) δ 7,78 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,63 (dd, J = 8,9, 2,2 Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,15 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 4,31 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 1,37 (t, J = 7,1 Гц, 3H). Обнаружено: [M+H]=403,1.

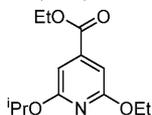
Этил 2-этокси-6-гидроксиизоникотинат (154)



(154)

Суспензию 2,6-дигидроксиизоникотиновой кислоты (40,00 г, 258 ммоль) в EtOH (300 мл) по каплям обрабатывали H₂SO₄ (40 мл, 18,4 М, 752 ммоль). Раствор нагревали с обратным холодильником в течение 72 ч, затем выпаривали; остаток обрабатывали насыщ. водн. NaHCO₃ до pH 8, и затем экстрагировали EtOAc (3×500 мл). Органические экстракты промывали насыщ. водн. NaHCO₃, соевым раствором, затем высушивали и выпаривали с получением соединения 154 (10,86 г, 20%). ¹H ЯМР(DMSO-d₆) δ 11,15 (bs, 1H), 6,59 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 6,57 (bs, 1H), 4,29 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 4,25 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 1,298 (t, J = 7,1 Гц, 3H), 1,296 (t, J = 7,1 Гц, 3H). Обнаружено: [M+H]=212,2.

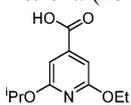
Этил 2-этокси-6-изопропоксиизоникотинат (155)



(155)

Раствор соединения 154 (10,82 г, 51,2 ммоль) в DMF (125 мл, безводный) обрабатывали K₂CO₃ (8,65 г, 62,5 ммоль) и затем 2-йодпропаном (6,4 мл, 64 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 48 ч, добавляли K₂CO₃ (8,65 г, 62,5 ммоль) и 2-йодпропан (6,4 мл, 64 ммоль) и смесь перемешивали в течение дополнительных 24 ч, разделяли между EtOAc и водой и водный слой экстрагировали EtOAc. Органические фракции промывали водой, высушивали и выпаривали. Методом хроматографии (DCM) получали соединение 155 (11,56 г, 89%). ¹H ЯМР(DMSO-d₆) δ 6,81 (s, 2H), 5,23 (sp, J = 6,2 Гц, 1H), 4,20-4,38 (m, 4H), 1,35-1,42 (m, 12H). Обнаружено: [M+H]=254,1.

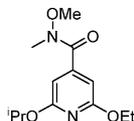
2-Этокси-6-изопропоксиизоникотиновая кислота (156)



(156)

Раствор LiOH (3,25 г, 136 ммоль) в воде (60 мл) добавляли к раствору соединения 155 (11,42 г, 45,1 ммоль) в THF (60 мл) и MeOH (60 мл), раствор перемешивали при к.т. в течение 18 ч и затем выпаривали. Остаток растворяли в воде (150 мл) и подкисляли до pH 3 с помощью 2 М HCl. Осадок отфильтровывали и высушивали с получением соединения 156 (10,03 г, 99%). ^1H ЯМР(DMSO- d_6) δ 13,48 (bs, 1H), 6,66 (d, $J = 0,9$ Гц, 1H), 6,64 (d, $J = 0,9$ Гц, 1H), 5,17 (sp, $J = 6,2$ Гц, 1H), 4,29 (q, $J = 7,0$ Гц, 2H), 1,32 (t, $J = 7,0$ Гц, 3H), 1,30 (d, $J = 6,2$ Гц, 6H). Обнаружено: $[\text{M}+\text{H}]=226,1$.

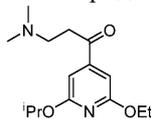
2-Этокси-6-изопропокси-N-метокси-N-метилизонинокотинамид (157)



(157)

Оксалил хлорид (3,13 мл, 37 ммоль) добавляли к соединению 156 (6,95 г, 30,8 ммоль) в DCM (100 мл, безводный) и DMF (5,2 ммоль) при к.т. Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч с получением бесцветного раствора, который затем охлаждали до 0°C. Последовательно добавляли N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорид (3,61 г, 37,0 ммоль) и пиридин (7,5 мл, 92,7 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч, затем разделяли между EtOAc и водой. Органические фракции промывали водой, высушивали и выпаривали. Методом колоночной хроматографии смесью DCM:EtOAc в соотношении 95:5 получали соединение 157 (7,98 г, 97%). ^1H ЯМР(CDCl $_3$) δ 6,40 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,22 (sp, $J = 6,2$ Гц, 1H), 4,33 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,60 (bs, 3H), 3,31 (s, 3H), 1,39 (t, $J = 6,2$ Гц, 3H), 1,34 (d, $J = 7,1$ Гц, 6H). Обнаружено: $[\text{M}+\text{H}]=269,2$.

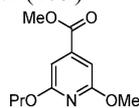
3-(Диметиламино)-1-(2-этокси-6-изопропоксипиридин-4-ил)пропан-1-он (158)



(158)

Винилмагния бромид (40 мл, 1М в THF, 40 ммоль) добавляли к раствору соединения 157 (5,33 г, 19,9 ммоль) в THF (100 мл, дист. Na) при 0°C, раствор коричневого цвета перемешивали при 0°C в течение 1 ч и затем добавляли диметиламин (40 мл, 2М в THF, 80 ммоль) и воду (40 мл). Раствор перемешивали при к.т. в течение 1 ч, затем разделяли между EtOAc и водой. Раствор высушивали и выпаривали с получением соединения 158 (5,57 г, 100%) в виде масла коричневого цвета. ^1H ЯМР (CDCl $_3$) δ 6,68 (d, $J = 1,0$ Гц, 1H), 6,67 (d, $J = 1,0$ Гц, 1H), 5,22 (sp, $J = 6,2$ Гц, 1H), 4,33 (q, $J = 7,0$ Гц, 2H), 3,05 (t, $J = 7,5$ Гц, 2H), 2,72 (t, $J = 7,5$ Гц, 2H), 2,26 (s, 6H), 1,40 (t, $J = 6,2$ Гц, 3H), 1,36 (d, $J = 7,0$ Гц, 6H). Обнаружено: $[\text{M}+\text{H}]=281,7$.

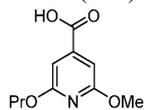
Метил 2-метокси-6-пропоксиизонинокотинат (159)



(159)

Раствор соединения 139 (6,00 г, 32,8 ммоль) в DMF (100 мл, безводный) обрабатывали K $_2$ CO $_3$ (6,80 г, 49,2 ммоль) и затем 1-йодпропаном (4,8 мл, 49,2 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 48 ч, разделяли между EtOAc и водой и водный слой экстрагировали EtOAc. Органические фракции промывали водой, высушивали и выпаривали. С помощью колоночной хроматографии (DCM) получали соединение 159 (6,59 г, 89%). ^1H ЯМР (CDCl $_3$) δ 6,85 (d, $J = 1,0$ Гц, 1H), 6,83 (d, $J = 1,0$ Гц, 1H), 4,24 (t, $J = 6,7$ Гц, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 1,80 (qt, $J = 7,4, 6,7$ Гц, 2H), 1,02 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H). Обнаружено: $[\text{M}+\text{H}]=226,1$.

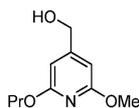
2-Метокси-6-пропоксиизонинокотиновая кислота (160)



(160)

Раствор LiOH (2,04 г, 85,2 ммоль) в воде (60 мл) добавляли к раствору соединения 159 (6,40 г, 28,4 ммоль) в THF (60 мл) и MeOH (60 мл), раствор перемешивали при к.т. в течение 18 ч и затем выпаривали. Остаток растворяли в воде (200 мл) и подкисляли до pH 3 с помощью 2 М HCl. Осадок отфильтровывали и высушивали с получением соединения 160 (5,39 г, 90%). ^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 13,53 (bs, 1H), 6,73 (d, $J = 1,0$ Гц, 1H), 6,72 (d, $J = 1,0$ Гц, 1H), 4,23 (t, $J = 6,6$ Гц, 2H), 3,87 (s, 3H), 1,73 (qt, $J = 7,4, 6,6$ Гц, 2H), 0,96 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H). Обнаружено: $[\text{M}+\text{H}]=212,1$.

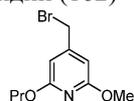
(2-Метокси-6-пропоксипиридин-4-ил)метанол (161)



(161)

Комплекс триметилбората (5,8 мл, 50,8 ммоль) и боран диметилсульфида (4,8 мл, 50,6 ммоль) последовательно добавляли к раствору соединения 160 (5,39 г, 25,5 ммоль) в THF (100 мл, дист. Na) при 0°C, и смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Раствор охлаждали до 0°C и осторожно добавляли метанол, чтобы погасить реакцию. Удаляя растворитель, получали твердое вещество, которое разделяли между EtOAc и водой, органическую фракцию высушивали и выпаривали. С помощью колоночной хроматографии (3:1 гексаны:EtOAc) получали соединение 161 (5,04 г, 100%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 6,28 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 6,26 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 4,62 (d, J = 6,2 Гц, 2H), 4,31 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 4,20 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 1,72-1,83 (m, 3H), 1,38 (t, J = 7,0 Гц, 3H), 1,00 (t, J = 7,4 Гц, 3H). Обнаружено: [M+H]=198,2.

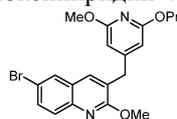
4-(Бромметил)-2-метокси-6-пропокси-3,4-дигидропиридин (162)



(162)

Раствор соединения 161 (5,00 г, 25,4 ммоль) в DCM (100 мл, безводный) при 0°C обрабатывали триэтиламиноном (7,07 мл, 50,7 ммоль), и затем мезил хлоридом (2,94 мл, 38,0 ммоль), смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем разделяли между DCM и водой. Органическую фракцию высушивали и выпаривали, остаток растворяли в ацетоне (150 мл), добавляли LiBr (22,0 г, 253 ммоль) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч, а затем выпаривали. Остаток разделяли между DCM и водой; органическую фракцию высушивали и выпаривали. С помощью колоночной хроматографии (DCM) получали соединение 162 (6,15 г, 93%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 6,31 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 6,30 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,22 (t, J = 6,7 Гц, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,79 (qt, J = 7,4, 6,7 Гц, 2H), 1,02 (t, J = 7,4 Гц, 3H). Обнаружено: [M+H]=260,5.

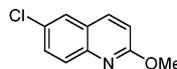
6-Бром-2-метокси-3-((2-метокси-6-пропокси-4-ил)метил)хинолин (163)



(163)

Смесь соединения 1 (6,62 г, 23,5 ммоль), соединения 162 (6,11 г, 23,5 ммоль) и Cs₂CO₃ (15,3 г, 47,0 ммоль) в толуоле (66 мл) и DMF (33 мл) продували азотом. Добавляли Pd(PPh₃)₄ (0,54 г, 0,47 ммоль), смесь продували азотом, затем нагревали до 80°C в атмосфере азота в течение 3 ч. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и водой и органическую фракцию высушивали и выпаривали. Методом колоночной хроматографии смесью DCM:гексаны в соотношении 1:1 получали продукт, содержащий примеси, который повторно хроматографировали с использованием градиента смеси гексаны:DCM в соотношении 2:1 до смеси гексаны:DCM в соотношении 1:1, получая соединение 163 (6,63 г, 68%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,78 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,63 (dd, J = 8,9, 2,2 Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,21 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 1,79 (qt, J = 7,4, 6,8 Гц, 2H), 1,00 (t, J = 7,4 Гц, 3H). Обнаружено: [M+H]=417,1

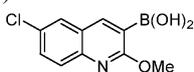
6-Хлор-2-метоксихинолин (164)



(164)

Смесь 2,6-дихлорхинолина (12,92 г, 65,3 ммоль) и метоксида натрия (17,63 г, 326 ммоль) в MeOH (200 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч. Растворитель удаляли под вакуумом и остаток разделяли между EtOAc и водой. В результате перекристаллизации из MeOH получали соединение 164 (11,63 г, 92%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,89 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,78 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,55 (dd, J = 8,9, 2,4 Гц, 1H), 6,92 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,06 (s, 3H). Обнаружено: [M+H]=194,0.

(6-Хлор-2-метоксихинолин-3-ил)1 (165)

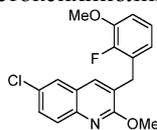


(165)

Раствор безводного 2,2,6,6-тетраметилпиперидина (6,7 мл, 39,7 ммоль) в THF (70 мл, дист. Na) при -40°C обрабатывали n-BuLi (19,8 мл, 2M в циклогексане, 39,7 ммоль), затем раствор перемешивали при -40°C в течение 5 мин и затем охлаждали до -78°C. По каплям добавляли раствор соединения 164 (6,35 г, 32,9 ммоль) и триизопропилбората (9,1 мл, 39,7 ммоль) в THF (50 мл, дист. Na) и оранжевый раствор

перемешивали в течение 3 ч при -78°C , затем гасили насыщ. водн. NH_4Cl и льдом. Осадок отфильтровывали, растирали с гексанами и высушивали с получением соединения 165 (5,84 г, 75%). ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 8,35 (s, 1H), 8,17 (s, 2H), 8,02 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,76 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,65 (dd, $J = 8,9, 2,5$ Гц, 1H), 3,99 (s, 3H). Обнаружено: $[\text{M-OH+OMe}] = 252,2$.

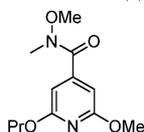
6-Хлор-3-(2-фтор-3-метоксибензил)-2-метоксихинолин (166)



(166)

Смесь соединения 165 (5,00 г, 21,1 ммоль), 1-(бромметил)-2-фтор-3-метоксибензола (4,61 г, 21,0 ммоль) и Cs_2CO_3 (13,7 г, 42,0 ммоль) в толуоле (100 мл) и DMF (50 мл) продували азотом. Добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,49 г, 0,42 ммоль), смесь продували азотом, затем нагревали до 80°C в атмосфере азота в течение 3 ч. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и водой и органическую фракцию высушивали и выпаривали. Методом колоночной хроматографии смесью гексаны:DCM в соотношении 3:1 элюировали примеси, тогда как элюирование смесью гексаны:DCM в соотношении 1:1 получали соединение 166 (3,40 г, 57%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,74 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,58 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,48 (dd, $J = 8,9, 2,4$ Гц, 1H), 7,01 (td, $J = 8,0, 1,5$ Гц, 1H), 6,88 (td, $J = 8,1, 1,5$ Гц, 1H), 6,78 (td, $J = 7,0, 1,5$ Гц, 1H), 4,09 (s, 3H), 4,05 (s, 2H), 3,90 (s, 3H). Обнаружено: $[\text{M+H}] = 332,1$.

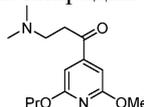
N,2-Диметокси-N-метил-6-пропоксиизоникотинамид (167)



(167)

Оксалил хлорид (2,76 мл, 32,6 ммоль) добавляли к соединению 160 (5,74 г, 27,2 ммоль) в DCM (100 мл, безводный) и DMF (0,4 мл, 5,2 ммоль) при к.т.. Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч с получением бесцветного раствора, который охлаждали до 0°C . Последовательно добавляли N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорид (3,18 г, 32,6 ммоль) и пиридин (6,6 мл, 81,6 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч, затем разделяли между DCM и водой. Методом колоночной хроматографии на оксиде алюминия с DCM получали соединение 167 (6,29 г, 91%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,42 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,24 (sp, $J = 6,2$ Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,59 (bs, 3H), 3,32 (s, 3H), 1,35 (d, $J = 6,2$ Гц, 6H). Обнаружено: $[\text{M+H}] = 255,1$.

3-(Диметиламино)-1-(2-метокси-6-пропоксипиридин-4-ил)пропан-1-он (168)



(168)

Винилмагния бромид (43 мл, 1M в THF, 43 ммоль) добавляли к раствору соединения 167 (5,78 г, 21,7 ммоль) в THF (100 мл, дист. Na) при 0°C , раствор коричневого цвета перемешивали при 0°C в течение 1 ч и затем добавляли диметиламин (43 мл, 2M в THF, 86 ммоль) и воду (40 мл). Раствор перемешивали при к.т. в течение 1 ч, затем разделяли между EtOAc и водой. Раствор высушивали и выпаривали с получением соединения 168 (5,75 г, 100%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,73 (d, $J = 1,1$ Гц, 1H), 6,72 (d, $J = 1,1$ Гц, 1H), 4,26 (t, $J = 6,7$ Гц, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,06 (t, $J = 7,4$ Гц, 2H), 2,72 (J = 7,4 Гц, 2H), 2,27 (s, 6H), 1,80 (qt, $J = 7,4, 6,7$ Гц, 2H), 1,03 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H). Обнаружено: $[\text{M+H}] = 267,2$.

Бензофуран-7-илметанол (169)



(169)

Раствор метил бензофуран-7-карбоксилата (3,59 г, 20,4 ммоль) в Et_2O (100 мл, дист. Na) при 0°C обрабатывали LiAlH_4 (1,54 г, 40,6 ммоль), затем перемешивали при к.т. в течение 3 ч и гасили льдом. Смесь разделяли между Et_2O и насыщ. водн. тартратом натрия-калия и затем фильтровали через целит. Водный слой экстрагировали Et_2O и органические фазы объединяли и высушивали. Методом колоночной хроматографии (0-5% EtOAc :DCM) получали соединение 169 (2,60 г, 86%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,65 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,56 (dd, $J = 7,7, 1,2$ Гц, 1H), 7,31 (dd, $J = 7,3, 0,6$ Гц, 1H), 7,23 (t, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,80 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 5,02 (d, $J = 6,2$ Гц, 2H), 1,93 (t, $J = 6,2$ Гц, 1H).

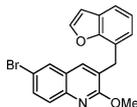
7-(Бромметил)бензофуран (170)



(170)

Раствор соединения 169 (4,72 г, 31,8 ммоль) в DCM (100 мл, безводный) при 0°C последовательно обрабатывали триэтиламино (8,9 мл, 63,9 ммоль), затем мезил хлоридом (3,70 мл, 47,8 ммоль), смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем разделяли между DCM и водой. Органическую фракцию высушивали и выпаривали, и остаток растворяли в ацетоне (200 мл), добавляли LiBr (27,6 г, 318 ммоль) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 0,5 ч и затем выпаривали. Остаток разделяли между DCM и водой; органическую фракцию высушивали и выпаривали. Методом колоночной хроматографии (DCM) получали соединение 170 (6,08 г, 90%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,69 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,57 (dd, J = 7,7, 1,2 Гц, 1H), 7,32 (dd, J = 7,4, 0,7 Гц, 1H), 7,22 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 6,80 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 4,81 (s, 2H).

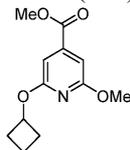
3-(Бензофуран-7-илметил)-6-бром-2-метоксихинолин (171)



(171)

Смесь соединения 1 (8,00 г, 28,4 ммоль), соединения 170 (5,99 г, 28,4 ммоль) и Cs₂CO₃ (18,5 г, 56,7 ммоль) в толуоле (100 мл) и DMF (50 мл) продували азотом. Добавляли Pd(PPh₃)₄ (0,66 г, 0,57 ммоль), смесь продували азотом, затем нагревали до 80°C в атмосфере азота в течение 3 ч. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и водой и органическую фракцию высушивали и выпаривали. Методом колоночной хроматографии смесью гексаны:DCM в соотношении 3:1 элюировали примеси, затем элюирование смесью гексаны:DCM в соотношении 1:1, затем DCM позволяло получить соединение 171 (6,95 г, 67%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,71 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,68 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,58-7,62 (m, 2H), 7,50-7,54 (m, 2H), 7,20 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 7,13 (dd, J = 7,4, 0,6 Гц, 1H), 6,79 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,10 (s, 3H). Обнаружено: [M+H]=368,8.

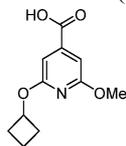
Метил 2-циклобутокси-6-метоксиизоникотинат (172)



(172)

Раствор соединения 139 (3,00 г, 16,4 ммоль) в DMF (50 мл, безводный) обрабатывали K₂CO₃ (4,52 г, 32,7 ммоль) и затем бромциклобутаном (2,00 мл, 25,0 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 48 ч, разделяли между EtOAc и водой, и водный слой экстрагировали EtOAc. Органические фракции промывали водой, высушивали и выпаривали. Методом колоночной хроматографии (DCM) получали соединение 172 (2,21 г, 57%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 6,84 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 6,79 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 5,08 (pd, J = 7,4, 0,8 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,42-2,52 (m, 2H), 2,12-2,24 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 1H), 1,62-1,75 (m, 1H). Обнаружено: [M+H]=238,2.

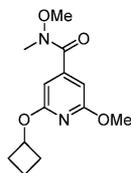
2-Циклобутокси-6-метоксиизоникотиновая кислота (173)



(173)

Раствор LiOH (0,71 г, 29,6 ммоль) в воде (20 мл) добавляли к раствору соединения 172 (2,20 г, 9,29 ммоль) в MeOH (20 мл) и THF (20 мл); раствор перемешивали при к.т. в течение 18 ч и затем выпаривали. Остаток растворяли в воде (80 мл) и подкисляли до pH 3 с помощью 2 M HCl. Осадок отфильтровывали и высушивали с получением соединения 173 (2,02 г, 97%). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 13,56 (bs, 1H), 6,74 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 6,67 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 5,07 (pd, J = 7,1, 0,7 Гц, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,37-2,46 (m, 2H), 2,14-2,22 (m, 2H), 1,74-1,83 (m, 1H), 1,59-1,72 (m, 1H). Обнаружено: [M+H]=224,2.

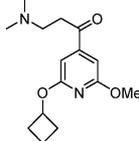
2-Циклобутокси-N,6-диметокси-N-метилизоникотинамид (174)



(174)

Оксалил хлорид (0,45 мл, 5,32 ммоль) добавляли к суспензии соединения 173 (1,00 г, 4,48 ммоль) в DCM (50 мл, безводный) и DMF (0,2 мл) при к.т.. Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч с получением бесцветного раствора, который охлаждали до 0°C. Последовательно добавляли N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорид (0,52 г, 5,33 ммоль) и пиридин (1,09 мл, 13,5 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч, затем разделяли между DCM и насыщ. водн. NaHCO₃. Методом колоночной хроматографии на оксиде алюминия с DCM получали соединение 174 (1,01 г, 85%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 6,46 (s, 1H), 6,40 (d, J = 0,6 Гц, 1H), 5,08 (pd, J = 7,4, 0,9 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,58 (bs, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,41-2,51 (m, 2H), 2,12-2,23 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 1H), 1,62-1,74 (m, 1H). Обнаружено: [M+H]=267,2.

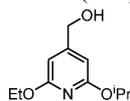
1-(2-Циклобутокси-6-метоксипиридин-4-ил)-3-(диметиламино)пропан-1-он (175)



(175)

Винилмагния бромид (8,0 мл, 1 М, 8,0 ммоль) добавляли к раствору соединения 174 (1,02 г, 3,84 ммоль) в THF (50 мл, дист. Na) при 0°C, раствор коричневого цвета нагревали до к.т. в течение 1 ч, затем добавляли диметиламин в THF (8,0 мл, 2М, 16,0 ммоль) и воду (10 мл). Раствор перемешивали при к.т. в течение 1 ч, и затем разделяли между EtOAc и водой. Раствор высушивали и выпаривали, методом колоночной хроматографии (95:5 DCM:MeOH) получали соединение 175 (1,05 г, 97%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 6,73 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 6,68 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 5,10 (pd, J = 7,4, 1,1 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,05 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 2,72 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 2,42-2,50 (m, 2H), 2,27 (s, 6H), 2,13-2,23 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 1H), 1,62-1,74 (m, 1H). Обнаружено: [M+H]=279,2.

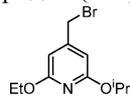
(2-Этокс-6-изопропоксипиридин-4-ил)метанол (176)



(176)

Триметилборат (3,03 мл, 26,7 ммоль) и затем боран-диметилсульфид (2,53 мл, 26,7 ммоль) добавляли к раствору соединения 156 (3,00 г, 13,3 ммоль) в THF (50 мл, дист. Na) при 0°C и полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Раствор охлаждали до 0°C и для того, чтобы погасить реакцию, осторожно добавляли метанол. С удалением растворителя получали твердое вещество, разделяли между EtOAc и водой, органическую фракцию высушивали и выпаривали. Методом колоночной хроматографии (3:1 гексаны:EtOAc) получали соединение 176 (2,72 г, 97%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 6,24 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,21 (sp, J = 6,2 Гц, 1H), 4,60 (d, J = 6,2 Гц, 2H), 4,30 (q, J = 7,0 Гц, 2H), 1,70 (t, J = 6,2 Гц, 1H), 1,38 (t, J = 7,0 Гц, 3H), 1,34 (d, J = 6,2 Гц, 6H). Обнаружено: [M+H]=212,2.

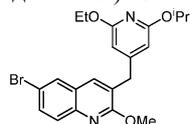
4-(Бромметил)-2-этокс-6-изопропоксипиридин (177)



(177)

Раствор соединения 176 (2,60 г, 12,3 ммоль) в DCM (50 мл, безводный) при 0°C последовательно обрабатывали триэтиламино (3,43 мл, 24,6 ммоль), затем мезил хлоридом (1,43 мл, 18,5 ммоль), смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем разделяли между DCM и водой. Органическую фракцию высушивали и выпаривали, и остаток растворяли в ацетоне (100 мл), добавляли LiBr (10,7 г, 123 ммоль) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч и затем выпаривали. Остаток разделяли между DCM и водой; органическую фракцию высушивали и выпаривали. Методом колоночной хроматографии (DCM) получали соединение 177 (3,04 г, 100%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 6,26 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,20 (sp, J = 6,2 Гц, 1H), 4,26-4,33 (m, 4H), 1,38 (t, J = 7,0 Гц, 3H), 1,34 (d, J = 6,2 Гц, 6H). Обнаружено: [M+H]=274,1

6-Бром-3-((2-этокс-6-изопропоксипиридин-4-ил)метил)-2-метоксихинолин (178)

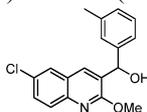


(178)

Смесь соединения 1 (11,6 ммоль), соединения 177 (3,18 г, 11,6 ммоль) и Cs₂CO₃ (7,56 г, 23,2 ммоль) в толуоле (66 мл) и DMF (33 мл) продували азотом. Добавляли Pd(PPh₃)₄ (0,27 г, 0,23 ммоль), смесь продували азотом, затем нагревали до 80°C в атмосфере азота в течение 3 ч. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и водой, и органическую фракцию высушивали и выпаривали. Методом колоночной хро-

матографии смесью гексаны:DCM в соотношении 3:1 элюировали примеси, затем элюирование DCM позволяло получить соединение 178 (3,42 г, 68%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,77 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,68 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,62 (dd, $J = 8,8, 2,2$ Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,20 (sp, $J = 6,2$ Гц, 1H), 4,28 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 1,36 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H), 1,32 (d, $J = 6,2$ Гц, 6H). Обнаружено: $[\text{M}+\text{H}] = 431,1$

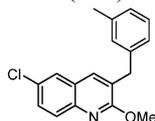
(6-Хлор-2-метоксихинолин-3-ил)(*m*-толил)метанол (179)



(179)

n-BuLi (12,4 мл, 2M в циклогексанах, 24,8 ммоль) добавляли к раствору 2,2,6,6-тетраметилпиперидина (4,18 мл, 24,8 ммоль) в THF (50 мл, дист. Na) при -40°C и раствор перемешивали в течение 5 мин, затем охлаждали до -78°C . Добавляли раствор соединения 164 (4,00 г, 20,7 ммоль) в THF (40 мл, дист. Na) и раствор перемешивали при -78°C в течение 1,5 ч, затем добавляли раствор *p*-толуилового альдегида (2,49 г, 20,7 ммоль) в THF (10 мл, дист. Na). Раствор перемешивали при -78°C в течение 3 ч затем добавляли уксусную кислоту (3,55 мл, 62,0 ммоль), смесь разделяли между EtOAc и водой и водную часть экстрагировали EtOAc, органические фракции объединяли и выпаривали. Методом колоночной хроматографии (3:1 гексаны:DCM до 2:1 гексаны:DCM до DCM и затем 95:5 DCM:EtOAc) получали соединение 179 (3,39 г, 55%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,88 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,69 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,53 (dd, $J = 8,9, 2,4$ Гц, 1H), 7,16-7,25 (m, 2H), 7,11 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 6,03 (d, $J = 3,8$ Гц, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,86 (d, $J = 4,3$ Гц, 1H), 2,34 (s, 3H). Обнаружено: $[\text{M}+\text{H}] = 314,1$.

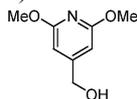
6-Хлор-2-метокси-3-(3-метилбензил)хинолин (180)



(180)

Раствор соединения 179 (3,36 г, 11,3 ммоль) в DCM (60 мл) обрабатывали трифторуксусной кислотой (8,4 мл, 113 ммоль) и затем триэтилсианом (14,5 мл, 89,9 ммоль). Раствор нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч, нейтрализовали насыщ. водн. NaHCO_3 и разделяли водой. Органическую фазу высушивали и выпаривали, методом колоночной хроматографии (3:1 гексаны:DCM) получали соединение 180 (2,27 г, 67%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,75 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,58 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,46-7,50 (m, 2H), 7,21 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,01-7,08 (m, 3H), 4,08 (s, 3H), 3,99 (s, 2H), 2,33 (s, 3H). Обнаружено: $[\text{M}+\text{H}] = 298,1$.

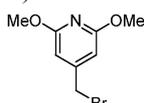
(2,6-Диметоксипиридин-4-ил)метанол (279)



(279)

Боран-диметилсульфид (4,60 мл, 48,5 ммоль) и триметилборат (5,58 мл, 49,1 ммоль) добавляли к раствору 2,6-диметоксиизоникотиновой кислоты (3,00 г, 16,4 ммоль) в THF (100 мл, дист. Na) при 0°C , затем раствор перемешивали при к.т. в течение 18 ч, охлаждали до 0°C , гасили MeOH и выпаривали. Остаток разделяли между EtOAc и водой и органическую фракцию высушивали и выпаривали. Методом колоночной хроматографии (2:1 гексаны:EtOAc) получали соединение 279 (2,72 г, 98%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,30 (s, 2H), 4,64 (d, $J = 5,8$ Гц, 2H), 3,91 (s, 6H), 1,75 (t, $J = 6,1$ Гц, 1H). Обнаружено: $[\text{M}+\text{H}] = 170,1$.

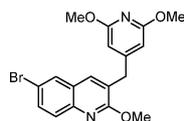
4-(Бромметил)-2,6-диметоксипиридин (280)



(280)

Раствор соединения 279 (1,57 г, 9,30 ммоль) в DCM (40 мл, безводный) при 0°C обрабатывали триэтиламинном (2,60 мл, 18,6 ммоль), затем мезил хлоридом (1,08 мл, 13,9 ммоль), смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем разделяли между DCM и водой. Органическую фракцию высушивали и выпаривали и остаток растворяли в ацетоне (50 мл). Добавляли LiBr (4,04 г, 46,5 ммоль) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч, затем выпаривали. Остаток разделяли между DCM и водой и органическую фракцию высушивали и выпаривали. Методом колоночной хроматографии (DCM) получали соединение 280 (1,96 г, 91%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,32 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,91 (s, 6H). Обнаружено: $[\text{M}+\text{H}] = 232,0$.

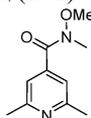
6-Бром-3-((2,6-диметоксипиридин-4-ил)метил)-2-метоксихинолин (281)



(281)

Смесь соединения 1 (2,20 г, 7,80 ммоль), соединения 280 (1,93 г, 8,30 ммоль), Cs_2CO_3 (5,10 г, 15,7 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,45 г, 0,39 ммоль) в DMF (10 мл) и толуола (20 мл) продували азотом, затем нагревали до 80°C в течение 4 ч в атмосфере азота. Смесь разделяли между EtOAc и водой и органическую фракцию высушивали и выпаривали. Методом колоночной хроматографии (3:1 гексан:DCM) элюировали неполярные примеси, элюирование DCM позволяло получить соединение 281 (1,95 г, 64%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,78 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,69 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,63 (dd, $J = 8,9, 2,2$ Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,17 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,92 (s, 2H), 3,89 (s, 6H). Обнаружено: $[\text{M}+\text{H}] = 389,1$.

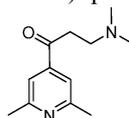
N-Метокси-N,2,6-триметилизоникотинамид (282)



(282)

Оксалил хлорид (1,46 мл, 17,3 ммоль) добавляли к суспензии 2,6-диметилизоникотиновой кислоты (2,38 г, 15,7 ммоль) в DCM (100 мл, безводный) и DMF (1,3 ммоль) при к.т. Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч с получением бесцветного раствора, который охлаждали до 0°C . Последовательно добавляли N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорид (1,46 мл, 17,3 ммоль) и пиридин (3,82 мл, 47,2 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч, затем разделяли между EtOAc и насыщ. водн. NaHCO_3 . Методом колоночной хроматографии смесью гексан:EtOAc в соотношении 1:1 получали соединение 282 в виде масла (1,50 г, 49%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,15 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 2,57 (s, 6H). Обнаружено: $[\text{M}+\text{H}] = 195,1$.

3-(Диметиламино)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)пропан-1-он (283)

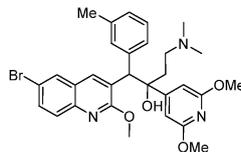


(283)

Раствор винилмагния бромида в THF (1 н., 22,0 мл, 22 ммоль) добавляли к раствору соединения 282 (1,43 г, 7,37 ммоль) в THF (100 мл, дист. Na) при 0°C , коричневый раствор нагревали до к.т. в течение 1 ч, затем добавляли диметиламин в THF (2 н., 22,0 мл, 44 ммоль) и воду (20 мл). Раствор перемешивали при к.т. в течение 1 ч, затем разделяли между EtOAc и водой. Раствор высушивали и выпаривали с получением соединения 283 в виде масла желтого цвета (1,54 г, 99%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,38 (s, 2H), 3,10 (t, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,74 (t, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,61 (s, 6H), 2,28 (s, 6H). Обнаружено: $[\text{M}+\text{H}] = 207,2$.

II. Получение типичных вариантов реализации изобретения.

Пример 1. 1-(6-Бром-2-метоксихинолин-3-ил)-2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(m-толил)бутан-2-ол (181)



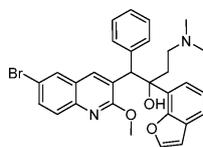
(181)

Общая методика связывания.

$n\text{-BuLi}$ (2,63 мл 2 н. раствора в циклогексане, 5,26 ммоль) добавляли при -30°C в атмосфере сухого азота к раствору сухого диизопропиламина (0,74 мл, 5,26 ммоль) в сухом THF (6 мл) и раствор перемешивали при указанной температуре в течение 10 мин, затем охлаждали до -78°C . По каплям добавляли раствор соединения 10 (1,50 г, 4,38 ммоль) в сухом THF (6 мл) и смесь перемешивали при -78°C в течение 90 мин с получением темно-бордового раствора. Добавляли раствор сухого соединения 6 (1,15 г, 4,82 ммоль) в сухом THF (7 мл) и реакционную смесь перемешивали при указанной температуре в течение 4 ч. Добавляли HOAc (0,90 мл) и реакционную смесь нагревали до к.т. Добавляли воду (100 мл) и реакционную смесь экстрагировали EtOAc (2х). Объединенный органический экстракт промывали насыщ. водн. раствором NaHCO_3 , и соевым раствором, затем высушивали (Na_2SO_4) и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии. Элюирование 0-10% MeOH/DCM позволяло получить передние фракции непрореагировавшего соединения 10, после чего получали продукт 181 в виде смеси диастереомеров в соотношении 1:1 (0,91 г, 36%). Обнаружено: $[\text{M}+\text{H}] = 580,1$.

Следующие соединения синтезировали с использованием общей методики связывания. Каждый соединенный продукт разделяли на четыре его оптических изомера с применением препаративной хиральной ВЭЖХ.

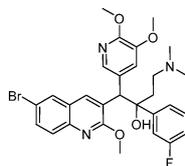
Пример 2. 2-(Бензофуран-7-ил)-1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-4-(диметиламино)-1-фенилбутан-2-ол (182)



(182)

Путем связывания 3-бензил-6-бром-2-метоксихинолина и соединения (114). Методом колоночной хроматографии неочищенного продукта с 0-5% MeOH:DCM получали передние фракции, а затем соединение 182. Обнаружено: $[M+H]=544,9$.

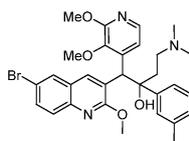
Пример 3. 1-(6-Бром-2-метоксихинолин-3-ил)-1-(5,6-диметоксипиридин-3-ил)-4-(диметиламино)-2-(3-фторфенил)бутан-2-ол (183)



(183)

Путем связывания соединения 117 и 3-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)пропан-1-она. Методом колоночной хроматографии неочищенного продукта с 0-5% MeOH:DCM получали передние фракции, а затем соединение 183. Обнаружено: $[M+H]=583,9$.

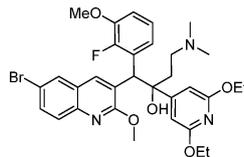
Пример 4. 1-(6-Бром-2-метоксихинолин-3-ил)-1-(2,3-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-2-(m-толил)бутан-2-ол (184)



(184)

Путем связывания соединения 120 и 3-(диметиламино)-1-(m-толил)пропан-1-она. Методом колоночной хроматографии неочищенного продукта с 0-5% MeOH:DCM получали передние фракции, а затем соединение 184. Обнаружено: $[M+H]=580,0$.

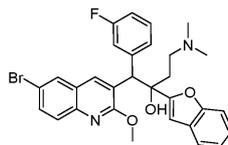
Пример 5. 1-(6-Бром-2-метоксихинолин-3-ил)-2-(2,6-диэтоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-фтор-3-метоксифенил)бутан-2-ол (185)



(185)

Путем связывания соединения 8 и соединения 4. Методом колоночной хроматографии неочищенного продукта 0-5% MeOH:DCM получали передние фракции, а затем соединение 185. Обнаружено: $[M+H]=642,1$.

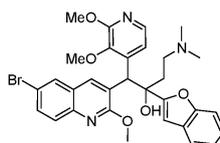
Пример 6. 2-(Бензофуран-2-ил)-1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-4-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)бутан-2-ол (186)



(186)

Путем связывания соединения 9 и соединения 122. Методом колоночной хроматографии неочищенного продукта 0-5% MeOH:DCM получали передние фракции, а затем соединение 186. Обнаружено: $[M+H]=562,9$.

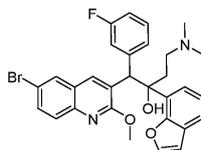
Пример 7. 2-(Бензофуран-2-ил)-1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-1-(2,3-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)бутан-2-ол (187)



(187)

Путем связывания соединения 120 и соединения 122. Методом колоночной хроматографии неочищенного продукта 0-5% MeOH:DCM получали передние фракции, а затем соединение 187. Обнаружено: $[M+H]=606,1$.

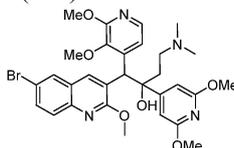
Пример 8. 2-(Бензофуран-7-ил)-1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-4-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)бутан-2-ол (188)



(188)

Путем связывания соединения 9 и соединения 114. Методом колоночной хроматографии неочищенного продукта 0-5% MeOH:DCM получали передние фракции, а затем соединение 188. Обнаружено: $[M+H]=562,9$.

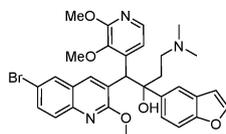
Пример 9. 1-(6-Бром-2-метоксихинолин-3-ил)-1-(2,3-диметоксипиридин-4-ил)-2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)бутан-2-ол (189)



(189)

Путем связывания соединения 120 и соединения 6. Методом колоночной хроматографии неочищенного продукта 0-5% MeOH:DCM получали передние фракции, а затем соединение 189. Обнаружено: $[M+H]=627,1$.

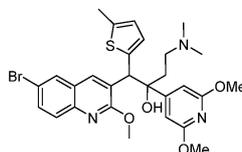
Пример 10. 2-(Бензофуран-5-ил)-1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-1-(2,3-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)бутан-2-ол (190)



(190)

Путем связывания соединения 120 и соединения 126. Методом колоночной хроматографии неочищенного продукта 0-5% MeOH:DCM получали передние фракции, а затем соединение 190. Обнаружено: $[M+H]=606,1$.

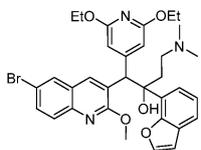
Пример 11. 1-(6-Бром-2-метоксихинолин-3-ил)-2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(5-метилтиофен-2-ил)бутан-2-ол (191)



(191)

Путем связывания соединения 16 и соединения 6. Методом колоночной хроматографии неочищенного продукта 0-5% MeOH:DCM получали передние фракции, а затем соединение 191. Обнаружено: $[M+H]=586,1$.

Пример 12. 2-(Бензофуран-7-ил)-1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-1-(2,6-диэтоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)бутан-2-ол (192)

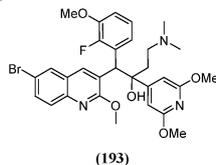


(192)

Путем связывания соединения 129 и соединения 114. Методом колоночной хроматографии неочи-

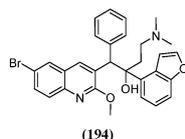
шенного продукта 0-5% MeOH:DCM получали передние фракции, а затем соединение 192. Обнаружено: $[M+H]=634,2$.

Пример 13. 1-(6-Бром-2-метоксихинолин-3-ил)-2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-фтор-3-метоксифенил)бутан-2-ол (193)



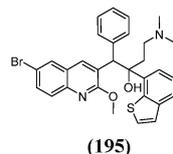
Путем связывания соединения 8 и соединения 6. Методом колоночной хроматографии неочищенного продукта 0-5% MeOH:DCM получали передние фракции, а затем соединение 193. Обнаружено: $[M+H]=614,0$.

Пример 14. 2-(Бензофуран-4-ил)-1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-4-(диметиламино)-1-фенилбутан-2-ол (194)



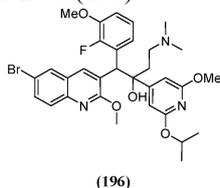
Путем связывания 3-бензил-6-бром-2-метоксихинолина и соединения 134. Методом колоночной хроматографии неочищенного продукта 0-5% MeOH:DCM получали передние фракции, а затем соединение 194. Обнаружено: $[M+H]=544,5$.

Пример 15. 2-(Бензо[b]тиофен-7-ил)-1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-4-(диметиламино)-1-фенилбутан-2-ол (195)



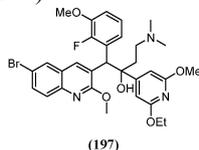
Путем связывания 3-бензил-6-бром-2-метоксихинолина и соединения 138. Методом колоночной хроматографии неочищенного продукта 0-5% MeOH:DCM получали передние фракции, а затем соединение 195. Обнаружено: $[M+H]=561,0$.

Пример 16. 1-(6-Бром-2-метоксихинолин-3-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-фтор-3-метоксифенил)-2-(2-изопропокси-6-метоксипиридин-4-ил)бутан-2-ол (196)



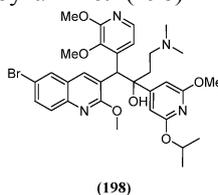
Путем связывания соединения 8 и соединения 143. Методом колоночной хроматографии неочищенного продукта 0-5% MeOH:DCM получали передние фракции, а затем соединение 196. Обнаружено: $[M+H]=642,1$.

Пример 17. 1-(6-Бром-2-метоксихинолин-3-ил)-4-(диметиламино)-2-(2-этокси-6-метоксипиридин-4-ил)-1-(2-фтор-3-метоксифенил)бутан-2-ол (197)



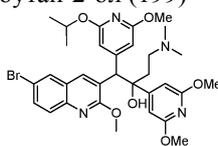
Путем связывания соединения 8 и соединения 147. Методом колоночной хроматографии неочищенного продукта 0-5% MeOH:DCM получали передние фракции, а затем соединение 197. Обнаружено: $[M+H]=627,7$.

Пример 18. 1-(6-Бром-2-метоксихинолин-3-ил)-1-(2,3-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-2-(2-изопропокси-6-метоксипиридин-4-ил)бутан-2-ол (198)



Путем связывания соединения 120 и соединения 143. Методом колоночной хроматографии неочищенного продукта 0-5% MeOH:DCM получали передние фракции, а затем соединение 198. Обнаружено: $[M+H]=655,1$.

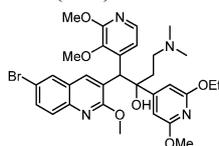
Пример 19. 1-(6-Бром-2-метоксихинолин-3-ил)-2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-изопропокси-6-метоксипиридин-4-ил)бутан-2-ол (199)



(199)

Путем связывания соединения 150 и соединения 6. Методом колоночной хроматографии неочищенного продукта 0-5% MeOH:DCM получали передние фракции, а затем соединение 199. Обнаружено: $[M+H]=655,0$.

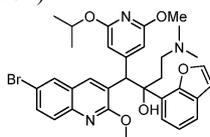
Пример 20. 1-(6-Бром-2-метоксихинолин-3-ил)-1-(2,3-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-2-(2-этокси-6-метоксипиридин-4-ил)бутан-2-ол (200)



(200)

Путем связывания соединения 120 и соединения 147. Методом колоночной хроматографии неочищенного продукта 0-5% MeOH:DCM получали передние фракции, а затем соединение 200. Обнаружено: $[M+H]=641,2$.

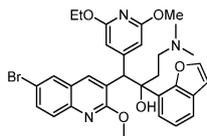
Пример 21. 2-(Бензофуран-7-ил)-1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-изопропокси-6-метоксипиридин-4-ил)бутан-2-ол (201)



(201)

Путем связывания соединения 150 и соединения 114. Методом колоночной хроматографии неочищенного продукта 0-5% MeOH:DCM получали передние фракции, а затем соединение 201. Обнаружено: $[M+H]=634,1$.

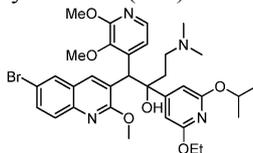
Пример 22. 2-(Бензофуран-7-ил)-1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-этокси-6-метоксипиридин-4-ил)бутан-2-ол (202)



(202)

Путем связывания соединения 153 и соединения 114. Методом колоночной хроматографии неочищенного продукта 0-5% MeOH:DCM получали передние фракции, а затем соединение 202. Обнаружено: $[M+H]=620,1$.

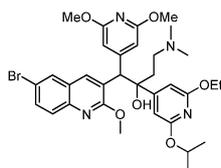
Пример 23. 1-(6-Бром-2-метоксихинолин-3-ил)-1-(2,3-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-2-(2-этокси-6-изопропоксипиридин-4-ил)бутан-2-ол (203)



(203)

Путем связывания соединения 120 и соединения 158. Методом колоночной хроматографии неочищенного продукта 0-5% MeOH:DCM получали передние фракции, а затем соединение 203. Обнаружено: $[M+H]=669,0$.

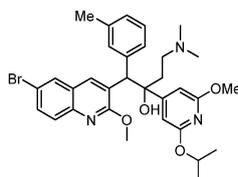
Пример 24. 1-(6-Бром-2-метоксихинолин-3-ил)-1-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-2-(2-этокси-6-изопропоксипиридин-4-ил)бутан-2-ол (204)



(204)

Путем связывания соединения 281 и соединения 158. Методом колоночной хроматографии неочищенного продукта 0-5% MeOH:DCM получали передние фракции, а затем соединение 204. Обнаружено: $[M+H]=669,0$.

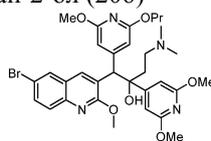
Пример 25. 1-(6-Бром-2-метоксихинолин-3-ил)-4-(диметиламино)-2-(2-изопропокси-6-метокси-пиридин-4-ил)-1-(*m*-толил)бутан-2-ол (205)



(205)

Путем связывания соединения 10 и соединения 143. Методом колоночной хроматографии неочищенного продукта 0-5% MeOH:DCM получали передние фракции, а затем соединение 205. Обнаружено: $[M+H]=607,7$.

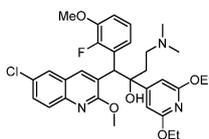
Пример 26. 1-(6-Бром-2-метоксихинолин-3-ил)-2-(2,6-диметокси-пиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-метокси-6-пропокси-пиридин-4-ил)бутан-2-ол (206)



(206)

Путем связывания соединения 163 и соединения 6. Методом колоночной хроматографии неочищенного продукта 0-5% MeOH:DCM получали передние фракции, а затем соединение 206. Обнаружено: $[M+H]=654,7$.

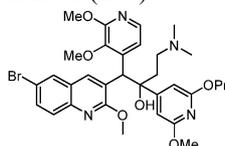
Пример 27. 1-(6-Хлор-2-метоксихинолин-3-ил)-2-(2,6-диэтоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-фтор-3-метоксифенил)бутан-2-ол (207)



(207)

Путем связывания соединения 166 и соединения 4. Методом колоночной хроматографии неочищенного продукта 0-3% MeOH:DCM получали передние фракции, а затем соединение 207. Обнаружено: $[M+H]=597,8$.

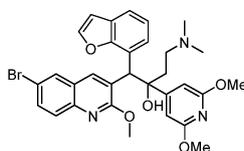
Пример 28. 1-(6-Бром-2-метоксихинолин-3-ил)-1-(2,3-диметокси-пиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-2-(2-метокси-6-пропокси-пиридин-4-ил)бутан-2-ол (208)



(208)

Путем связывания соединения 120 и соединения 168. Методом колоночной хроматографии неочищенного продукта 0-5% MeOH:DCM получали передние фракции, а затем соединение 208. Обнаружено: $[M+H]=654,7$.

Пример 29. 1-(Бензофуран-7-ил)-1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-2-(2,6-диметокси-пиридин-4-ил)-4-(диметиламино)бутан-2-ол (209)

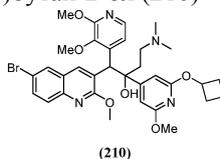


(209)

Путем связывания соединения 171 и соединения 6. Методом колоночной хроматографии неочи-

шенного продукта 0-5% MeOH:DCM получали передние фракции, а затем соединение 209. Обнаружено: $[M+H]=605,7$.

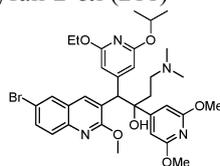
Пример 30. 1-(6-Бром-2-метоксихинолин-3-ил)-2-(2-циклобутокси-6-метоксипиридин-4-ил)-1-(2,3-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)бутан-2-ол (210)



(210)

Путем связывания соединения 120 и соединения 175. Методом колоночной хроматографии неочищенного продукта 0-5% MeOH:DCM получали передние фракции, а затем соединение 210. Обнаружено: $[M+H]=666,7$.

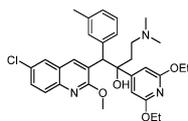
Пример 31. 1-(6-Бром-2-метоксихинолин-3-ил)-2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-этокси-6-изопропоксипиридин-4-ил)бутан-2-ол (211)



(211)

Путем связывания соединения 178 и соединения 6. Методом колоночной хроматографии неочищенного продукта 0-5% MeOH:DCM получали передние фракции, а затем соединение 211. Обнаружено: $[M+H]=669,0$.

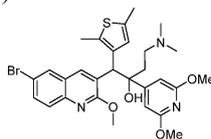
Пример 32. 1-(6-Хлор-2-метоксихинолин-3-ил)-2-(2,6-диэтоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(m-толил)бутан-2-ол (212)



(212)

Путем связывания соединения 180 и соединения 4. Методом колоночной хроматографии неочищенного продукта 0-3% MeOH:DCM получали передние фракции, а затем соединение 212. Обнаружено: $[M+H]=564,0$.

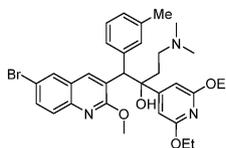
Пример 33. 1-(6-Бром-2-метоксихинолин-3-ил)-2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(2,5-диметилтиофен-3-ил)бутан-2-ол (213)



(213)

Путем связывания соединения 14 и соединения 6. Методом колоночной хроматографии смесью EtOAc:гексаны (1:3) элюировали непрореагировавшее соединение 14, тогда как смесь гексаны:EtOAc (1:1) позволяла получить 213. Обнаружено: $[M+H]=600,1$.

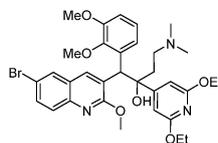
Пример 34. 1-(6-Бром-2-метоксихинолин-3-ил)-2-(2,6-диэтоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(m-толил)бутан-2-ол (214)



(214)

Путем связывания соединения 10 и соединения 4. Методом колоночной хроматографии смесью EtOAc:гексаны (1:9) получали передние фракции, затем элюированием смесью EtOAc:гексаны (1:4) получали соединение 214. Обнаружено: $[M+H]=608,2$.

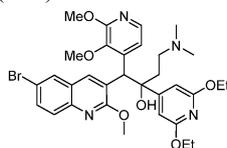
Пример 35. 1-(6-Бром-2-метоксихинолин-3-ил)-2-(2,6-диэтоксипиридин-4-ил)-1-(2,3-диметоксифенил)-4-(диметиламино)бутан-2-ол (215)



(215)

Путем связывания соединения 11 и соединения 4. Методом колоночной хроматографии смесью EtOAc:гексаны (1:9) получали передние фракции, затем элюированием смесью EtOAc:гексаны (1:1) получали соединение 215. Обнаружено: $[M+H]=654,1$.

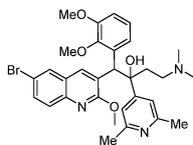
Пример 36. 1-(6-Бром-2-метоксихинолин-3-ил)-2-(2,6-диэтоксипиридин-4-ил)-1-(2,3-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)бутан-2-ол (216)



(216)

Путем связывания соединения 120 и соединения 4. Методом колоночной хроматографии смесью EtOAc:гексаны (1:4), затем EtOAc получали передние фракции, а затем соединении 216. Обнаружено: $[M+H]=655,1$.

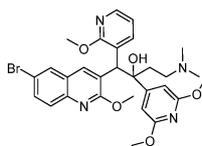
Пример 37. 1-(6-Бром-2-метоксихинолин-3-ил)-1-(2,3-диметоксифенил)-4-(диметиламино)-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)бутан-2-ол (217)



(217)

Путем связывания соединения 11 и соединения 283. Методом колоночной хроматографии смесью MeOH:DCM (0-8%) получали передние фракции, затем соединении 217. Обнаружено: $[M+H]=594,1$.

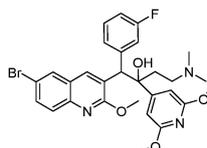
Пример 38. 1-(6-Бром-2-метоксихинолин-3-ил)-2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-метоксипиридин-3-ил)бутан-2-ол (218)



(218)

Путем связывания соединения 17 и соединения 6. Методом колоночной хроматографии смесью EtOAc:гексаны (1:1), затем EtOAc получали передние фракции, а затем соединении 218. Обнаружено: $[M+H]=597,1$.

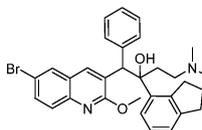
Пример 39. 1-(6-Бром-2-метоксихинолин-3-ил)-2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)бутан-2-ол (219)



(219)

Путем связывания соединения 9 и соединения 6. Методом колоночной хроматографии смесью EtOAc:гексаны (1:1), затем EtOAc получали соединении 219. Обнаружено: $[M+H]=584,1$.

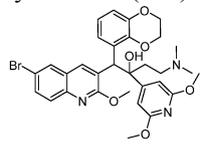
Пример 40. 1-(6-Бром-2-метоксихинолин-3-ил)-2-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-4-(диметиламин-1-фенил)бутан-2-ол (220)



(220)

Путем связывания 3-бензил-6-бром-2-метоксихинолина и соединения 19. Методом колоночной хроматографии смесью EtOAc:гексаны (1:1) получали передние фракции, затем соединении 220. Обнаружено: $[M+H]=545,3$.

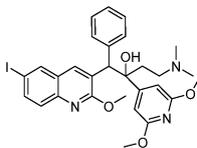
Пример 41. 1-(6-Бром-2-метоксихинолин-3-ил)-1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)-2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)бутан-2-ол (221)



(221)

Путем связывания соединения 22 и соединения 6. Методом колоночной хроматографии смесью EtOAc:гексаны (1:1) получали передние фракции, затем соединение 221. Обнаружено: $[M+H]=624,1$.

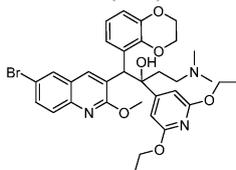
Пример 42. 2-(2,6-Диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(6-йод-2-метоксихинолин-3-ил)-1-фенилбутан-2-ол (222)



(222)

Путем связывания соединения 23 и соединения 6. Методом колоночной хроматографии смесью EtOAc:гексаны (3:7) получали передние фракции, затем соединение 222. Обнаружено: $[M+H]=614,1$.

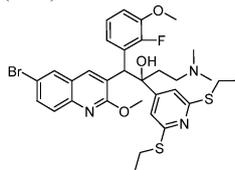
Пример 43. 1-(6-Бром-2-метоксихинолин-3-ил)-2-(2,6-диэтоксипиридин-4-ил)-1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)-4-(диметиламино)бутан-2-ол (223)



(223)

Путем связывания соединения 22 и соединения 4. Методом колоночной хроматографии смесью EtOAc:гексаны (1:1), затем EtOAc получали соединение 223. Обнаружено: $[M+H]=652,2$.

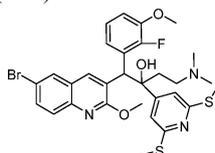
Пример 44. 2-(2,6-бис(Этилтио)пиридин-4-ил)-1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-фтор-3-метоксифенил)бутан-2-ол (224)



(224)

Путем связывания соединения 8 и соединения 26. Методом колоночной хроматографии смесью EtOAc:гексаны (1:1), затем EtOAc получали соединение 224. Обнаружено: $[M+H]=674,1$.

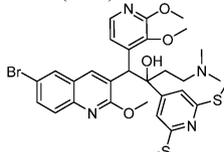
Пример 45. 2-(2,6-бис(Метилтио)придин-4-ил)-1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-фтор-3-метоксифенил)бутан-2-ол (225)



(225)

Путем связывания соединения 8 и соединения 29. Методом колоночной хроматографии смесью EtOAc:гексаны (1:1), затем EtOAc получали передние фракции, а затем соединение 225. Обнаружено: $[M+H]=646,0$.

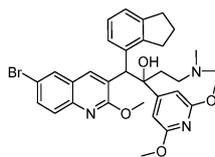
Пример 46. 2-(2,6-бис(Метилтио)пиридин-4-ил)-1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-1-(2,3-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)бутан-2-ол (226)



(226)

Путем связывания соединения 120 и соединения 29. Методом колоночной хроматографии смесью EtOAc:гексаны (1:1), затем EtOAc получали передние фракции, а затем соединение 226. Обнаружено: $[M+H]=659,1$.

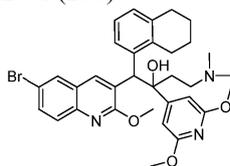
Пример 47. 1-(6-Бром-2-метоксихинолин-3-ил)-2-(2,6-диэтоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-фтор-3-метилфенил)бутан-2-ол (227)



(232)

Путем связывания соединения 43 и соединения 6. Методом колоночной хроматографии смесью EtOAc:гексаны (1:1) получали передние фракции, затем соединение 232. Обнаружено: $[M+H]=605,7$.

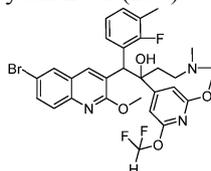
Пример 53. 1-(6-Бром-2-метоксихинолин-3-ил)-2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(5,6,7,8-тетрагидронафтаден-1-ил)бутан-2-ол (233)



(233)

Путем связывания соединения 46 и соединения 6. Методом колоночной хроматографии смесью EtOAc:гексаны (1:4) получали передние фракции, затем соединение 233. Обнаружено: $[M+H]=619,7$.

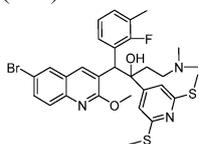
Пример 54. 1-(6-Бром-2-метоксихинолин-3-ил)-2-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-фтор-3-метилфенил)бутан-2-ол (234)



(234)

Путем связывания соединения 30 и соединения 37. Методом колоночной хроматографии смесью EtOAc:гексаны (1:4) получали передние фракции, затем соединение 234. Обнаружено: $[M+H]=633,7$.

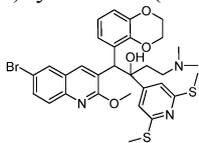
Пример 55. 2-(2,6-бис(Метилтио)пиридин-4-ил)-1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-фтор-3-метилфенил)бутан-2-ол (235)



(235)

Путем связывания соединения 30 и соединения 29. Методом колоночной хроматографии смесью EtOAc:гексаны (1:4) получали передние фракции, затем соединение 235. Обнаружено: $[M+H]=629,6$.

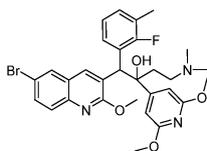
Пример 56. 2-(2,6-бис(Метилтио)пиридин-4-ил)-1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)-4-(диметиламино)бутан-2-ол (236)



(236)

Путем связывания соединения 22 и соединения 29. Методом колоночной хроматографии смесью EtOAc:гексаны (1:1), затем EtOAc получали передние фракции, а затем соединение 236. Обнаружено: $[M+H]=656,0$.

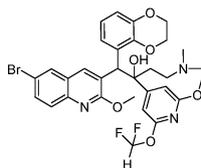
Пример 57. 1-(6-Бром-2-метоксихинолин-3-ил)-2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-фтор-3-метилфенил)бутан-2-ол (237)



(237)

Путем связывания соединения 30 и соединения 6. Методом колоночной хроматографии смесью EtOAc:гексаны (1:1) получали передние фракции, затем соединение 237. Обнаружено: $[M+H]=598,0$.

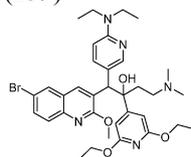
Пример 58. 1-(6-Бром-2-метоксихинолин-3-ил)-2-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-4-ил)-1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)-4-(диметиламино)бутан-2-ол (238)



(238)

Путем связывания соединения 22 и соединения 37. Методом колоночной хроматографии смесью EtOAc:гексаны (1:1), затем EtOAc получали соединение 238. Обнаружено: $[M+H]=659,9$.

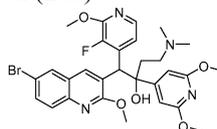
Пример 59. 1-(6-Бром-2-метоксихинолин-3-ил)-2-(2,6-диэтоксипиридин-4-ил)-1-(6-(диэтиламино)пиридин-3-ил)-4-(диметиламино)бутан-2-ол (239)



(239)

Путем связывания соединения 50 и соединения 4. Методом колоночной хроматографии неочищенного продукта с использованием смесей гексан/этил ацетат получали соединение 239. Обнаружено: $[M+H] = 666,1$.

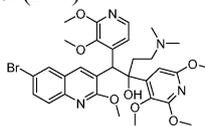
Пример 60. 1-(6-Бром-2-метоксихинолин-3-ил)-2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(3-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)бутан-2-ол (240)



(240)

Путем связывания соединения 55 и соединения 6. Методом колоночной хроматографии смесью гексан/EtOAc в соотношении 9:1 элюировали непрореагировавшее исходное соединение XX, затем методом хроматографии смесью гексан/EtOAc в соотношении 1:2 получали соединение 240. Обнаружено: $[M+H] = 614,9$.

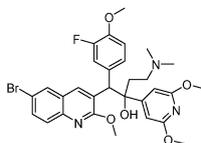
Пример 61. 1-(6-Бром-2-метоксихинолин-3-ил)-1-(2,3-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-2-(2,3,6-триметоксипиридин-4-ил)бутан-2-ол (241)



(241)

Путем связывания соединения 120 и соединения 63. Методом колоночной хроматографии смесью DCM/EtOAc в соотношении 1:1, а затем EtOAc элюировали соединение 241. Обнаружено: $[M+H] = 656,6$.

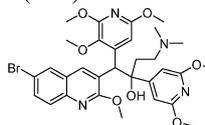
Пример 62. 1-(6-Бром-2-метоксихинолин-3-ил)-2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)бутан-2-ол (242)



(242)

Путем связывания соединения 66 и соединения 6. Методом колоночной хроматографии смесью hexane/EtOAc в соотношении 9:1 элюировали непрореагировавшее исходное соединение, затем элюированием смесью гексан/EtOAc в соотношении 1:1 получали соединение 242. Обнаружено: $[M+H] = 613,7$.

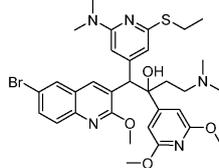
Пример 63. 1-(6-Бром-2-метоксихинолин-3-ил)-2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(2,3,6-триметоксипиридин-4-ил)бутан-2-ол (243)



(243)

Путем связывания соединения 72 и соединения 6. Методом колоночной хроматографии смесью гексан/EtOAc в соотношении 2:1 элюировали непрореагировавшее исходное соединение, затем методом хроматографии смесью гексан/EtOAc в соотношении 1:1 получали соединение 243. Обнаружено: $[M+H] = 656,7$.

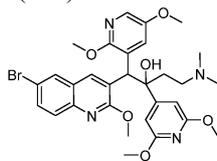
Пример 64. 1-(6-Бром-2-метоксихинолин-3-ил)-2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-(диметиламино)-6-(этилтио)пиридин-4-ил)бутан-2-ол (244)



(244)

Путем связывания соединения 76 и соединения 6. Методом колоночной хроматографии неочищенного продукта с элюированием 10-50% EtOAc/гексан получали соединение 244. Обнаружено: [M+H] = 669,7.

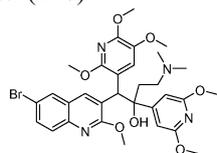
Пример 65. 1-(6-Бром-2-метоксихинолин-3-ил)-1-(2,5-диметоксипиридин-3-ил)-2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)бутан-2-ол (245)



(245)

Путем связывания соединения 80 и соединения 6. Методом колоночной хроматографии смесью гексан/EtOAc в соотношении 1:1 элюировали непрореагировавшее исходное соединение, затем методом хроматографии смесью гексан/EtOAc в соотношении 1:3, затем EtOAc/MeOH в соотношении 19:1 элюировали соединение 245. Обнаружено: [M+H] = 627,0

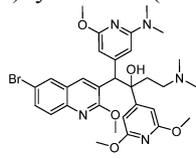
Пример 66. 1-(6-Бром-2-метоксихинолин-3-ил)-2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(2,5,6-триметоксипиридин-3-ил)бутан-2-ол (246)



(246)

Путем связывания соединения 86 и соединения 6. Методом колоночной хроматографии смесью гексан/EtOAc в соотношении 2:1 элюировали непрореагировавшее исходное соединение, затем методом хроматографии смесью гексан/EtOAc в соотношении 1:1 получали соединение 246. Обнаружено: [M+H] = 656,7.

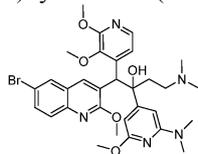
Пример 67. 1-(6-Бром-2-метоксихинолин-3-ил)-2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-(диметиламино)-6-метоксипиридин-4-ил)бутан-2-ол (247)



(247)

Путем связывания соединения 90 и соединения 6. Методом колоночной хроматографии неочищенного продукта с элюированием DCM для удаления непрореагировавшего исходного соединения, а затем смесью гексан/EtOAc при растущей концентрации элюента, получали соединение 247. Обнаружено: [M+H] = 639,7.

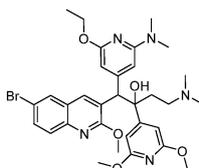
Пример 68. 1-(6-Бром-2-метоксихинолин-3-ил)-1-(2,3-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-2-(2-(диметиламино)-6-метоксипиридин-4-ил)бутан-2-ол (248)



(248)

Путем связывания соединения 120 и соединения 93. Повторяющаяся флэш-хроматография неочищенного продукта с элюированием DCM для удаления непрореагировавшего исходного соединения, а затем смесью гексан/EtOAc при растущей концентрации элюента, позволяла получить соединение 248. Обнаружено: [M+H] = 639,7.

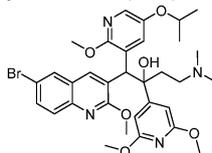
Пример 69. 1-(6-Бром-2-метоксихинолин-3-ил)-2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-(диметиламино)-6-этоксипиридин-4-ил)бутан-2-ол (249)



(249)

Путем связывания соединения 96 и соединения 6. Повторяющаяся флэш-хроматография неочищенного продукта с использованием смесей гексан/EtOAc при растущей концентрации элюента, позволяла получить соединение 249. Обнаружено: $[M+H]^+ = 653,7$.

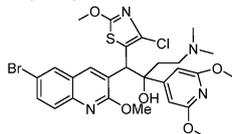
Пример 70. 1-(6-Бром-2-метоксихинолин-3-ил)-2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(5-изопропокси-2-метоксипиридин-3-ил)бутан-2-ол (250)



(250)

Путем связывания соединения 100 и соединения 6. Методом колоночной хроматографии неочищенного продукта с использованием 0-5% MeOH/DCM получали соединение 250. Обнаружено: $[M+H]^+ = 654,7$.

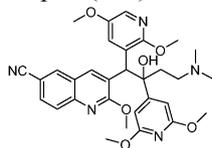
Пример 71. 1-(6-Бром-2-метоксихинолин-3-ил)-1-(4-хлор-2-метокситиазол-5-ил)-2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)бутан-2-ол (251)



(251)

Путем связывания соединения 107 и соединения 6. Методом колоночной хроматографии смесью гексан/EtOAc в соотношении 9:1 элюировали непрореагировавшее исходное соединение, затем методом хроматографии смесью гексан/EtOAc в соотношении 4:1, а затем гексан/EtOAc в соотношении 2:1 элюировали соединение 251. Обнаружено: $[M+H]^+ = 636,6$.

Пример 72. 3-(1-(2,5-Диметоксипиридин-3-ил)-2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-2-гидроксибутил)-2-метоксихинолин-6-карбонитрил (252)



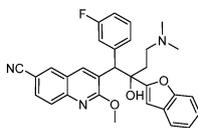
(252)

Общая методика цианирования.

Раствор соединения 245 (0,61 г, 0,969 ммоль) в DMF (6 мл, безводный) продували азотом и нагревали до 55°C в течение 10 мин. Затем добавляли три(о-толил)фосфин (0,044 г, 0,145 ммоль), цинковую пыль (0,006 г, 0,097 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (0,067 г, 0,073 ммоль), и реакционную смесь снова продували азотом и нагревали в течение еще 10 мин при 55°C. Затем добавляли цианид цинка (0,063 г, 0,533 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 65°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc трижды. Органический слой трижды промывали соевым раствором, высушивали и выпаривали. Методом колоночной хроматографии смесью гексан/EtOAc в соотношении 1:1 а затем гексан/EtOAc в соотношении 1:3 получали соединение 252 (0,41 г, 74%) в виде вспененного твердого вещества. Обнаружено: $[M+H]^+ = 573,8$.

Следующие соединения были получены с использованием Общей методики цианирования. Каждый связанный продукт разделяли на четыре его оптических изомера с использованием препаративной хиральной ВЭЖХ.

Пример 73. 3-(2-(Бензофуран-2-ил)-4-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)-2-гидроксибутил)-2-метоксихинолин-6-карбонитрил (253)



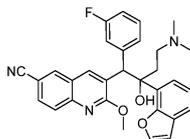
(253)

Путем цианирования соединения 186 с использованием общей методики цианирования. Неочищен-

ный продукт очищали методом колоночной хроматографии. Элюирование 0-6% MeOH:DCM позволяло получить соединение 253. Обнаружено: [M+H]=510,1.

Пример 74. 3-(2-(Бензофуран-7-ил)-4-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)-2-гидроксипропил)-2-метоксипиридин-6-карбонитрил (254)

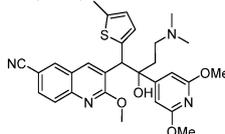
(254)



Путем цианирования соединения 188 с использованием общей методики цианирования.

Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии. Элюирование 0-6% MeOH:DCM позволяло получить соединение 254. Обнаружено: [M+H]=510,2.

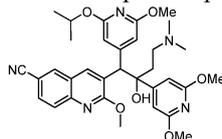
Пример 75. 3-(2-(2,6-Диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-2-гидрокси-1-(5-метилтиофен-2-ил)пропил)-2-метоксипиридин-6-карбонитрил (255)



(255)

Путем цианирования соединения 191 с использованием общей методики цианирования. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии. Элюирование 0-6% MeOH:DCM позволяло получить соединение 255. Обнаружено: [M+H]=533,2.

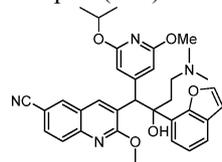
Пример 76. 3-(2-(2,6-Диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-2-гидрокси-1-(2-изопропокси-6-метоксипиридин-4-ил)пропил)-2-метоксипиридин-6-карбонитрил (256)



(256)

Путем цианирования соединения 199 с использованием общей методики цианирования. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии. Элюирование 0-6% MeOH:DCM позволяло получить соединение 256. Обнаружено: [M+H]=602,2.

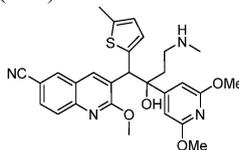
Пример 77. 3-(2-(Бензофуран-7-ил)-4-(диметиламино)-2-гидрокси-1-(2-изопропокси-6-метоксипиридин-4-ил)пропил)-2-метоксипиридин-6-карбонитрил (257)



(257)

Путем цианирования соединения 201 с использованием общей методики цианирования. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии. Элюирование 0-6% MeOH:DCM позволяло получить соединение 257. Обнаружено: [M+H]=581,0.

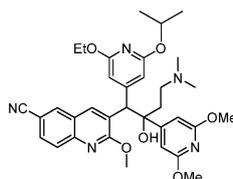
Пример 78. 3-(2-(2,6-Диметоксипиридин-4-ил)-2-гидрокси-4-(метиламино)-1-(5-метилтиофен-2-ил)пропил)-2-метоксипиридин-6-карбонитрил (258)



(258)

Путем цианирования соединения 111 с использованием общей методики цианирования. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии. Элюирование 0-10% MeOH:DCM позволяло получить соединение 258. Обнаружено: [M+H]=518,7.

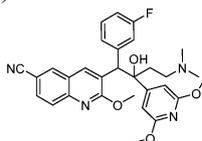
Пример 79. 3-(2-(2,6-Диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-этокси-6-изопропоксипиридин-4-ил)-2-гидроксипропил)-2-метоксипиридин-6-карбонитрил (259)



(259)

Путем цианирования соединения 211 с использованием общей методики цианирования. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии. Элюирование 0-5% MeOH:DCM позволяло получить соединение 259. Обнаружено: $[M+H]=615,8$.

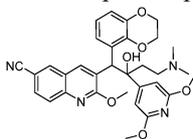
Пример 80. 3-(2-(2,6-Диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)-2-гидроксибутил)-2-метоксихинолин-6-карбонитрил (260)



(260)

Путем цианирования соединения 219 с использованием общей методики цианирования. Методом колоночной хроматографии смесью EtOAc:гексаны (1:1) получали передние фракции, затем соединение 260. Обнаружено: $[M+H]=531,2$.

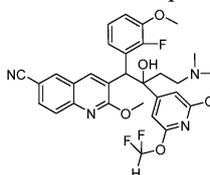
Пример 81. 3-(1-(2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)-2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-2-гидроксибутил)-2-метоксихинолин-6-карбонитрил (261)



(261)

Путем цианирования соединения 221 с использованием общей методики цианирования. Методом колоночной хроматографии смесью EtOAc:гексаны (1:1), затем EtOAc получали соединение 261. Обнаружено: $[M+H]=571,0$.

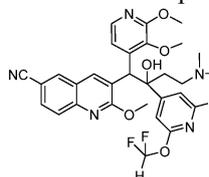
Пример 82. 3-(2-(2-(Дифторметокси)-6-метоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-фтор-3-метоксифенил)-2-гидроксибутил)-2-метоксихинолин-6-карбонитрил (262)



(262)

Путем цианирования соединения 229 с использованием общей методики цианирования. Методом колоночной хроматографии смесью EtOAc:гексаны (1:2), затем EtOAc получали передние фракции, а затем соединение 262. Обнаружено: $[M+H]=597,1$.

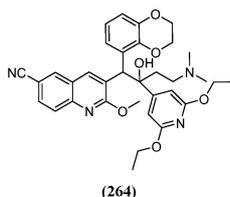
Пример 83. 3-(2-(2-(Дифторметокси)-6-метоксипиридин-4-ил)-1-(2,3-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-2-гидроксибутил)-2-метоксихинолин-6-карбонитрил (263)



(263)

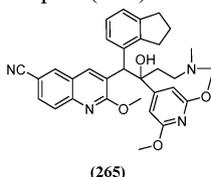
Путем цианирования соединения 231 с использованием общей методики цианирования. Методом колоночной хроматографии смесью EtOAc:гексаны (1:2), затем EtOAc получали передние фракции, а затем соединение 263. Обнаружено: $[M+H]=610,2$.

Пример 84. 3-(2-(2,6-Диэтоксипиридин-4-ил)-1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)-4-(диметиламино)-2-гидроксибутил)-2-метоксихинолин-6-карбонитрил (264)



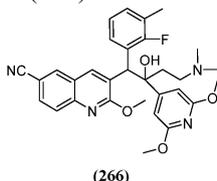
Путем цианирования соединения 223 с использованием общей методики цианирования. Методом колоночной хроматографии смесью EtOAc:гексаны (1:1) получали передние фракции, затем соединение 264. Обнаружено: $[M+H]=599,2$.

Пример 85. 3-(1-(2,3-Дигидро-1H-инден-4-ил)-2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-2-гидроксипропил)-2-метоксихинолин-6-карбонитрил (265)



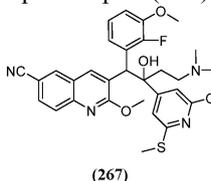
Путем цианирования соединения 232 с использованием общей методики цианирования. Методом колоночной хроматографии смесью EtOAc:гексаны (1:1) получали передние фракции, затем соединение 265. Обнаружено: $[M+H]=552,9$.

Пример 86. 3-(2-(2,6-Диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-фтор-3-метилфенил)-2-гидроксибутил)-2-метоксихинолин-6-карбонитрил (266)



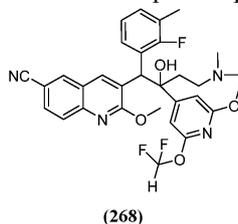
Путем цианирования соединения 237 с использованием общей методики цианирования. Методом колоночной хроматографии смесью EtOAc:гексаны (1:1) получали передние фракции, затем соединение 266. Обнаружено: $[M+H]=545,1$.

Пример 87. 3-(4-(Диметиламино)-1-(2-фтор-3-метоксифенил)-2-гидрокси-2-(2-метокси-6-(метилтио)пиридин-4-ил)бутил)-2-метоксихинолин-6-карбонитрил (267)



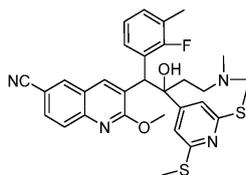
Путем цианирования соединения 228 с использованием общей методики цианирования. Методом колоночной хроматографии смесью EtOAc:гексаны (1:3) получали передние фракции, затем соединение 267. Обнаружено: $[M+H]=576,8$.

Пример 88. 3-(2-(2-(Дифторметокси)-6-метоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-фтор-3-метилфенил)-2-гидроксибутил)-2-метоксихинолин-6-карбонитрил (268)



Путем цианирования соединения 234 с использованием общей методики цианирования. Методом колоночной хроматографии смесью EtOAc:гексаны (2:1) получали передние фракции, затем соединение 268. Обнаружено: $[M+H]=580,8$.

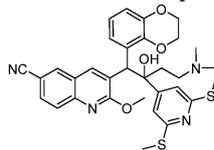
Пример 89. 3-(2-(2,6-бис(Метилтио)пиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-фтор-3-метилфенил)-2-гидроксибутил)-2-метоксихинолин-6-карбонитрил (269)



(269)

Путем цианирования соединения 235 с использованием общей методики цианирования. Методом колоночной хроматографии смесью EtOAc:гексаны (2:1) получали передние фракции, затем соединение 269. Обнаружено: $[M+H]=576,7$.

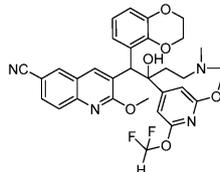
Пример 90. 3-(2-(2,6-бис(Метилтио)пиридин-4-ил)-1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)-4-(диметиламино)-2-гидроксibuтил)-2-метоксихинолин-6-карбонитрил (270)



(270)

Путем цианирования соединения 236 с использованием общей методики цианирования. Методом колоночной хроматографии смесью EtOAc:гексаны (1:1), затем EtOAc получали соединение 270. Обнаружено: $[M+H]=602,7$.

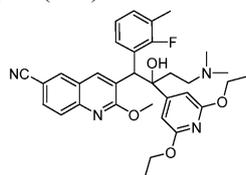
Пример 91. 3-(2-(2-(Дифторметокси)-6-метоксипиридин-4-ил)-1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)-4-(диметиламино)-2-гидроксibuтил)-2-метоксихинолин-6-карбонитрил (271)



(271)

Путем цианирования соединения 238 с использованием общей методики цианирования. Методом колоночной хроматографии смесью EtOAc:гексаны (2:1), затем EtOAc получали передние фракции, а затем соединение 271. Обнаружено: $[M+H]=606,8$.

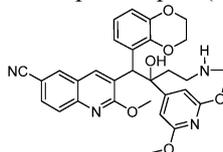
Пример 92. 3-(2-(2,6-Диэтоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-фтор-3-метилфенил)-2-гидроксibuтил)-2-метоксихинолин-6-карбонитрил (272)



(272)

Путем цианирования соединения 227 с использованием общей методики цианирования. Методом колоночной хроматографии смесью EtOAc:гексаны (1:1) получали передние фракции, затем соединение 272. Обнаружено: $[M+H]=573,1$.

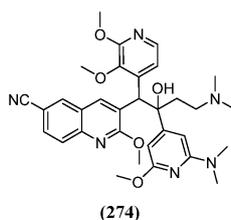
Пример 93. 3-(1-(2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)-2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-2-гидрокси-4-(метиламино)бутил)-2-метоксихинолин-6-карбонитрил (273)



(273)

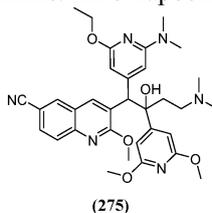
Путем цианирования соединения 109 с использованием общей методики цианирования. Методом колоночной хроматографии смесью EtOAc, затем EtOAc:MeOH (4:1) получали соединение 273. Обнаружено: $[M+H]=557,0$.

Пример 94. 3-(1-(2,3-Диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-2-(2-(диметиламино)-6-метоксипиридин-4-ил)-2-гидроксibuтил)-2-метоксихинолин-6-карбонитрил (274)



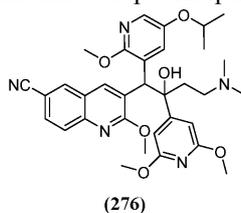
Путем цианирования соединения 248 с использованием общей методики цианирования за исключением того, что реакционную смесь нагревали при 45°C в течение ночи. Методом флэш-хроматографии неочищенного продукта с использованием смесей гексаны/EtOAc при растущей концентрации элюента, получали соединение 274 в виде пены ярко-желтого цвета. Обнаружено: $[M+H] = 586,8$.

Пример 95. 3-(2-(2,6-Диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-(диметиламино)-6-этоксипиридин-4-ил)-2-гидроксибутил)-2-метоксихинолин-6-карбонитрил (275)



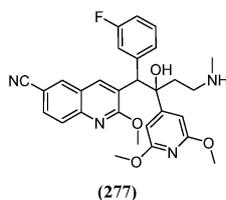
Путем цианирования соединения 249 с использованием общей методики цианирования за исключением того, что реакционную смесь нагревали при 55°C в течение ночи. Методом колоночной хроматографии неочищенного продукта с использованием смесей гексаны/EtOAc при растущей концентрации элюента, получали соединение 275. Обнаружено: $[M+H] = 600,8$.

Пример 96. 3-(2-(2,6-Диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-2-гидрокси-1-(5-изопропокси-2-метоксипиридин-3-ил)бутил)-2-метоксихинолин-6-карбонитрил (276)



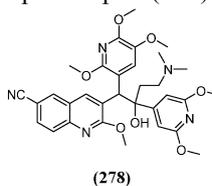
Путем цианирования соединения 250 с использованием общей методики цианирования за исключением того, что реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 2 ч. Методом колоночной хроматографии неочищенного продукта с использованием смесей гексаны /EtOAc при растущей концентрации элюента, получали соединение 276. Обнаружено: $[M+H] = 601,8$.

Пример 97. 3-(2-(2,6-Диметоксипиридин-4-ил)-1-(3-фторфенил)-2-гидрокси-4-(метиламино)бутил)-2-метоксихинолин-6-карбонитрил (277)



Путем цианирования соединения 102 с использованием общей методики цианирования за исключением того, что реакционную смесь нагревали при 40°C в течение ночи. Методом колоночной хроматографии неочищенного продукта с использованием смесей гексаны /EtOAc при растущей концентрации элюента, и в конце 5% MeOH в EtOAc получали соединение 277. Обнаружено: $[M+H] = 516,8$.

Пример 98. 3-(2-(2,6-Диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-2-гидрокси-1-(2,5,6-триметоксипиридин-3-ил)бутил)-2-метоксихинолин-6-карбонитрил (278)



Путем цианирования соединения 246 с использованием общей методики цианирования. Методом колоночной хроматографии неочищенного продукта с использованием смеси гексаны/EtOAc в соотношении 1:1 получали соединение 278. Обнаружено: $[M+H] = 603,8$.

Пример 99. Активность против репликации *M. tuberculosis* H₃₇Rv.

Оценивали минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) типичных соединений против *M. tuberculosis* H₃₇Rv (ATCC 27294) с помощью анализа на микропланшетах с применением реагента Alamar Blue (MABA), используя среду 7H12 (Collins, L., and S. G. Franzblau. 1997. Microplate alamar blue assay versus BACTEC 460 system for high-throughput screening of compounds against *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium*. *Antimicrob Agents Chemother* 41:1004-9). Культуры ингибировали в 200 мкл среды на 96-луночных планшетах в течение 7 дней при 37°C. Добавляли Alamar Blue и Tween 80 и продолжали инкубирование в течение 24 ч при 37°C. Флуоресценцию определяли при длинах волны возбуждения/излучения, составляющих 530/590 нм, соответственно. МИК определяли при минимальной концентрации, обеспечивающей снижение флуоресценции на 90% по отношению к контролям.

Данные МИК для типичных соединений согласно изобретению представлены в табл. 1.

Таблица 1

Пример	<i>M. tuberculosis</i> МИК (мкг/мл)	cLogP	MWt
1	<0,02	6,3	580,51
2	0,07	6,64	545,47
3	0,47	5,59	584,48
4	0,02	5,55	580,51
5	0,02	6,86	642,56
7	0,03	5,61	606,51
9	<0,02	4,77	627,53
10	0,03	5,61	606,51
11	<0,02	5,94	586,54
12	<0,01	7,41	634,56
13	<0,02	5,8	614,5
14	0,06	6,64	545,47
15	0,02	7,11	561,53
16	<0,02	6,64	642,56
17	<0,01	6,33	628,53
18	<0,01	5,61	655,58
19	<0,01	6,36	655,58
20	<0,02	5,3	641,56
21	<0,02	7,19	634,56

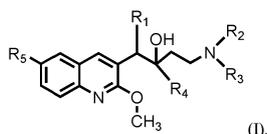
040011

22	<0,02	6,89	620,54
23	<0,02	6,13	669,61
24	<0,02	6,88	669,61
25	0,01	7,13	608,57
26	0,01	6,58	655,58
27	0,01	6,71	598,1
28	0,01	5,83	655,58
29	<0,004	6,36	606,51
30	<0,004	5,68	667,6
31	<0,01	6,88	669,61
32	0,02	7,2	564,11
33	<0,02	6,39	600,57
34	0,04	7,35	608,57
35	<0,02	6,11	654,59
36	<0,02	5,83	655,58
37	0,08	4,83	594,54
38	<0,02	4,72	597,5
39	<0,02	5,94	584,48
40	0,07	7,09	545,51
41	0,02	5,72	624,52
42	<0,02	6,06	613,49
43	0,07	6,78	652,58
44	<0,02	7,5	674,69
45	<0,02	6,4	646,63
46	<0,02	5,43	659,65
47	<0,02	7,49	626,56
48	<0,02	6,14	630,57
49	0,04	6,24	650,48
50	<0,01	6,18	659,66
51	<0,004	5,21	663,51
52	0,01	6,81	606,55
53	<0,004	7,37	620,58
54	0,01	6,88	634,48
55	<0,004	7,1	630,63
56	0,01	7,4	684,71
57	<0,01	6,44	598,5
58	<0,01	6,17	660,5
59	<0,02	7,13	666,65
60	<0,02	5,10	615,49
61	0,02	4,80	657,55
62	0,01	5,80	614,5
63	0,01	5,15	657,55

64	0,01	6,68	670,66
65	<0,02	5,12	627,53
66	<0,01	5,15	657,55
67	0,01	5,83	640,57
68	0,01	5,08	640,57
69	<0,004	6,36	654,59
70	<0,004	5,96	655,58
71	0,03	5,68	637,97
72	<0,01	3,76	573,64
73	0,08	5,42	509,57
74	0,04	5,42	509,57
75	0,19	4,59	532,65
76	<0,02	5	601,69
77	<0,02	5,84	580,67
78	0,09	4,01	518,63
79	0,01	5,53	615,72
80	0,03	4,58	530,39
81	0,02	4,36	570,64
82	<0,02	4,89	596,6
83	<0,02	3,86	609,62
84	0,03	5,42	598,69
85	0,02	5,45	552,66
86	<0,02	5,08	544,63
87	0,02	4,79	576,68
88	0,01	5,53	580,6
89	0,02	5,74	576,75
90	0,01	5,02	602,77
91	0,02	4,81	606,62
92	<0,02	6,14	572,67
93	0,01	3,78	556,62
94	0,06	3,73	586,68
95	0,03	5,01	600,71
96	<0,004	4,6	601,7
97	0,01	4	516,57
98	<0,01	3,79	603,67

Далее изобретение описано с помощью следующих пронумерованных абзацев:

1. Соединение формулы (I)



включая любые его стереохимически изомерные формы, где

R₁ представляет собой -фенил, необязательно моно- или бисзамещенный независимо нижшим алкилом, галогеном или алкокси, 5- или 6-членный гетероарил, необязательно моно-, би- или трисзамещенный независимо нижшим алкилом, галогеном, алкокси, -SCH₃, SCH₂CH₃, -N(CH₂CH₃)₂ или -N(CH₃)₂, бензофуранил, 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил, 2,3-дигидро-1H-инден-4-ил или 5,6,7,8-тетрагидронафта-

лен-1-ил;

R_2 и R_3 независимо друг от друга представляют собой водород или низший алкил;

R_4 представляет собой -фенил, необязательно моно- или бизамещенный независимо галогеном или низшим алкилом, 5- или 6-членный гетероарил, необязательно моно-, би- или тризамещенный независимо алкокси, -О-циклоалкилом, -S-низшим алкилом, дифторметокси или -N(CH₃)₂, бензофуранил, бензо[b]тиофенил или 2,3-дигидро-1H-инденил; и

R_5 представляет собой галоген или циано, или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение согласно абзацу 1, в котором R_1 представляет собой незамещенный фенил.

3. Соединение согласно абзацу 1, в котором R_1 представляет собой фенил моно-или бизамещенный независимо низшим алкилом, галогеном или алкокси.

4. Соединение согласно абзацу 1, в котором R_1 представляет собой незамещенный 5- или 6-членный гетероарил.

5. Соединение согласно абзацу 1, в котором R_1 представляет собой пиридинил.

6. Соединение согласно абзацу 1, в котором R_1 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, моно-, би- или тризамещенный независимо низшим алкилом, галогеном, алкокси, -SCH₃, -SCH₂CH₃, -N(CH₂CH₃)₂ или -N(CH₃)₂.

7. Соединение согласно абзацу 1, в котором R_1 представляет собой пиридинил, моно-, би- или тризамещенный независимо низшим алкилом, галогеном, алкокси, -SCH₃, -SCH₂CH₃, -N(CH₂CH₃)₂ или -N(CH₃)₂.

8. Соединение согласно абзацу 1, в котором R_1 представляет собой пиридинил, моно- или бизамещенный независимо низшим алкилом, галогеном, алкокси, -SCH₃, -SCH₂CH₃, -N(CH₂CH₃)₂ или -N(CH₃)₂.

9. Соединение согласно абзацу 1, в котором R_1 представляет собой бензофуранил, 2,3-дигидро-бензо[b][1,4]диоксин-5-ил, 2,3-дигидро-1H-инден-4-ил или 5,6,7,8-тетрагидро нафтален-1-ил.

10. Соединение согласно абзацу 1, в котором R_2 и R_3 независимо друг от друга представляют собой водород или метил.

11. Соединение согласно абзацу 1, в котором как R_2 , так и R_3 представляют собой метил.

12. Соединение согласно абзацу 1, в котором R_4 представляет собой незамещенный фенил.

13. Соединение согласно абзацу 1, в котором R_4 представляет собой фенил, моно-или бизамещенный независимо галогеном или низшим алкилом.

14. Соединение согласно абзацу 1, в котором R_4 представляет собой незамещенный 5- или 6-членный гетероарил.

15. Соединение согласно абзацу 1, в котором R_4 представляет собой пиридинил.

16. Соединение согласно абзацу 1, в котором R_4 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, моно-, би- или тризамещенный независимо алкокси, -О-циклоалкилом, -S-низшим алкилом, дифторметокси или -N(CH₃)₂.

17. Соединение согласно абзацу 1, в котором R_4 представляет собой пиридинил, моно-, би- или тризамещенный независимо алкокси, -О-циклоалкилом, -S-низшим алкилом, дифторметокси или -N(CH₃)₂.

18. Соединение согласно абзацу 1, в котором R_4 представляет собой пиридинил, моно- или бизамещенный независимо алкокси, -О-циклоалкилом, -S-низшим алкилом, дифторметокси или -N(CH₃)₂.

19. Соединение согласно абзацу 1, в котором R_4 представляет собой бензофуранил, бензо[b]тиофенил или 2,3-дигидро-1H-инденил.

20. Соединение согласно абзацу 1, в котором R_5 представляет собой галоген.

21. Соединение согласно абзацу 1, в котором R_5 представляет собой бром, хлор или йод.

22. Соединение согласно абзацу 1, в котором R_5 представляет собой бром.

23. Соединение согласно абзацу 1, в котором R_5 представляет собой циано.

24. Соединение согласно абзацу 1, причем указанное соединение представляет собой

1-(6-бром-2-метоксифинолин-3-ил)-2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(т-толил)бутан-2-ол;

2-(бензофуран-7-ил)-1-(6-бром-2-метоксифинолин-3-ил)-4-(диметиламино)-1-фенилбутан-2-ол;

1-(6-бром-2-метоксифинолин-3-ил)-1-(5,6-диметоксипиридин-3-ил)-4-(диметиламино)-2-(3-фторфенил)бутан-2-ол;

1-(6-бром-2-метоксифинолин-3-ил)-1-(2,3-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-2-(т-толил)бутан-2-ол;

1-(6-бром-2-метоксифинолин-3-ил)-2-(2,6-диэтоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-фтор-3-метоксифенил)бутан-2-ол;

2-(бензофуран-2-ил)-1-(6-бром-2-метоксифинолин-3-ил)-4-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)бутан-2-ол;

2-(бензофуран-2-ил)-1-(6-бром-2-метоксифинолин-3-ил)-1-(2,3-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)бутан-2-ол;

2-(бензофуран-7-ил)-1-(6-бром-2-метоксифинолин-3-ил)-4-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)бутан-2-ол;

- 3-(1-(2,5-диметоксипиридин-3-ил)-2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-2-гидроксibuтил)-2-метоксихинолин-6-карбонитрил;
- 3-(2-(бензофуран-2-ил)-4-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)-2-гидроксibuтил)-2-метоксихинолин-6-карбонитрил;
- 3-(2-(бензофуран-7-ил)-4-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)-2-гидроксibuтил)-2-метоксихинолин-6-карбонитрил;
- 3-(2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-2-гидрокси-1-(5-метилтиофен-2-ил)бутил)-2-метоксихинолин-6-карбонитрил;
- 3-(2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-2-гидрокси-1-(2-изопропокси-6-метоксипиридин-4-ил)бутил)-2-метоксихинолин-6-карбонитрил;
- 3-(2-(бензофуран-7-ил)-4-(диметиламино)-2-гидрокси-1-(2-изопропокси-6-метоксипиридин-4-ил)бутил)-2-метоксихинолин-6-карбонитрил;
- 3-(2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-2-гидрокси-4-(метиламино)-1-(5-метилтиофен-2-ил)бутил)-2-метоксихинолин-6-карбонитрил;
- 3-(2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-этокси-6-изопропоксипиридин-4-ил)-2-гидроксibuтил)-2-метоксихинолин-6-карбонитрил;
- 3-(2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)-2-гидроксibuтил)-2-метоксихинолин-6-карбонитрил;
- 3-(1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)-2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-2-гидроксibuтил)-2-метоксихинолин-6-карбонитрил;
- 3-(2-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-фтор-3-метоксифенил)-2-гидроксibuтил)-2-метоксихинолин-6-карбонитрил;
- 3-(2-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-4-ил)-1-(2,3-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметил-амино)-2-гидроксibuтил)-2-метоксихинолин-6-карбонитрил;
- 3-(2-(2,6-диэтоксипиридин-4-ил)-1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)-4-(диметиламино)-2-гидроксibuтил)-2-метоксихинолин-6-карбонитрил;
- 3-(1-(2,3-дигидро-1H-inden-4-ил)-2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-2-гидроксibuтил)-2-метоксихинолин-6-карбонитрил;
- 3-(2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-фтор-3-метилфенил)-2-гидроксibuтил)-2-метоксихинолин-6-карбонитрил;
- 3-(4-(диметиламино)-1-(2-фтор-3-метоксифенил)-2-гидрокси-2-(2-метокси-6-(метилтио)пиридин-4-ил)бутил)-2-метоксихинолин-6-карбонитрил;
- 3-(2-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-фтор-3-метилфенил)-2-гидроксibuтил)-2-метоксихинолин-6-карбонитрил;
- 3-(2-(2,6-бис(метилтио)пиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-фтор-3-метилфенил)-2-гидроксibuтил)-2-метоксихинолин-6-карбонитрил;
- 3-(2-(2-бис(метилтио)пиридин-4-ил)-1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)-4-(диметиламино)-2-гидроксibuтил)-2-метоксихинолин-6-карбонитрил;
- 3-(2-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-4-ил)-1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)-4-(диметиламино)-2-гидроксibuтил)-2-метоксихинолин-6-карбонитрил;
- 3-(2-(2,6-диэтоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-фтор-3-метилфенил)-2-гидроксibuтил)-2-метоксихинолин-6-карбонитрил;
- 3-(1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)-2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-2-гидрокси-4-(метиламино)бутил)-2-метоксихинолин-6-карбонитрил;
- 3-(1-(2,3-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-2-(2-(диметиламино)-6-метоксипиридин-4-ил)-2-гидроксibuтил)-2-метоксихинолин-6-карбонитрил;
- 3-(2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-(диметиламино)-6-этоксипиридин-4-ил)-2-гидроксibuтил)-2-метоксихинолин-6-карбонитрил;
- 3-(2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-2-гидрокси-1-(5-изопропокси-2-метоксипиридин-3-ил)бутил)-2-метоксихинолин-6-карбонитрил;
- 3-(2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-1-(3-фторфенил)-2-гидрокси-4-(метиламино)бутил)-2-метоксихинолин-6-карбонитрил; или
- 3-(2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-2-гидрокси-1-(2,5,6-триметоксипиридин-3-ил)бутил)-2-метоксихинолин-6-карбонитрил.

25. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения согласно абзацу 1 или его фармацевтически приемлемой соли, и фармацевтически приемлемый носитель.

26. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения согласно абзацу 24 или его фармацевтически приемлемой соли, и фармацевтически приемлемый носитель.

27. Способ лечения туберкулеза, включающий этап введения пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения согласно абзацу 1 или его фармацевтически прием-

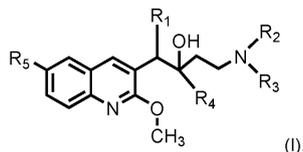
лемой соли и фармацевтически приемлемого носителя.

28. Способ лечения туберкулеза, включающий этап введения пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения согласно абзацу 24 или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого носителя.

* * * Следует понимать, что настоящее изобретение не ограничивается конкретными вариантами реализации, описанными выше, поскольку в конкретные варианты реализации могут быть внесены изменения, но они все еще будут подпадать под объем прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



или любые его стереохимически изомерные формы, где

R_1 представляет собой -5- или 6-членный гетероарил, необязательно моно-, би- или тризамещенный независимо C_{1-6} алкилом, галогеном, C_{1-10} алкокси, $-SCH_3$, $-SCH_2CH_3$, $-N(CH_2CH_3)_2$ или $-N(CH_3)_2$, бензофуранил, 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил, 2,3-дигидро-1H-инден-4-ил или 5,6,7,8-тетрагидро нафтален-1-ил;

R_2 и R_3 , независимо друг от друга представляют собой водород или C_{1-6} алкил;

R_4 представляет собой -5- или 6-членный гетероарил, моно-, би- или тризамещенный независимо C_{1-10} алкокси, -O- C_{3-8} циклоалкилом, -S- C_{1-6} алкилом, диформетокси или $-N(CH_3)_2$, бензофуранил, бензо[b]тиофенил или 2,3-дигидро-1H-инденил; и

R_5 представляет собой галоген или циано,

где гетероарил представляет собой гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O или S, или

1-(6-бром-2-метоксипиридин-3-ил)-2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(м-толил)бутан-2-ол;

2-(бензофуран-7-ил)-1-(6-бром-2-метоксипиридин-3-ил)-4-(диметиламино)-1-фенилбутан-2-ол;

1-(6-бром-2-метоксипиридин-3-ил)-2-(2,6-диэтоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-фтор-3-метоксифенил)бутан-2-ол;

2-(бензофуран-2-ил)-1-(6-бром-2-метоксипиридин-3-ил)-4-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)бутан-2-ол;

2-(бензофуран-7-ил)-1-(6-бром-2-метоксипиридин-3-ил)-4-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)бутан-2-ол;

1-(6-бром-2-метоксипиридин-3-ил)-2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-фтор-3-метоксифенил)бутан-2-ол;

2-(бензо[b]тиофен-7-ил)-1-(6-бром-2-метоксипиридин-3-ил)-4-(диметиламино)-1-фенилбутан-2-ол;

1-(6-бром-2-метоксипиридин-3-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-фтор-3-метоксифенил)-2-(2-изопропокси-6-метоксипиридин-4-ил)бутан-2-ол;

1-(6-бром-2-метоксипиридин-3-ил)-4-(диметиламино)-2-(2-этокси-6-метоксипиридин-4-ил)-1-(2-фтор-3-метоксифенил)бутан-2-ол;

1-(6-бром-2-метоксипиридин-3-ил)-4-(диметиламино)-2-(2-изопропокси-6-метоксипиридин-4-ил)-1-(м-толил)бутан-2-ол;

1-(6-хлор-2-метоксипиридин-3-ил)-2-(2,6-диэтоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-фтор-3-метоксифенил)бутан-2-ол;

1-(6-хлор-2-метоксипиридин-3-ил)-2-(2,6-диэтоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(м-толил)бутан-2-ол;

1-(6-бром-2-метоксипиридин-3-ил)-2-(2,6-диэтоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(м-толил)бутан-2-ол;

1-(6-бром-2-метоксипиридин-3-ил)-2-(2,6-диэтоксипиридин-4-ил)-1-(2,3-диметоксифенил)-4-(диметиламино)бутан-2-ол;

1-(6-бром-2-метоксипиридин-3-ил)-1-(2,3-диметоксифенил)-4-(диметиламино)-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)бутан-2-ол;

1-(6-бром-2-метоксипиридин-3-ил)-2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)бутан-2-ол;

1-(6-бром-2-метоксипиридин-3-ил)-2-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-4-(диметиламино)-1-фенилбутан-2-ол;

2-(2,6-бис(этилтио)пиридин-4-ил)-1-(6-бром-2-метоксипиридин-3-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-фтор-3-метоксифенил)бутан-2-ол;

- 2-(2,6-бис(метилтио)пиридин-4-ил)-1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-фтор-3-метоксифенил)бутан-2-ол;
- 1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-2-(2,6-диэтоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-фтор-3-метилфенил)бутан-2-ол;
- 1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-фтор-3-метоксифенил)-2-(2-метокси-6-(метилтио)пиридин-4-ил)бутан-2-ол;
- 1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-2-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-фтор-3-метоксифенил)бутан-2-ол;
- 1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-2-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-фтор-3-метилфенил)бутан-2-ол;
- 2-(2,6-бис(метилтио)пиридин-4-ил)-1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-фтор-3-метилфенил)бутан-2-ол;
- 1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-фтор-3-метилфенил)бутан-2-ол;
- 1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)бутан-2-ол;
- 3-(2-(бензофуран-2-ил)-4-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)-2-гидроксибутил)-2-метоксихинолин-6-карбонитрил;
- 3-(2-(бензофуран-7-ил)-4-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)-2-гидроксибутил)-2-метоксихинолин-6-карбонитрил;
- 3-(2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)-2-гидроксибутил)-2-метоксихинолин-6-карбонитрил;
- 3-(2-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-фтор-3-метоксифенил)-2-гидроксибутил)-2-метоксихинолин-6-карбонитрил;
- 3-(2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-фтор-3-метилфенил)-2-гидроксибутил)-2-метоксихинолин-6-карбонитрил;
- 3-(4-(диметиламино)-1-(2-фтор-3-метоксифенил)-2-гидрокси-2-(2-метокси-6-(метилтио)пиридин-4-ил)бутил)-2-метоксихинолин-6-карбонитрил;
- 3-(2-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-фтор-3-метилфенил)-2-гидроксибутил)-2-метоксихинолин-6-карбонитрил;
- 3-(2-(2,6-бис(метилтио)пиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-фтор-3-метилфенил)-2-гидроксибутил)-2-метоксихинолин-6-карбонитрил;
- 3-(2-(2,6-диэтоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-фтор-3-метилфенил)-2-гидроксибутил)-2-метоксихинолин-6-карбонитрил;
- 3-(2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-1-(3-фторфенил)-2-гидрокси-4-(метиламино)бутил)-2-метоксихинолин-6-карбонитрил;
- или его фармацевтически приемлемая соль.
2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R_1 представляет собой незамещенный 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O или S.
3. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R_1 представляет собой пиридинил.
4. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R_1 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O или S, моно-, би- или тризамещенный независимо C_{1-6} алкилом, галогеном, Смоалкокси, $-SCH_3$, $-SCH_2CH_3$, $-N(CH_2CH_3)_2$ или $-N(CH_3)_2$.
5. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R_1 представляет собой пиридинил, моно-, би- или тризамещенный независимо C_{1-6} алкилом, галогеном, C_{1-10} алкокси, $-SCH_3$, $-SCH_2CH_3$, $-N(CH_2CH_3)_2$ или $-N(CH_3)_2$.
6. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R_1 представляет собой пиридинил, моно- или бизамещенный независимо C_{1-6} алкилом, галогеном или C_{1-10} алкокси, $-SCH_3$, $-SCH_2CH_3$, $-N(CH_2CH_3)_2$ или $-N(CH_3)_2$.
7. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R_1 представляет собой бензофуранил, 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил, 2,3-дигидро-1H-инден-4-ил или 5,6,7,8-тетрагидро нафтаген-1-ил.
8. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R_2 и R_3 независимо друг от друга представляют собой водород или метил.
9. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R_2 и R_3 оба представляют собой метил.
10. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R_4 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O или S, моно-, би- или тризамещенный независимо C_{1-10} алкокси, $-O-C_{3-8}$ циклоалкилом, $-S-C_{1-6}$ алкилом, дифторметокси или $-N(CH_3)_2$.
11. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R_4 представляет собой пиридинил, моно-, би- или тризамещенный независимо C_{1-10} алкокси, $-O-C_{3-8}$ циклоалкилом, $-S-C_{1-6}$ алкилом, дифторметокси или $-N(CH_3)_2$.
12. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R_4 представляет собой пиридинил, моно- или бизамещенный независимо C_{1-10} алкокси, $-O-C_{3-8}$ циклоалкилом, $-S-C_{1-6}$ алкилом, дифторметокси или $-N(CH_3)_2$.

13. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R₄ представляет собой бензофуранил, бензо[b]тиофенил или 2,3-дигидро-1H-инденил.
14. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R₅ представляет собой галоген.
15. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R₅ представляет собой бром, хлор или йод.
16. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R₅ представляет собой бром.
17. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R₅ представляет собой циано.
18. Соединение, представляющее собой
- 1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-1-(5,6-диметоксипиридин-3-ил)-4-(диметиламино)-2-(3-фторфенил)бутан-2-ол;
- 1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-1-(2,3-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-2-(м-толил)бутан-2-ол;
- 2-(бензофуран-2-ил)-1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-1-(2,3-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)бутан-2-ол;
- 1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-1-(2,3-диметоксипиридин-4-ил)-2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)бутан-2-ол;
- 2-(бензофуран-5-ил)-1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-1-(2,3-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)бутан-2-ол;
- 1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(5-метилтиофен-2-ил)бутан-2-ол;
- 2-(бензофуран-7-ил)-1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-1-(2,6-диэтоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)бутан-2-ол;
- 2-(бензофуран-4-ил)-1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-4-(диметиламино)-1-фенилбутан-2-ол;
- 1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-1-(2,3-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-2-(2-изопропокси-6-метоксипиридин-4-ил)бутан-2-ол;
- 1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-изопропокси-6-метоксипиридин-4-ил)бутан-2-ол;
- 1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-1-(2,3-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-2-(2-этокси-6-метоксипиридин-4-ил)бутан-2-ол;
- 2-(бензофуран-7-ил)-1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-изопропокси-6-метоксипиридин-4-ил)бутан-2-ол;
- 2-(бензофуран-7-ил)-1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-этокси-6-метоксипиридин-4-ил)бутан-2-ол;
- 1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-1-(2,3-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-2-(2-этокси-6-изопропоксипиридин-4-ил)бутан-2-ол;
- 1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-1-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-2-(2-этокси-6-изопропоксипиридин-4-ил)бутан-2-ол;
- 1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-метокси-6-пропоксипиридин-4-ил)бутан-2-ол;
- 1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-1-(2,3-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-2-(2-метокси-6-пропоксипиридин-4-ил)бутан-2-ол;
- 1-(бензофуран-7-ил)-1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)бутан-2-ол;
- 1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-2-(2-циклобутокси-6-метоксипиридин-4-ил)-1-(2,3-диметокси-пиридин-4-ил)-4-(диметиламино)бутан-2-ол;
- 1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-этокси-6-изопропоксипиридин-4-ил)бутан-2-ол;
- 1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(2,5-диметилтиофен-3-ил)бутан-2-ол;
- 1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-2-(2,6-диэтоксипиридин-4-ил)-1-(2,3-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)бутан-2-ол;
- 1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-метокси-пиридин-3-ил)бутан-2-ол;
- 1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)-2-(2,6-диметокси-пиридин-4-ил)-4-(диметиламино)бутан-2-ол;
- 2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(6-йод-2-метоксихинолин-3-ил)-1-фенилбутан-2-ол;
- 1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-2-(2,6-диэтоксипиридин-4-ил)-1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]дио-ксин-5-ил)-4-(диметиламино)бутан-2-ол;
- 2-(2,6-бис(метилтио)пиридин-4-ил)-1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-1-(2,3-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)бутан-2-ол;
- 1-(2,6-бис(метилтио)пиридин-4-ил)-1-(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)бутан-2-ол;

3-(2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-1-(2-(диметиламино)-6-этоксипиридин-4-ил)-2-гидроксибутил)-2-метоксихинолин-6-карбонитрил;

3-(2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-2-гидрокси-1-(5-изопропокси-2-метоксипиридин-3-ил)бутил)-2-метоксихинолин-6-карбонитрил; или

3-(2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-4-(диметиламино)-2-гидрокси-1-(2,5,6-триметоксипиридин-3-ил)бутил)-2-метоксихинолин-6-карбонитрил;

или любые его стереохимически изомерные формы, или его фармацевтически приемлемая соль.

19. Фармацевтическая композиция для лечения туберкулеза, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

20. Фармацевтическая композиция для лечения туберкулеза, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по п.18 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

21. Способ лечения туберкулеза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого носителя.

22. Способ лечения туберкулеза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по п.18 или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого носителя.

