

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202290864 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.09.16(22) Дата подачи заявки
2020.09.21(51) Int. Cl. C07D 471/14 (2006.01)
C07D 471/22 (2006.01)
C07D 498/14 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) КОНДЕНСИРОВАННОЕ ПИРИДОНОВОЕ СОЕДИНЕНИЕ, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 201910892032.X; 201911129688.2;
201911157939.8; 202010054188.3;
202010102546.3; 202010230303.8;
202010306926.9; 202010367694.8;
202010967317.8(32) 2019.09.20; 2019.11.18; 2019.11.22;
2020.01.17; 2020.02.19; 2020.03.27;
2020.04.17; 2020.04.30; 2020.09.15

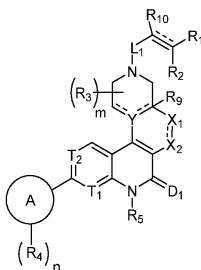
(33) CN

(86) PCT/CN2020/116510

(87) WO 2021/052499 2021.03.25

(71) Заявитель:
ШАНХАЙ ДЖЕМИНКА
ФАРМАСЬЮТИКАЛС КО., ЛТД;
ЦЗЯНСИ ДЖЕМИНКА ГРУП КО.,
ЛТД (CN)(72) Изобретатель:
Го Шучунь, Фань Цзюнь, Лю Ян, Бао
Фан, Пэн Цзяньбяо, Го Хайбин (CN)(74) Представитель:
Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф.,
Гизатуллина Е.М., Прищепный С.В.,
Парамонова К.В., Джермакян Р.В.,
Угрюмов В.М., Христофоров А.А.,
Костюшенкова М.Ю. (RU)

(57) В изобретении раскрыты конденсированное пиридоновое соединение, его способ получения и его применение. В частности, в настоящем изобретении раскрыты соединения формулы (I-B), его оптический изомер и его фармацевтически приемлемая соль, а также применение соединения в качестве ингибитора гена KRAS.



A1

202290864

202290864

A1

КОНДЕНСИРОВАННОЕ ПИРИДОНОВОЕ СОЕДИНЕНИЕ, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

Описание

[0001] По настоящему изобретению испрашиваются следующие приоритеты:

CN201910892032.X, дата подачи 20 сентября 2019 г.,

CN201911129688.2, дата подачи 18 ноября 2019 г.,

CN201911157939.8, дата подачи 22 ноября 2019 г.,

CN202010054188.3, дата подачи 17 января 2020 г.,

CN202010102546.3, дата подачи 19 февраля 2020 г.,

CN202010230303.8, дата подачи 27 марта 2020 г.,

CN202010306926.9, дата подачи 17 апреля 2020 г.,

CN202010367694.8, дата подачи 30 апреля 2020 г.,

CN202010967317.8, дата подачи 15 сентября 2020 г.

Область техники настоящего изобретения

[0002] Настоящее изобретение относится к соединению, представленному формулой (I-B), к его оптическому изомеру и к его фармацевтически приемлемой соли, а также к применению соединения в качестве ингибитора гена KRAS.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

[0003] Рак занимает первое место среди десяти основных причин смерти в КНР в течение 31 года, причем рак легких является одной из опухолей с самой высокой заболеваемостью, и при этом немелкоклеточный рак легких составляет более 80%; в то же время заболеваемость раком легких высока, и существуют мутации многочисленных типов. Чтобы обогатить портфель исследований и разработок компании и сосредоточиться на неудовлетворенных медицинских потребностях, в целях долгосрочного развития компании необходимо разработать инновационные препараты для лечения рака, что имеет важное экономическое и социальное значение.

[0004] Около 30% онкологических больных имеют мутации гена RAS. При исследовании генов рака более 20 лет назад ученые обнаружили, что ген RAS является ключевым геном рака, такого как рак легкого, колоректальный рак и рак поджелудочной железы.

[0005] В США оказалось, что три вида рака с самой высокой смертностью (рак поджелудочной железы, колоректальный рак и рак легкого) представляют собой три вида рака с наиболее распространенными мутациями гена RAS, что составляет, соответственно, 95%, 52% и 31% пациентов с указанными тремя видами рака. При раке поджелудочной железы, колоректальном раке и раке легкого мутация гена KRAS составляет абсолютное большинство, в то время как мутация гена NRAS чаще встречается при меланоме и остром миелоидном лейкозе, а мутация гена HRAS чаще встречается при раке мочевого пузыря и раке головы и шеи.

[0006] Частота мутаций гена KRAS в азиатской популяции составляет 10-15%, ген KRAS является одним из основных онкогенов, который может мутировать при многих видах рака. Мутантная опухоль KRAS является наиболее потенциальным целевым молекулярным подтипом немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), и частота ее мутаций составляет около 15-5% при немелкоклеточном раке легкого (NSCLC). В

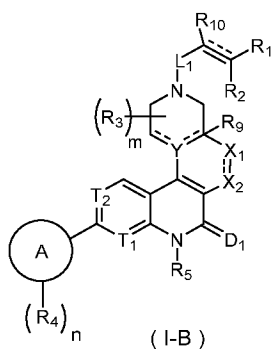
случаях NSCLC мутации гена KRAS в основном возникают в кодоне 12 и кодоне 13. Наиболее распространенная вариация кодона составляет примерно 39% мутантных NSCLC гена KRAS, который представляет собой мутацию KRAS-G12C.

[0007] При аденокарциноме легкого положительная вероятность гена KRAS составляет 1/5-1/4, что уступает только вероятности положительной мутации рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). Отсутствие таргетных ингибиторов очень затрудняет лечение пациентов с KRAS-положительным немелкоклеточным раком легкого как с точки зрения лечения, так и с точки зрения прогноза. В клиническом практическом руководстве Национальной онкологической сети США (NCCN) по немелкоклеточному раку легкого в 2013 году было четко указано, что перед лечением EGFR с применением ингибиторов тирозинкиназы (TKI) пациенты с раком легких должны быть исследованы на наличие гена KRAS, и решение о том, следует ли использовать таргетные препараты EGFR-TKI в качестве средства клинического лечения, должно быть принято на основании результатов исследований. Если ген KRAS мутирован, пациенту не рекомендуется молекулярно-таргетная терапия EGFR-TKI.

[0008] Согласно базе данных лекарственных средств Thomson Reuters Competitive Intelligence Drug Database (Cortellis For CI) в настоящее время количество разнообразных лекарственных средств, непосредственно связанных с генами/белками RAS, составляет 162 (данные получены 18 августа 2016 г.), среди которых присутствуют 18 низкомолекулярных лекарственных средств KRAS, в том числе 10 ингибиторов гуанозинтрифосфатазы KRAS, 4 ингибитора гена KRAS, 2 модулятора гуанозинтрифосфатазы KRAS и 2 модулятора гена KRAS; одно такое лекарственное средство в настоящее время находится на стадии клинических исследований. Кроме того, антрохинол, первый ингибитор KRAS, разработанный тайваньской компанией, вошел в фазу II клинических исследований Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), а разработанный компанией AstraZeneca селуметиниб, таргетный ингибитор нисходящего сигнального пути MEK гена KRAS, также проходит клинические испытания фазы II. Мутация KRAS представляет собой наиболее важный ген-возбудитель опухоли. Эта часть случаев мутаций составляет определенную долю при раке поджелудочной железы, раке легкого и раке прямой кишки. В настоящее время не существует специфического таргетного лекарственного средства, действующего на эту мишень. Таким образом, проект имеет большое значение для медицинских исследований и клинического применения, а также представляет собой огромную национальную медицинскую ценность. Молекулярный механизм разработки низкомолекулярного препарата KRAS-G12C в основном выяснен; молекулярная структура и фармакодинамика этого препарата проверены в существующих экспериментальных условиях, и оно имеет характеристики высокой активности и возможности применения в качестве лекарственного средства.

Сущность настоящего изобретения

[0009] Согласно первому аспекту настоящего изобретения предложены соединение, представленное формулой (I-B), его оптический изомер и его фармацевтически приемлемая соль,



[0010] при этом

[0011] R_1, R_2 независимо выбраны из H, галогена и C_{1-6} -алкила, причем C_{1-6} -алкил необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2 или 3 R;

[0012] R_3 выбран из H, галогена, OH, NH_2 , CN, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -гетероалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, C_{3-6} -циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкил-О- и C_{3-6} -циклоалкил-О-, причем C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -гетероалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил, C_{3-6} -циклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил-О- или C_{3-6} -циклоалкил-О- необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2 или 3 R;

[0013] R_4 независимо выбран из H, галогена, OH, NH_2 , CN, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -гетероалкила, C_{3-6} -циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероалкила, бензо-5-6-членного гетероциклоалкила и конденсированного с 5-6-членным гетероарилом 5-6-членного гетероциклоалкила, причем C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -гетероалкил, C_{3-6} -циклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил, бензо-5-6-членный гетероциклоалкил или конденсированный с 5-6-членным гетероарилом 5-6-членный гетероциклоалкил необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2 или 3 R;

[0014] R_5 выбран из H, C_{1-6} -алкила, C_{3-6} -циклоалкила, 5-6-членного гетероциклоалкил- C_{1-3} -алкил-, 3-8-членного гетероциклоалкила, фенила, нафтила, 5-10-членного гетероарила, бензо-5-6-членного гетероциклоалкила и конденсированного с 5-6-членным гетероарилом 5-6-членного гетероциклоалкила, причем C_{1-6} -алкил, C_{3-6} -циклоалкил, 5-6-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} -алкил-, 3-8-членный гетероциклоалкил, фенил, нафтил, 5-10-членный гетероарил, бензо-5-6-членный гетероциклоалкил или конденсированный с 5-6-членным гетероарилом 5-6-членный гетероциклоалкил необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2 или 3 R;

[0015] L_1 выбран из $-C(=O)-$, $-S(=O)-$ и $-S(=O)_2-$;

[0016] R_6 выбран из H, CN, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -алкил- $S(=O)_2-$, 3-6-членного гетероциклоалкила, $-C_{1-6}$ -алкил-3-6-членного гетероциклоалкила и C_{3-6} -циклоалкил- $C(=O)-$, причем C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкил- $S(=O)_2-$, 3-6-членный гетероциклоалкил, $-C_{1-6}$ -алкил-3-6-членный гетероциклоалкил или C_{3-6} -циклоалкил- $C(=O)-$ необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2 или 3 R;

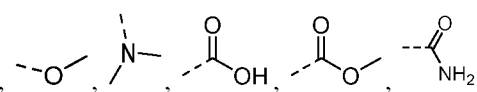
[0017] R_7 независимо выбран из H, галогена, OH, NH_2 , CN, $-C(=O)-OH$, C_{1-6} -алкил- $O-C(=O)-$, $-C(=O)-NH_2$, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -гетероалкила и $-C_{1-6}$ -алкил-3-6-членного гетероциклоалкила, причем C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -гетероалкил, C_{1-6} -алкил- $O-C(=O)-$ или $-C_{1-6}$ -алкил-3-6-членный гетероциклоалкил необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2 или 3 R;

[0018] T_1, T_2 независимо выбраны из N и $-C(R_8)-$;

[0019] R_8 выбран из H, галогена, OH, NH_2 , CN, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -гетероалкила, C_{3-6} -циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила, причем C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -гетероалкил, C_{3-6} -циклоалкил или 3-6-членный гетероциклоалкил необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2 или 3 R;

[0020] R₉ выбран из H, галогена, OH, NH₂, CN, C₁₋₆-алкила и C₁₋₆-гетероалкила, причем C₁₋₆-алкил или C₁₋₆-гетероалкил необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2 или 3 R;

[0021] R₁₀ выбран из H, галогена, CN, C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-алкокси и C₁₋₆-алкиламино, причем C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-алкокси или C₁₋₆-алкиламино необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2 или 3 R;

[0022] R независимо выбран из H, галогена, OH, NH₂, CN, , C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-гетероциклоалкила, C₃₋₆-циклоалкила, 5-6-членного гетероциклоалкила, C₃₋₆-циклоалкил-О- и 5-6-членного гетероциклоалкил-О-, причем C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-гетероциклоалкил, C₃₋₆-циклоалкил, 5-6-членный гетероциклоалкил, C₃₋₆-циклоалкил-О- или 5-6-членный гетероциклоалкил-О- необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2 или 3 R';

[23] R' выбран из F, Cl, Br, I, OH, NH₂ и CH₃;


[0024] кольцо А независимо выбрано из C₆₋₁₀-арила, 5-10-членного гетероарила, бензо-5-6-членного гетероциклоалкила и конденсированного с 5-6-членным гетероарилем 5-6-членного гетероциклоалкила;

[0025] n выбрано из 0, 1, 2, 3 или 4;




[0026] m выбрано из 0, 1, 2, 3 или 4;




[0027] D1 выбран из O;



[0028] Y выбран из N, CH или C;

[0029]  представляет собой  или , и когда  представляет собой , R₂, R₁₀ отсутствуют;

[0030]  представляет собой  или ;

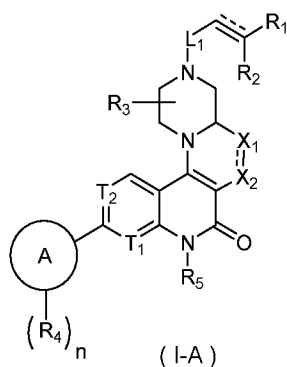
[0031] когда в ,  представляет собой , X₁, X₂ независимо выбраны из -N=, -C(R₇)= и -C(R₇)₂-C(R₇)=;

[0032] когда в ,  представляет собой , X₁, X₂ независимо выбраны из простой связи, -O-, -S-, S(=O), S(=O)₂, -N(R₆)-, -C(=O)-, -C(R₇)₂- и -C(R₇)₂-C(R₇)₂-; и

[33] Y не может присоединяться к двум  одновременно, когда связь между Y и R₉ представляет собой , R₉ отсутствует;

[0034] вышеуказанный 3-6-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 5-6-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил или C₁₋₆-гетероциклоалкил содержит 1, 2, или 3 гетероатомов или гетероатомные группы, независимо выбранные из -O-, -NH-, -S-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -S(=O)-, -S(=O)₂- и N.

[0035] Согласно следующему аспекту настоящего изобретения предложены соединения, представленное формулой (I-A), его оптический изомер и его фармацевтически приемлемая соль,



[0036] при этом

[0037] R_1 , R_2 независимо выбраны из H, галогена и C_{1-6} -алкила, причем C_{1-6} -алкил необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2 или 3 R;

[0038] R_3 выбран из H, галогена, OH, NH_2 , CN, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -гетероалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, C_{3-6} -циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкил-О- и C_{3-6} -циклоалкил-О-, причем C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -гетероалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил, C_{3-6} -циклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил-О- или C_{3-6} -циклоалкил-О- необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2 или 3 R;

[0039] R_4 независимо выбран из H, галогена, OH, NH_2 , CN, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -гетероалкила, C_{3-6} -циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, бензо-5-6-членного гетероциклоалкила и конденсированного с 5-6-членным гетероарилем 5-6-членного гетероциклоалкила, причем C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -гетероалкил, C_{3-6} -циклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил, бензо-5-6-членный гетероциклоалкил или конденсированный с 5-6-членным гетероарилем 5-6-членный гетероциклоалкил необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2 или 3 R;

[0040] R_5 выбран из H, C_{1-6} -алкила, C_{3-6} -циклоалкила, 5-6-членного гетероциклоалкил- C_{1-3} -алкил-, 3-8-членного гетероциклоалкила, фенила, нафтила, 5-10-членного гетероарила, бензо-5-6-членного гетероциклоалкила и конденсированного с 5-6-членным гетероарилем 5-6-членного гетероциклоалкила, причем C_{1-6} -алкил, C_{3-6} -циклоалкил, 5-6-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} -алкил-, 3-8-членный гетероциклоалкил, фенил, нафтил, 5-10-членный гетероарил, бензо-5-6-членный гетероциклоалкил или конденсированный с 5-6-членным гетероарилем 5-6-членный гетероциклоалкил необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2 или 3 R;

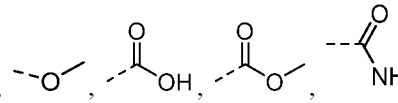
[0041] L_1 выбран из $-C(=O)-$, $-S(=O)-$ и $-S(=O)_2-$;

[0042] R_6 выбран из H, CN, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -алкил- $S(=O)_2-$, 3-6-членного гетероциклоалкила, $-C_{1-6}$ -алкил-3-6-членного гетероциклоалкила и C_{3-6} -циклоалкил- $C(=O)-$, причем C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкил- $S(=O)_2-$, 3-6-членный гетероциклоалкил, $-C_{1-6}$ -алкил-3-6-членный гетероциклоалкил или C_{3-6} -циклоалкил- $C(=O)-$ необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2 или 3 R;

[0043] R_7 независимо выбран из H, галогена, OH, NH_2 , CN, $-C(=O)OH$, C_{1-6} -алкил-О- $C(=O)-$, $-C(=O)-NH_2$, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -гетероалкила и $-C_{1-6}$ -алкил-3-6-членного гетероциклоалкила, причем C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -гетероалкил, C_{1-6} -алкил-О- $C(=O)-$ или $-C_{1-6}$ -алкил-3-6-членный гетероциклоалкил необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2 или 3 R;

[0044] T_1 , T_2 независимо выбраны из N и $-C(R_8)-$;

[0045] R_8 выбран из H, галогена, OH, NH_2 , CN, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -гетероалкила, C_{3-6} -циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила, причем C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -гетероалкил, C_{3-6} -циклоалкил или 3-6-членный гетероциклоалкил необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2 или 3 R;



[0046] R независимо выбран из H, галогена, OH, NH_2 , CN, , C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -гетероциклоалкила, C_{3-6} -циклоалкила, 5-6-членного гетероциклоалкила, C_{3-6} -циклоалкил-О- и 5-6-членного гетероциклоалкил-О-, причем C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -гетероциклоалкил, C_{3-6} -циклоалкил, 5-6-членный гетероциклоалкил, C_{3-6} -циклоалкил-О- или 5-6-членный гетероциклоалкил-О- необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2 или 3 R';




[0047] R' выбран из F, Cl, Br, I, OH, NH_2 и CH_3 ;




[0048] кольцо А независимо выбрано из C₆₋₁₀-арила, 5-10-членного гетероарила, бензо-5-6-членного гетероциклоалкила и конденсированного с 5-6-членным гетероарилом 5-6-членного гетероциклоалкила;

[0049] n выбрано из 0, 1, 2, 3 или 4;

[0050]  представляет собой  или , и когда  представляет собой , R₂ отсутствует;

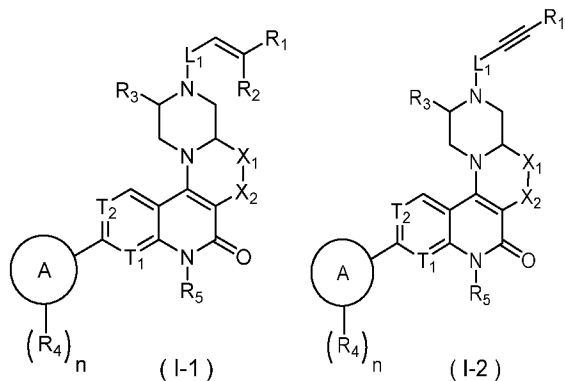
[0051]  представляет собой  или ;

[0052] когда в ,  представляет собой , X₁, X₂ независимо выбраны из -N=, -C(R₇)= и -C(R₇)₂-C(R₇)=;

[0053] когда в ,  представляет собой , X₁, X₂ независимо выбраны из простой связи, -O-, -S-, S(=O), S(=O)₂, -N(R₆)-, -C(=O)-, -C(R₇)₂- и -C(R₇)₂-C(R₇)₂-;





[0054] вышеуказанный 3-6-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 5-6-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил или C₁₋₆-гетероциклоалкил содержит 1, 2, или 3 гетероатома или гетероатомные группы, независимо выбранные из -O-, -NH-, -S-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -S(=O)-, -S(=O)₂- и N.






[0055] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения вышеуказанные соединения, их оптические изомеры и их фармацевтически приемлемые соли выбраны из:

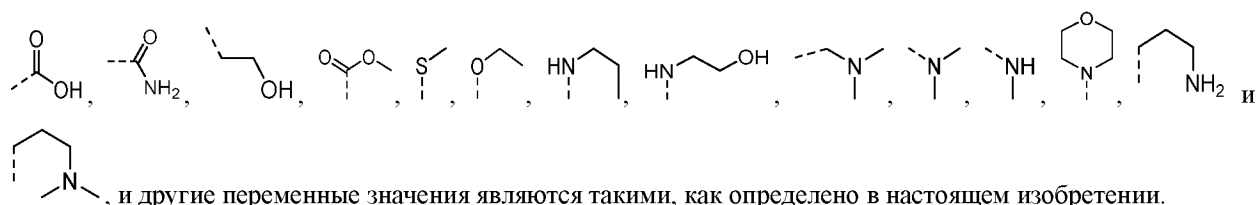


[0056] при этом

[0057] X₁, X₂ независимо выбраны из простой связи, -O-, -S-, S(=O), S(=O)₂, -N(R₆)-, -C(=O)-, -C(R₇)₂- и -C(R₇)₂-C(R₇)₂-, причем R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, L₁, R₆, R₇, T₁, T₂, кольцо А и n являются такими, как определено выше.

[0058] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения вышеуказанный R независимо выбран из H, галогена, OH, NH₂, CN, , , , , C₁₋₃-алкила, C₁₋₃-алкокси, C₁₋₃-алкилтио, C₁₋₃-алкиламино, C₃₋₆-циклоалкила, 5-6-членного гетероциклоалкила, C₃₋₆-циклоалкил-О- и -5-6-членного гетероциклоалкил-О-, причем C₁₋₃-алкил, C₁₋₃-алкокси, C₁₋₃-алкилтио, C₁₋₃-алкиламино, C₃₋₆-циклоалкил, 5-6-членный гетероциклоалкил, C₃₋₆-циклоалкил-О- или 5-6-членный гетероциклоалкил-О- необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2 или 3 R', и другие переменные значения являются такими, как определено в настоящем изобретении.

[0059] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения вышеуказанный R независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, Me, CH₂CH₃, , , , , ,



[0060] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения вышеуказанные R1, R2 независимо выбраны из H, F, Me, CF₃, , , , и , и другие переменные значения являются такими, как определено в настоящем изобретении.

[0061] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения вышеуказанный структурный фрагмент выбран из , , и , и другие переменные значения являются такими, как определено в настоящем изобретении.

[0062] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения вышеуказанный R₃ выбран из H, галогена, OH, NH₂, CN, C₁₋₃-алкила, C₁₋₃-алкокси, C₁₋₃-алкиламино, C₁₋₃-алкилтио, 3-6-членного гетероциклоалкила, C₃₋₆-циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкил-О- и C₃₋₆-циклоалкил-О-, причем C₁₋₃-алкил, C₁₋₃-алкокси, C₁₋₃-алкиламино, C₁₋₃-алкилтио, 3-6-членный гетероциклоалкил, C₃₋₆-циклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил-О- или C₃₋₆-циклоалкил-О- необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2 или 3 R, и другие переменные значения являются такими, как определено в настоящем изобретении.

[0063] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения вышеуказанный R₃ выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, Me, CF₃, , , , и , и другие переменные значения являются такими, как определено в настоящем изобретении.

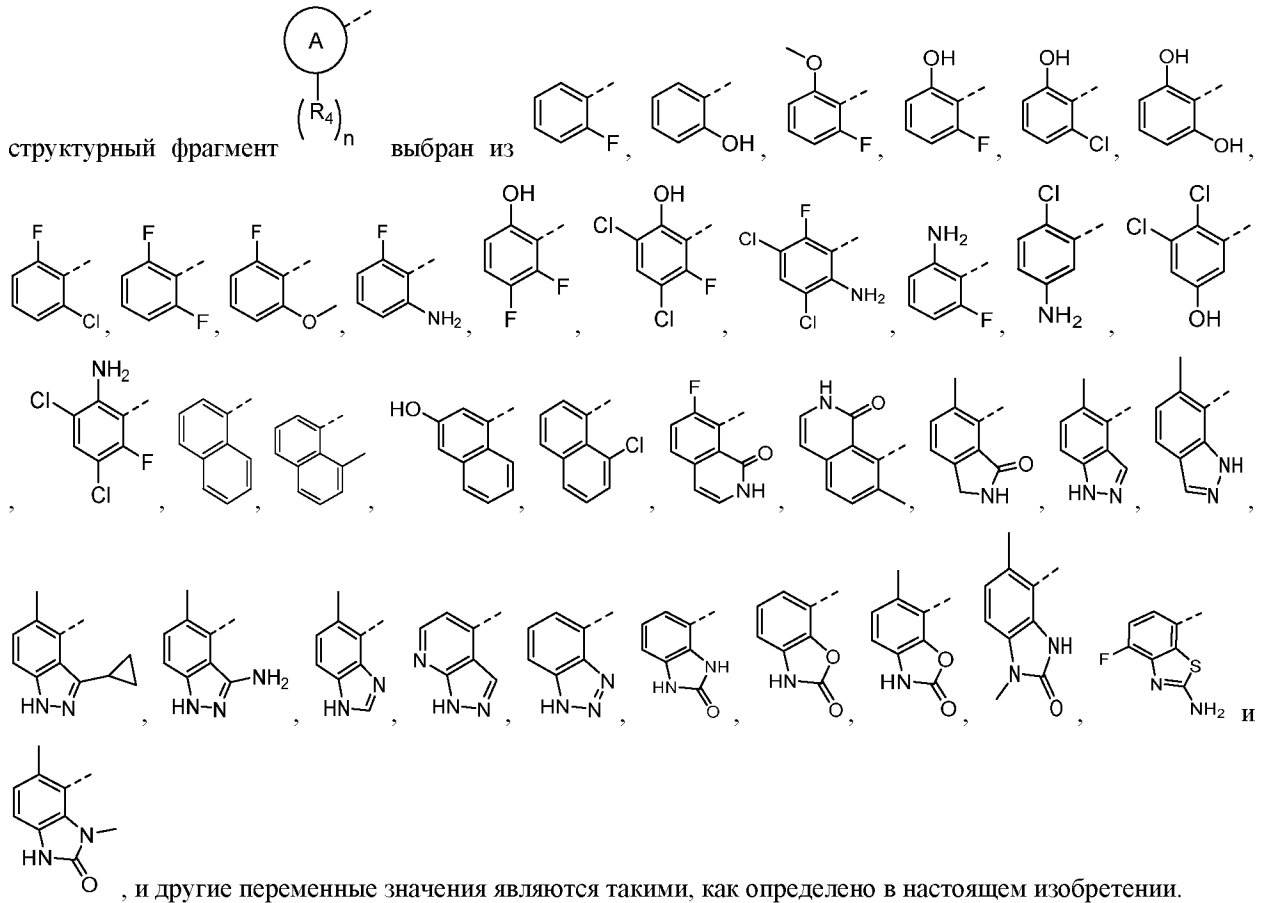
[0064] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения вышеуказанный R₄ независимо выбран из H, галогена, OH, NH₂, CN, C₁₋₃-алкила, C₁₋₃-алкокси, C₁₋₃-алкиламино, C₁₋₃-алкилтио, C₃₋₆-циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, фенила, пиридинила, пиримидинила, тиенила, тиазолила, изотиазолила, оксазолила, изоксазолила, имидазолила, пиразолила, 1,2,3-триазолила, 1,2,4-триазолила, бензофуранила, бензотиенила и индолила, причем C₁₋₃-алкил, C₁₋₃-алкокси, C₁₋₃-алкиламино, C₁₋₃-алкилтио, C₃₋₆-циклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил, фенил, пиридинил, пиримидинил, тиенил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, пиразолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, бензофуранил, бензотиенил или индолил необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2 или 3 R, и другие переменные значения являются такими, как определено в настоящем изобретении.

[0065] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения вышеуказанный R₄ выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, Me, CF₃, , и , и другие переменные значения являются такими, как определено в настоящем изобретении.

[0066] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения вышеуказанное кольцо А выбрано из фенила, нафтила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, тиенила, тиазолила, изотиазолила, оксазолила, изоксазолила, имидазолила, пиразолила, 1,2,3-триазолила, 1,2,4-триазолила, бензофуранила, бензотиенила, индолила, индазолила, бензоимидазолила, 1H-бензо[d]имидазолила, бензопиразолила, пуринила, хинолинила, изохинолинила, изохинолин-1(2H)-она, изоиндолин-1-она, бензо[d]оксазол-2(H)-она, бензо[d]оксазол-2(3H)-она, H-бензо[d][1,2,3]триазолила, 1H-пиразоло[3,4-b]пиридинила, бензо[d]тиазолила и 1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-она, причем фенил,

нафтил, пиридинил, пиримидинил, пиридазинил, пиразинил, тиенил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, пиразолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, бензофуранил, бензотиенил, индолил, индазолил, бензоимидазолил, 1H-бензо[d]имидазолил, бензопиразолил, пуринил, хинолинил, изохинолинил, изохинолин-1(2H)-он, изоиндолин-1-он, бензо[d]оксазол-2(H)-он, бензо[d]оксазол-2(3H)-он, H-бензо[d][1,2,3]триазолил, 1H-пиразоло[3,4-b]пиридинил, бензо[d]тиазолил или 1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазолил-2-он необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2 или 3 R, и другие переменные значения являются такими, как определено в настоящем изобретении.

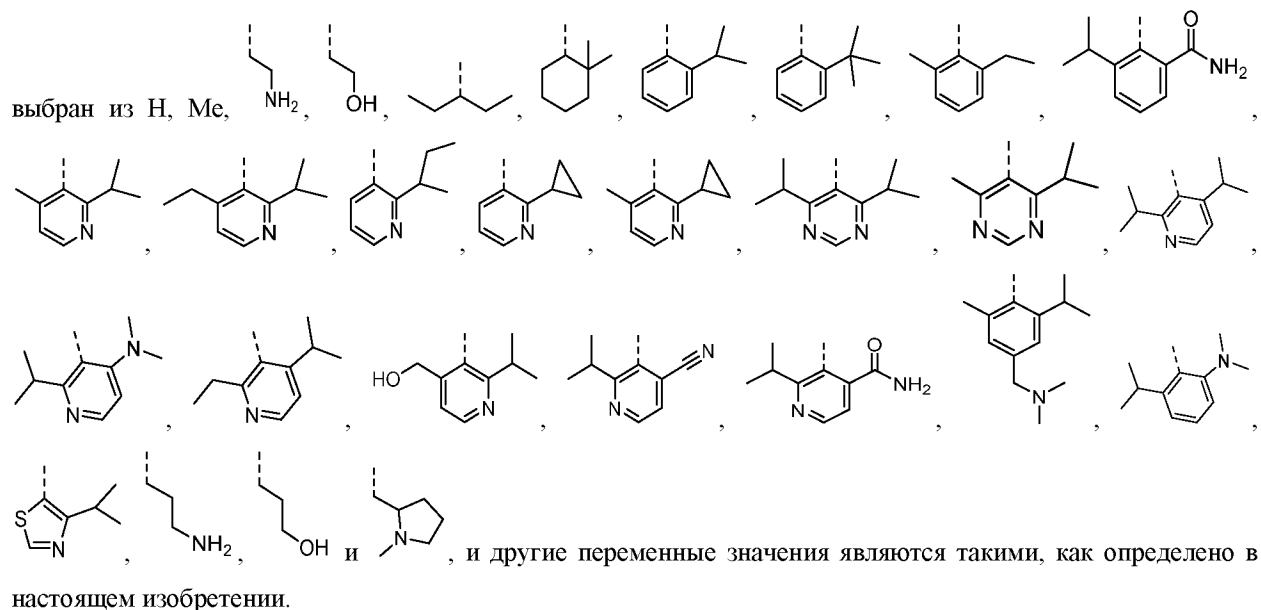
[0067] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения вышеуказанный



[0068] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения вышеуказанный R_5 выбран из H, C_{1-3} -алкила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, тетрагидрофуранила, пирролидинила, тетрагидро-2H-пиранила, пиперидинила, пиперазинила, 5-6-членного гетероциклоалкил- C_{1-3} -алкила-, фенила, нафтила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, тиенила, тиазолила, изотиазолила, оксазолила, изоксазолила, имидазолила, пиразолила, 1,2,3-триазолила, 1,2,4-триазолила, бензофуранила, бензотиенила, индолила, бензоимидазолила, бензопиразолила, пуринила, хинолинила, изохинолинила, изохинолин-1(2H)-она, изоиндолин-1-она, бензо[d]оксазол-2(H)-она и 1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазолил-2-она, причем C_{1-3} -алкил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, тетрагидро-2H-пиранил, пиперидинил, пиперазинил, 5-6-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} -алкил-, фенил, нафтил, пиридинил, пиримидинил, пиридазинил, пиразинил, тиенил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, пиразолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, бензофуранил, бензотиенил, индолил, бензоимидазолил, бензопиразолил, пуринил, хинолинил, изохинолинил, изохинолин-1(2H)-он, изоиндолин-1-он, бензо[d]оксазол-2(H)-он или 1,3-дигидро-2H-

бензо[d]имидазолил-2-он необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2 или 3 R, и другие переменные значения являются такими, как определено в настоящем изобретении.

[0069] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения вышеуказанный R₅



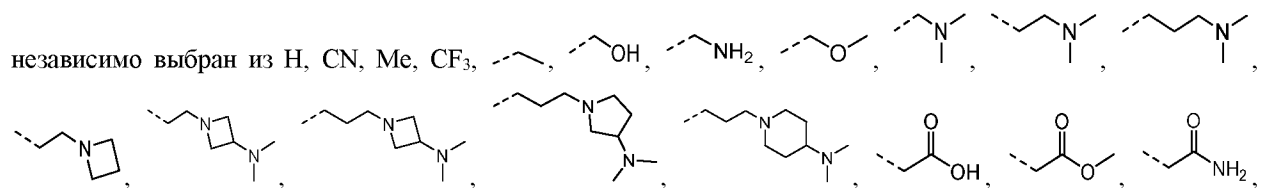
[0070] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения вышеуказанный R₇ независимо выбран из H, галогена, OH, NH₂, CN, C₁₋₃-алкила, C₁₋₃-алкил-O-C(=O)-, -C(=O)-NH₂, C₁₋₃-алкокси, C₁₋₃-алкиламино, C₁₋₃-алкилтио и -C₁₋₃-алкил-3-6-членного гетероциклоалкила, причем C₁₋₃-алкил, C₁₋₃-алкил-O-C(=O)-, -C(=O)-NH₂, C₁₋₃-алкокси, C₁₋₃-алкиламино, C₁₋₃-алкилтио или -C₁₋₃-алкил-3-6-членный гетероциклоалкил необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2 или 3 R, и другие переменные значения являются такими, как определено в настоящем изобретении.

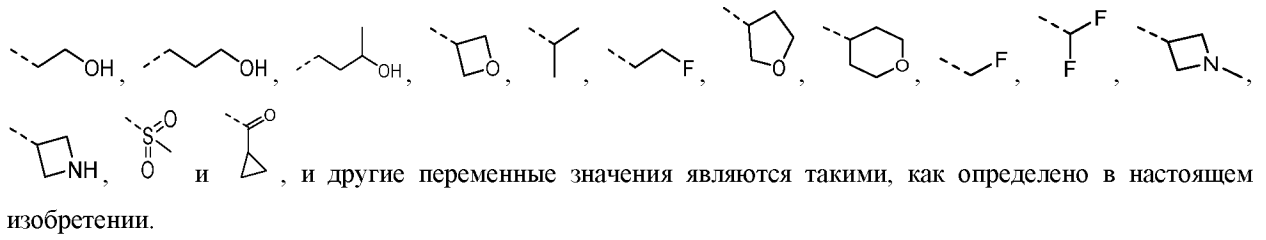
[0071] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения вышеуказанный R₇



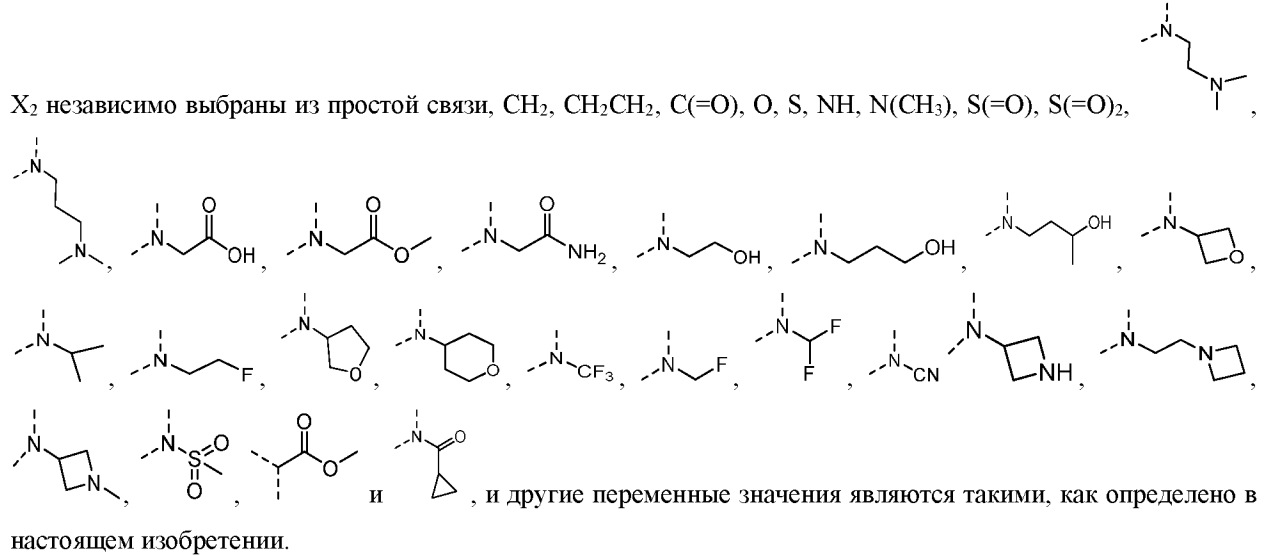
[0072] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения вышеуказанный R₆ независимо выбран из H, CN, C₁₋₃-алкила, C₁₋₃-алкил-S(=O)₂-, 3-6-членного гетероциклоалкила, -C₁₋₃-алкил-3-6-членного гетероциклоалкила и C₃₋₆-циклоалкил-C(=O)-, причем C₁₋₃-алкил, C₁₋₃-алкил-S(=O)₂-, 3-6-членный гетероциклоалкил, -C₁₋₃-алкил-3-6-членный гетероциклоалкил или C₃₋₆-циклоалкил-C(=O)- необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2 или 3 R, и другие переменные значения являются такими, как определено в настоящем изобретении.

[0073] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения вышеуказанный R₆











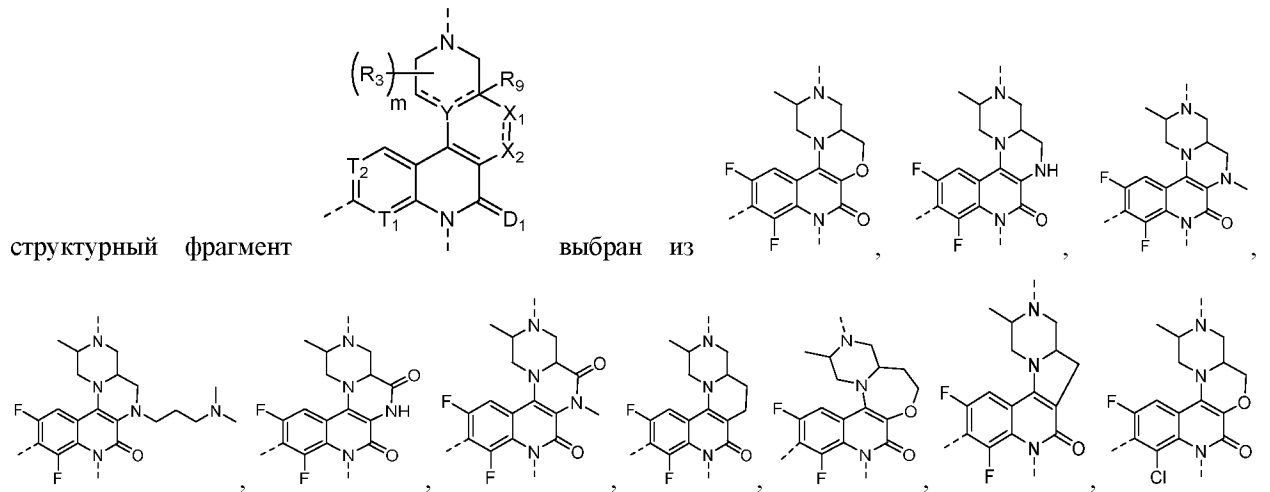
[0074] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения вышеуказанный X_1 ,

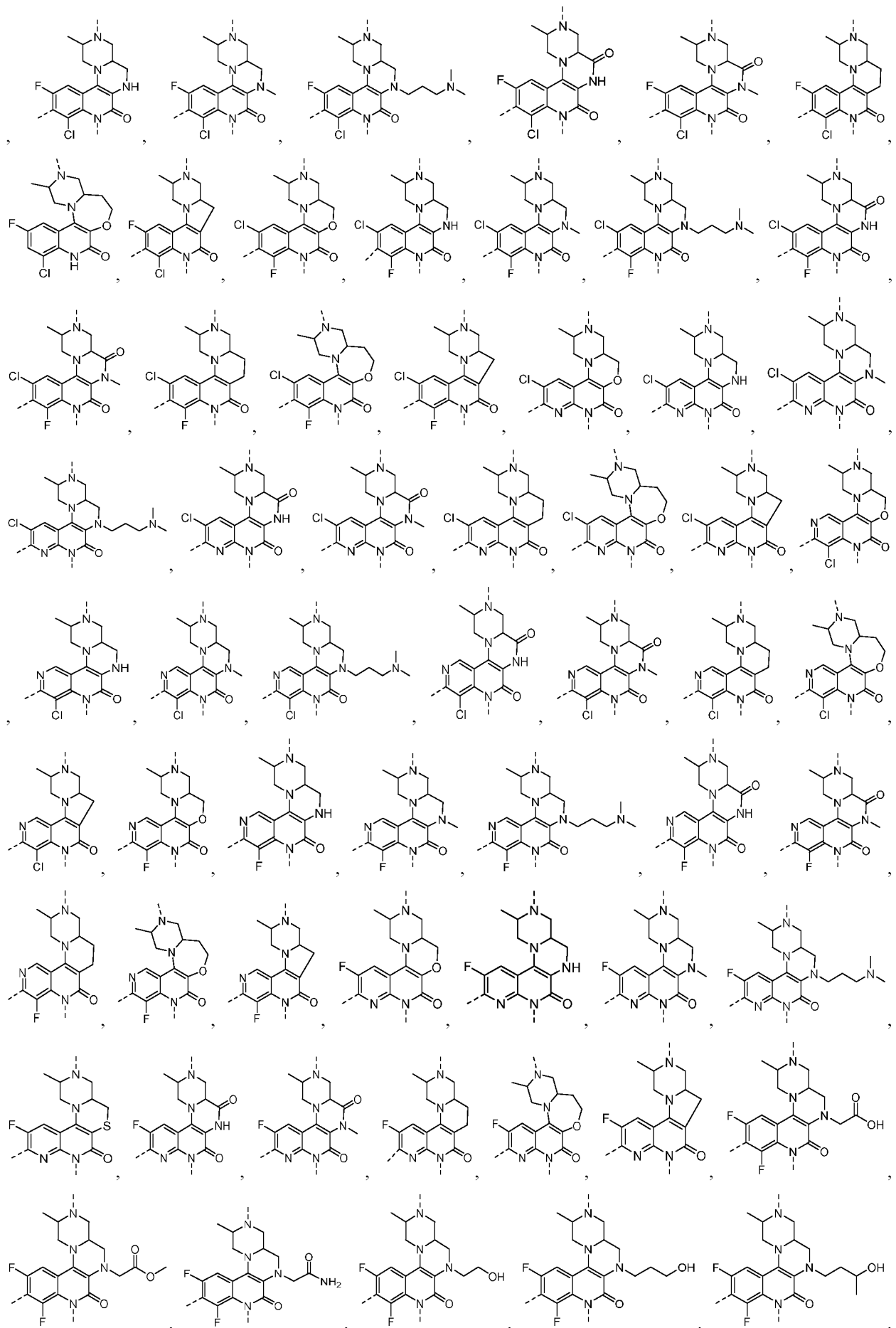


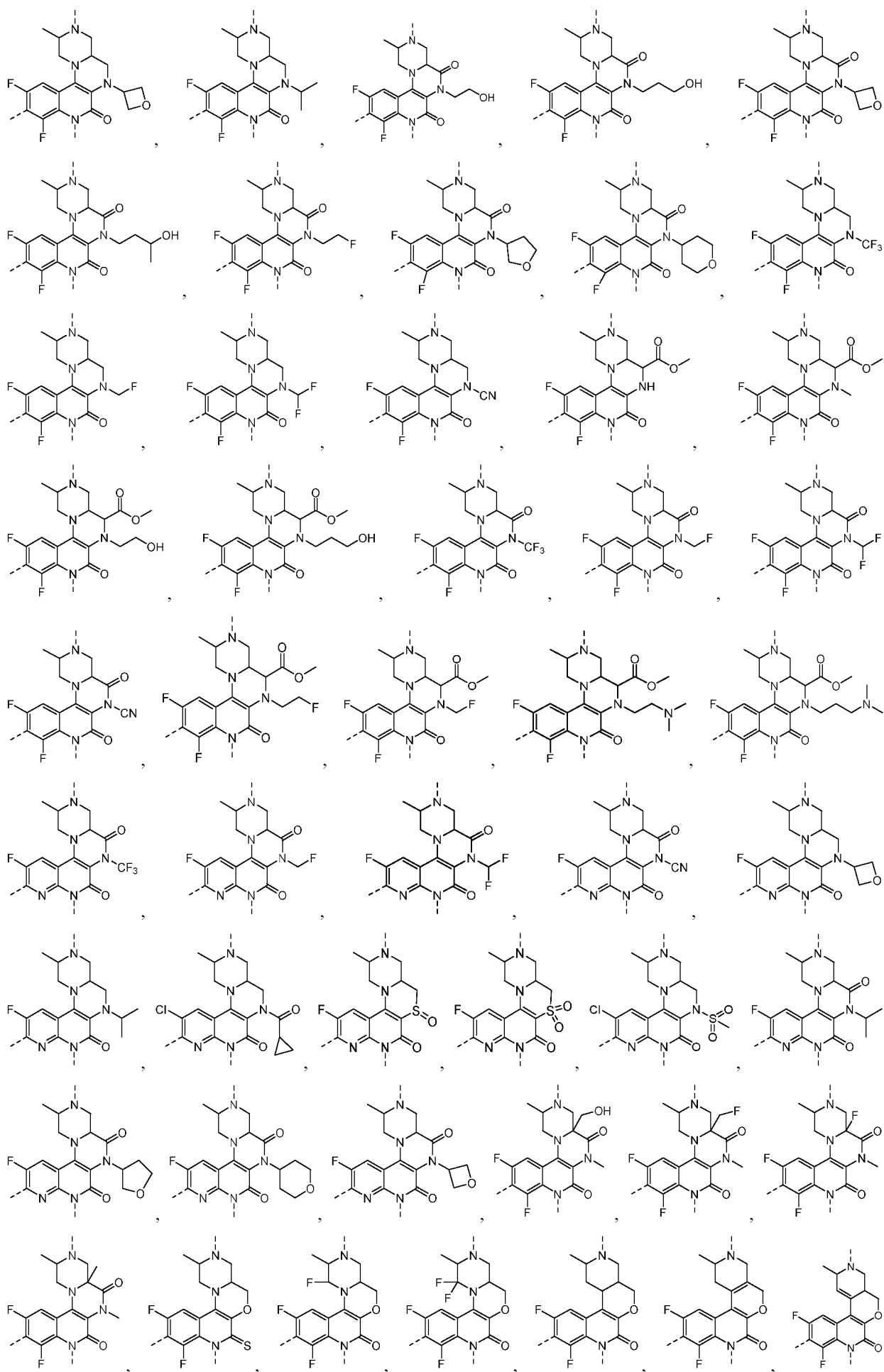
[0075] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения вышеуказанный R_8 выбран из H, галогена, OH, NH_2 , CN, C_{1-3} -алкила, C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -алкиламино и C_{1-3} -алкилтио, причем C_{1-3} -алкил, C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -алкиламино или C_{1-3} -алкилтио необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2 или 3 R, и другие переменные значения являются такими, как определено в настоящем изобретении.

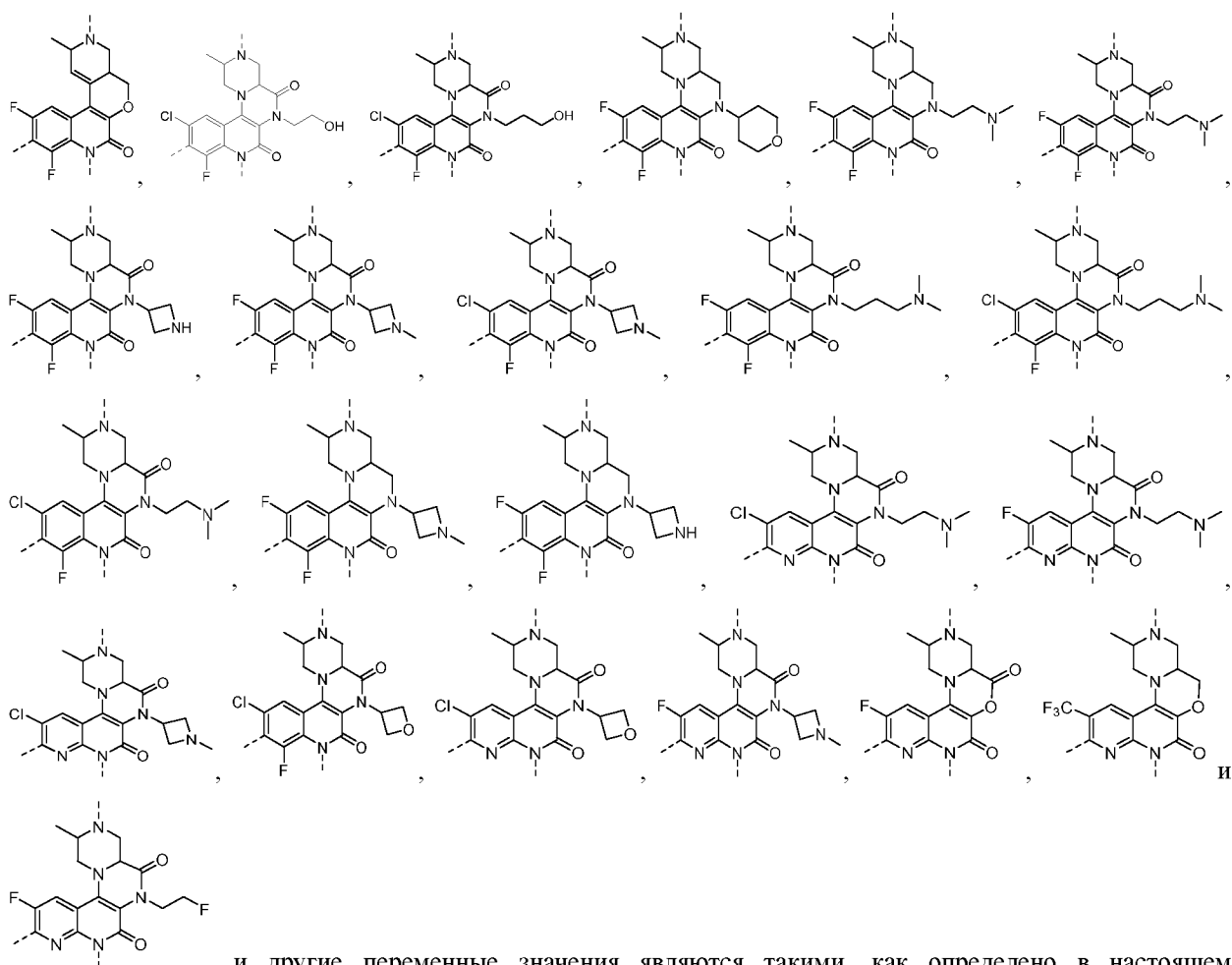
[0076] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения вышеуказанный R_8 выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN, Me, CF_3 , , , , ,  и , и другие переменные значения являются такими, как определено в настоящем изобретении.

[0077] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения вышеуказанный



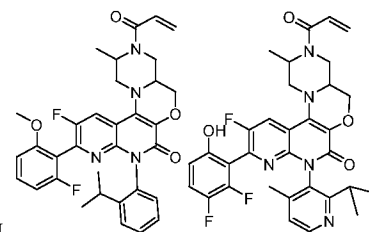




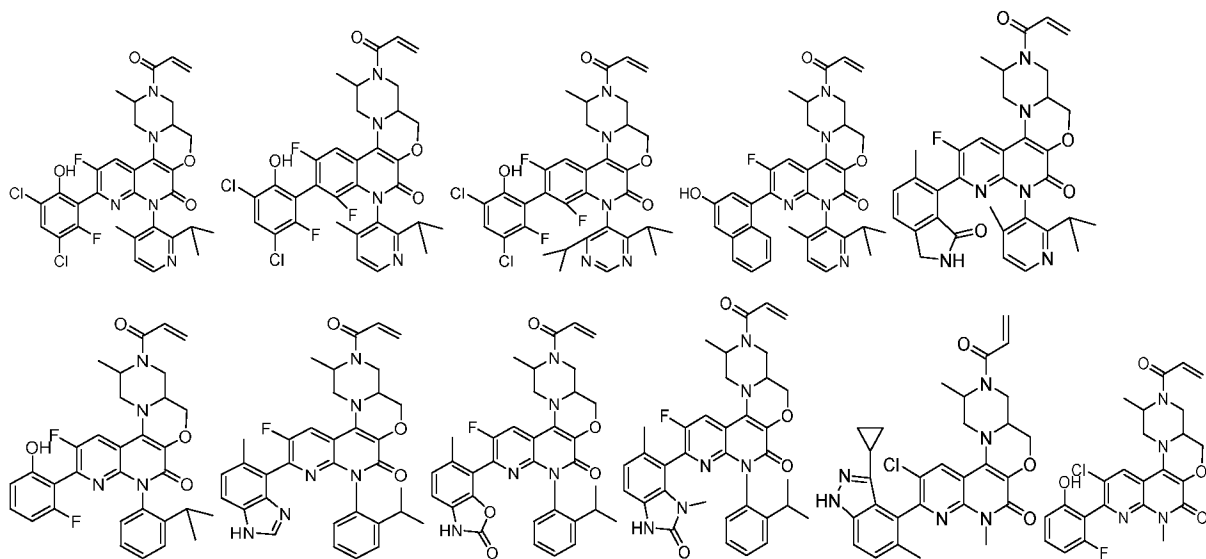


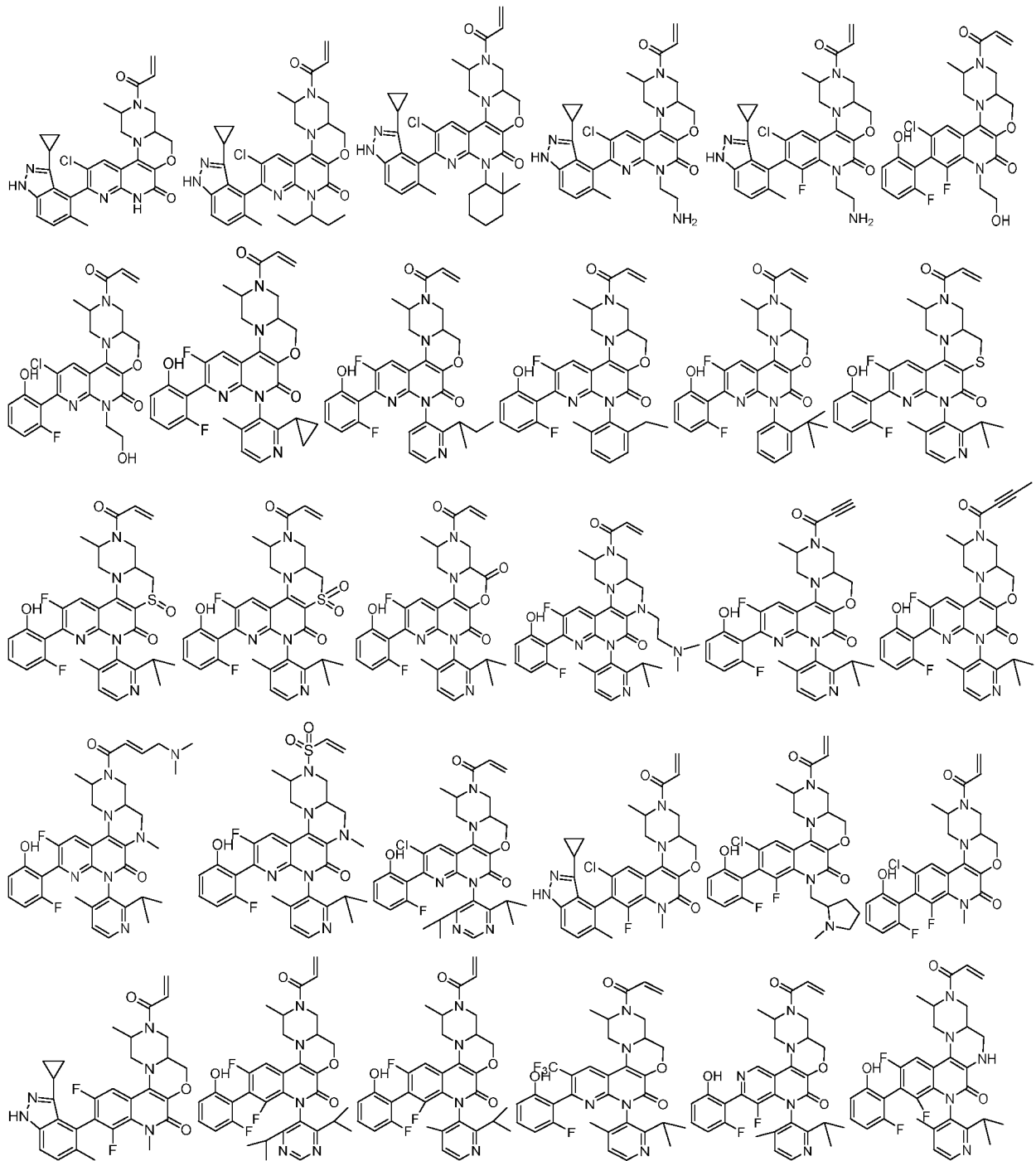
и другие переменные значения являются такими, как определено в настоящем изобретении.

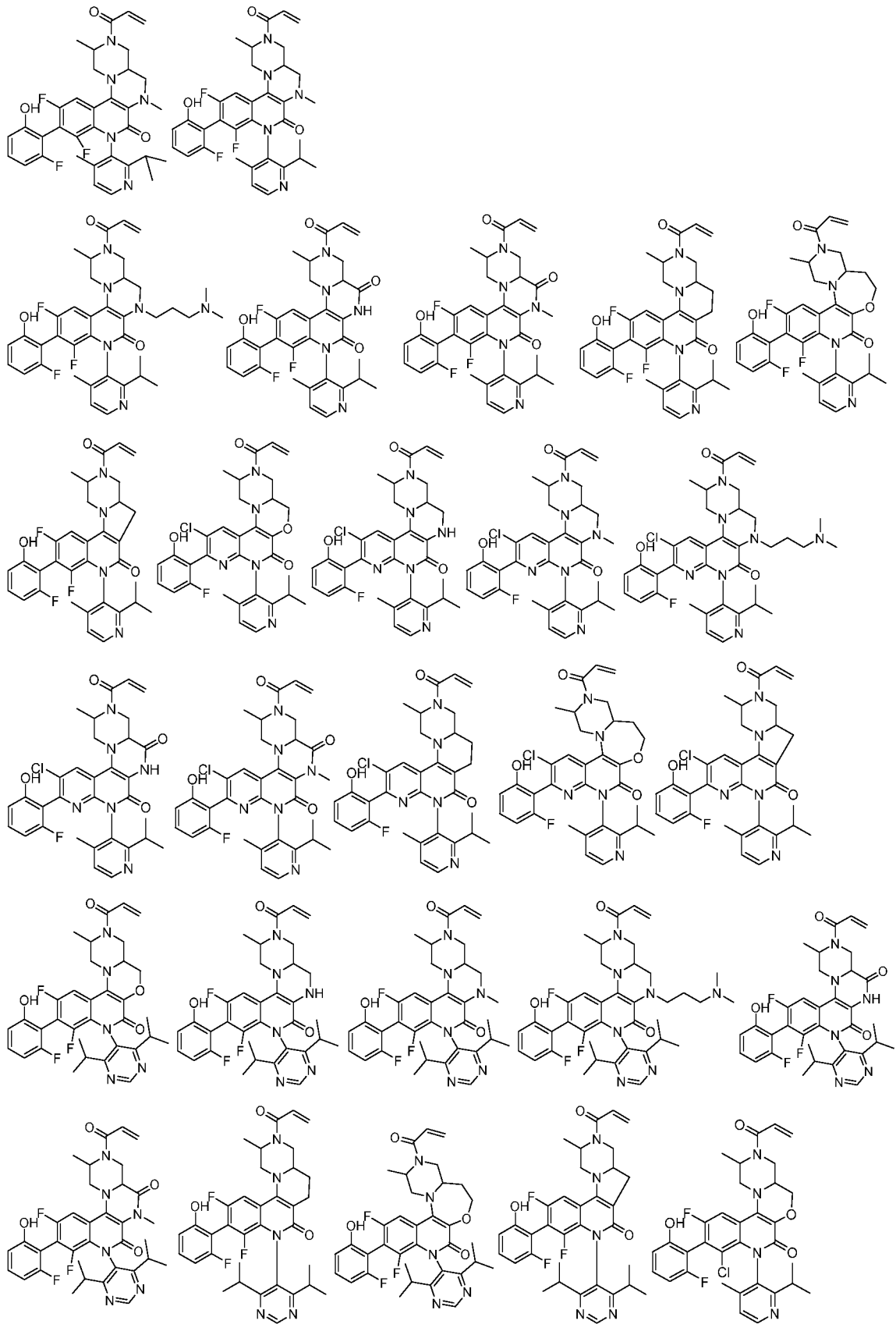
[0078] Согласно следующему аспекту настоящего изобретения предложены соединения следующих

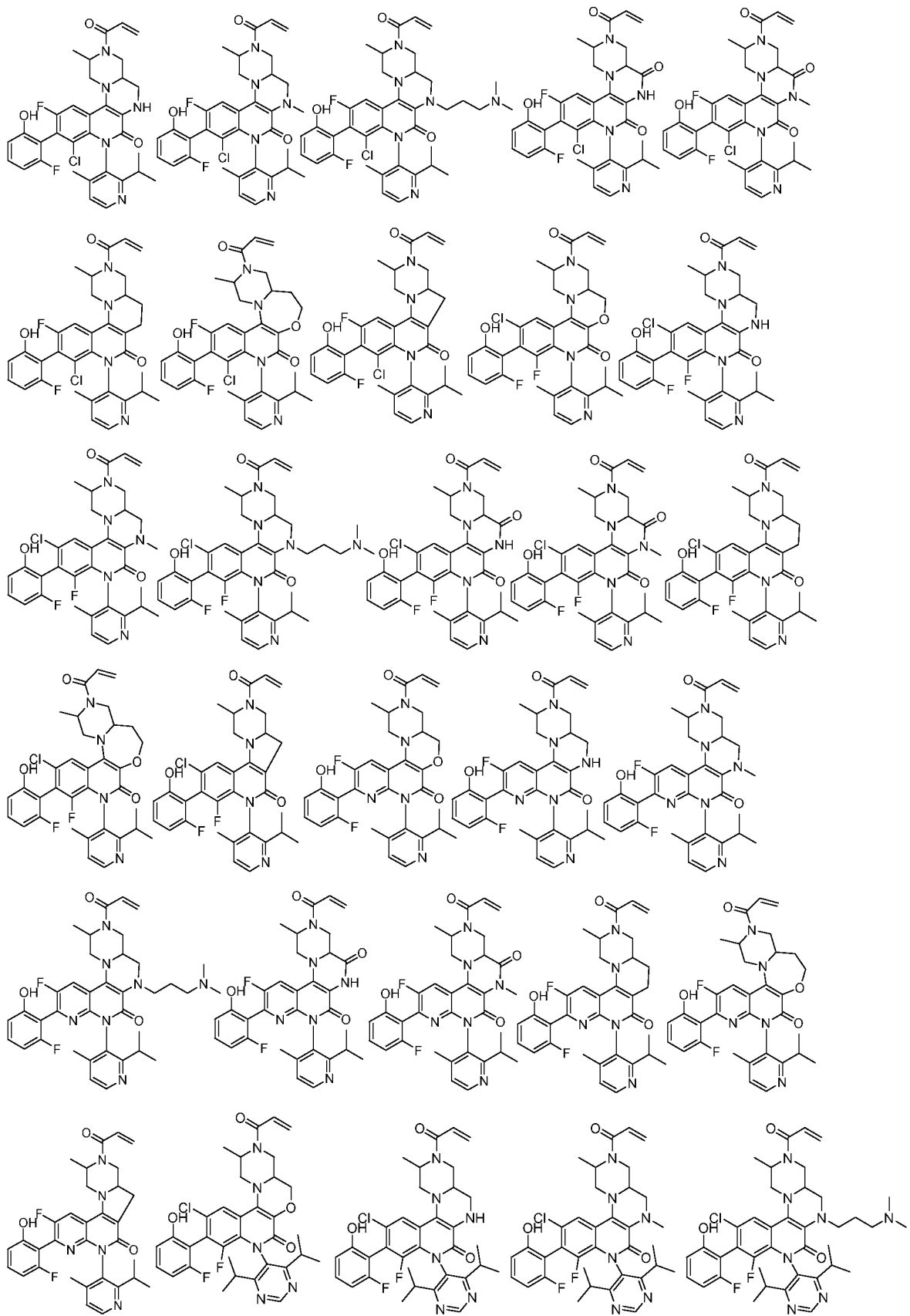


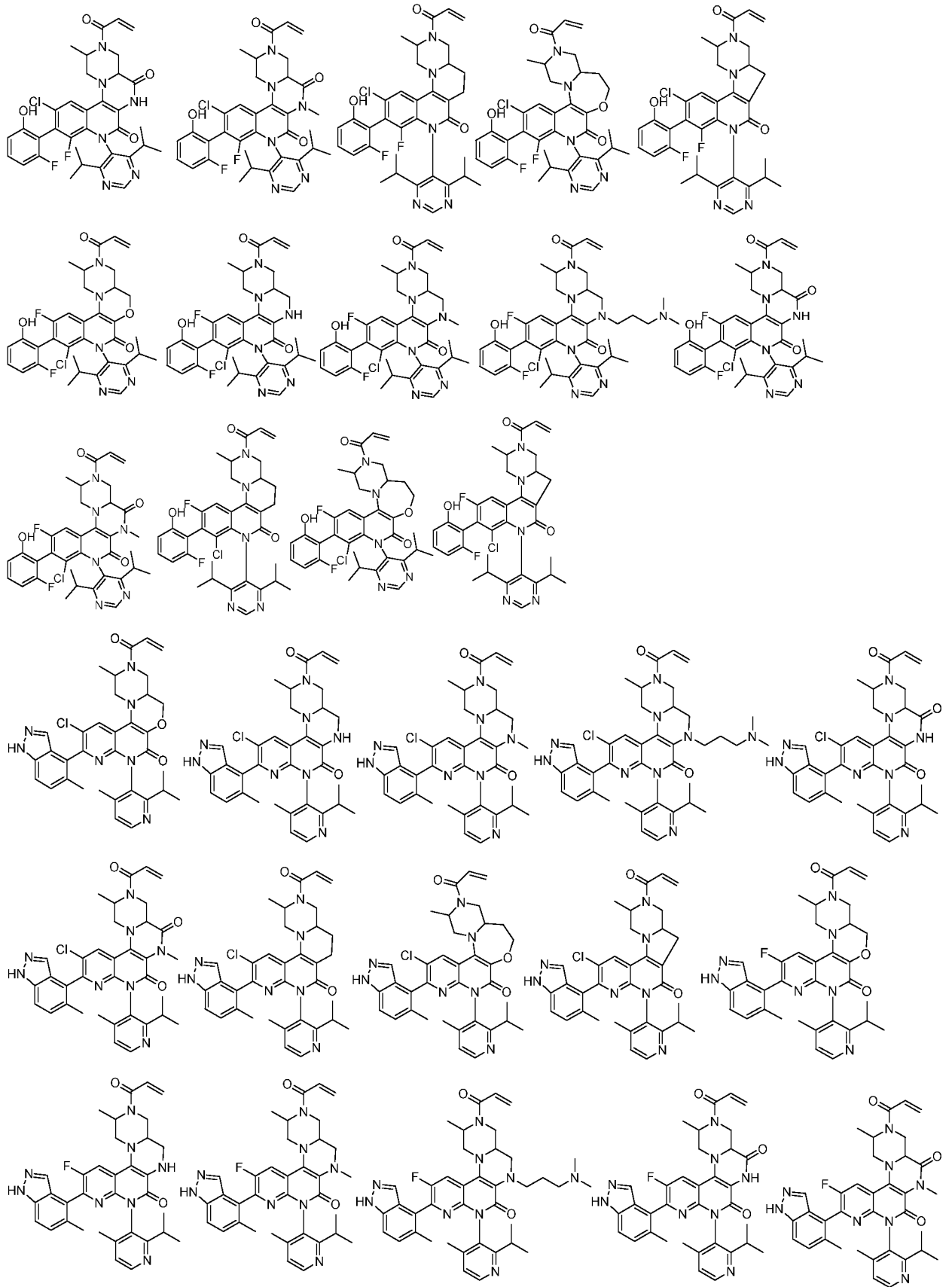
формул, их оптические изомеры и их фармацевтически приемлемые соли

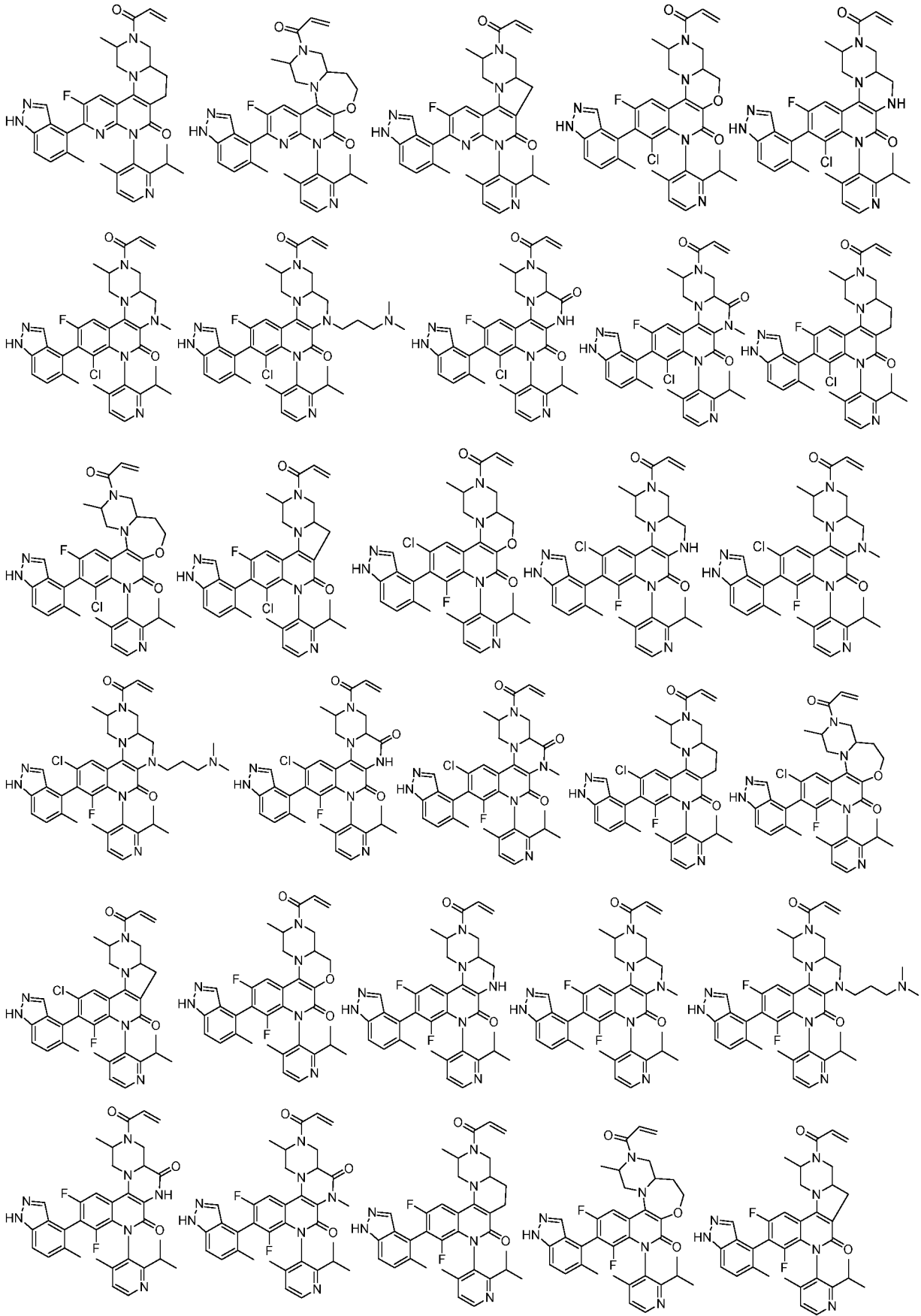


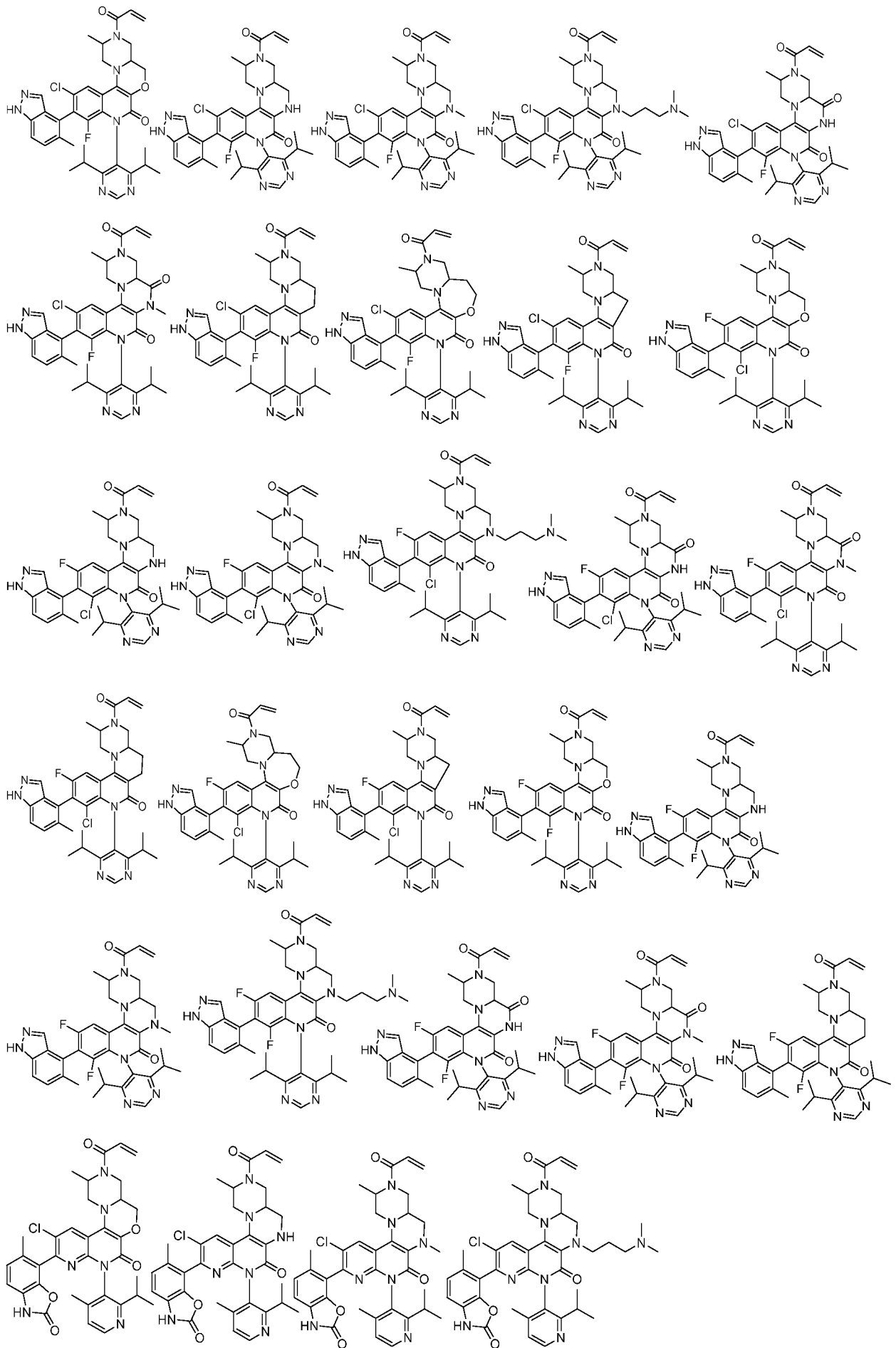


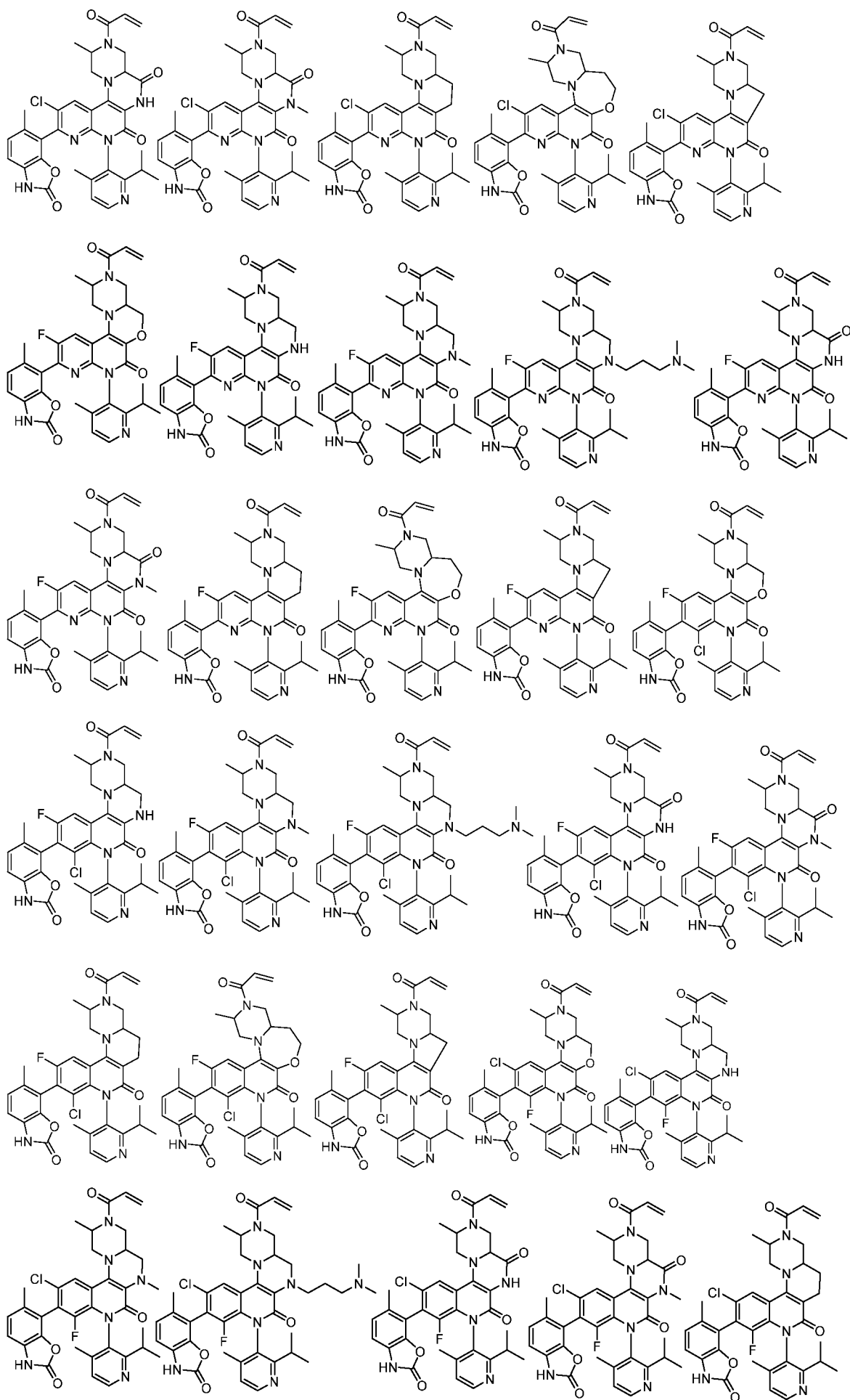


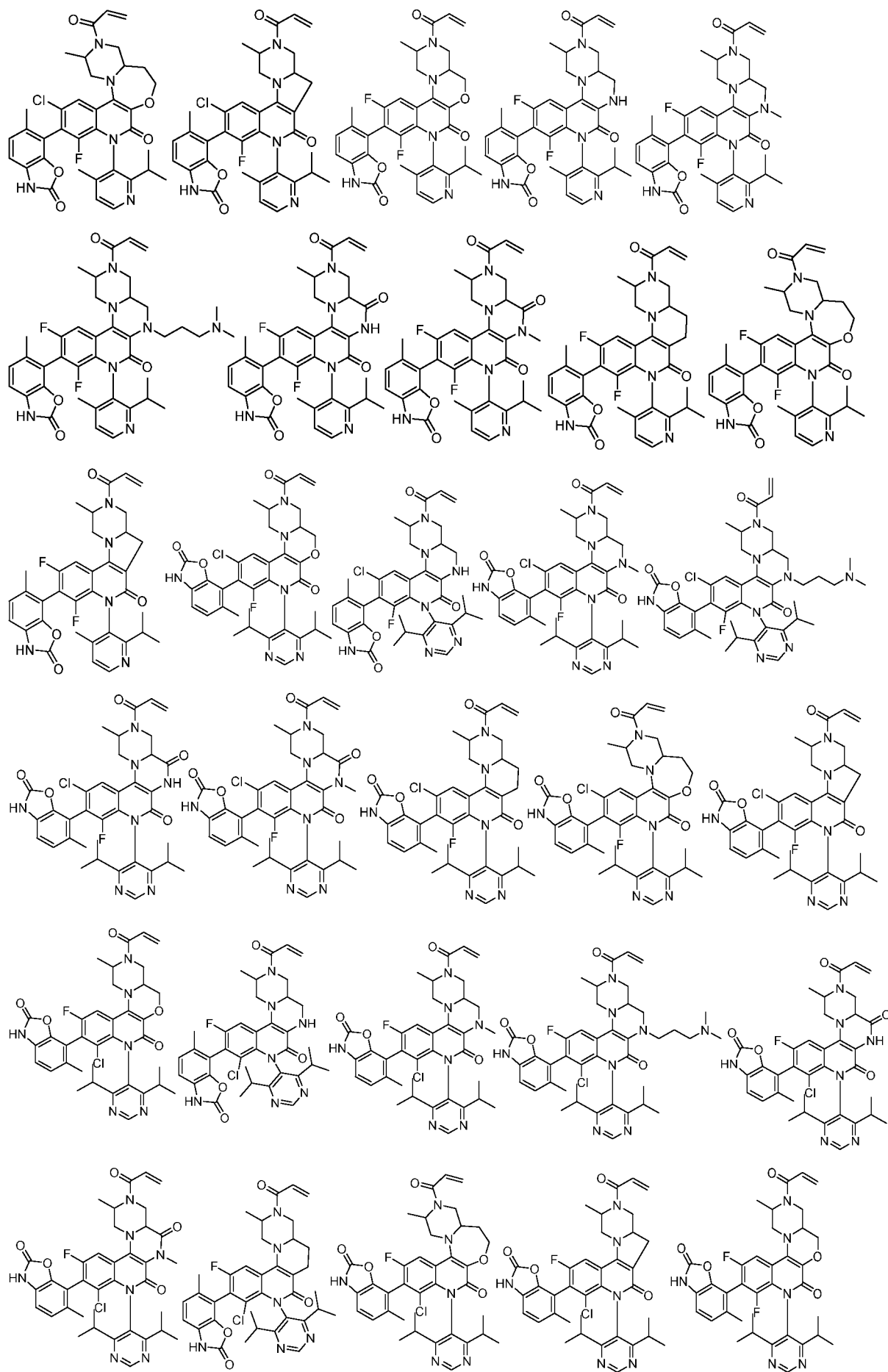


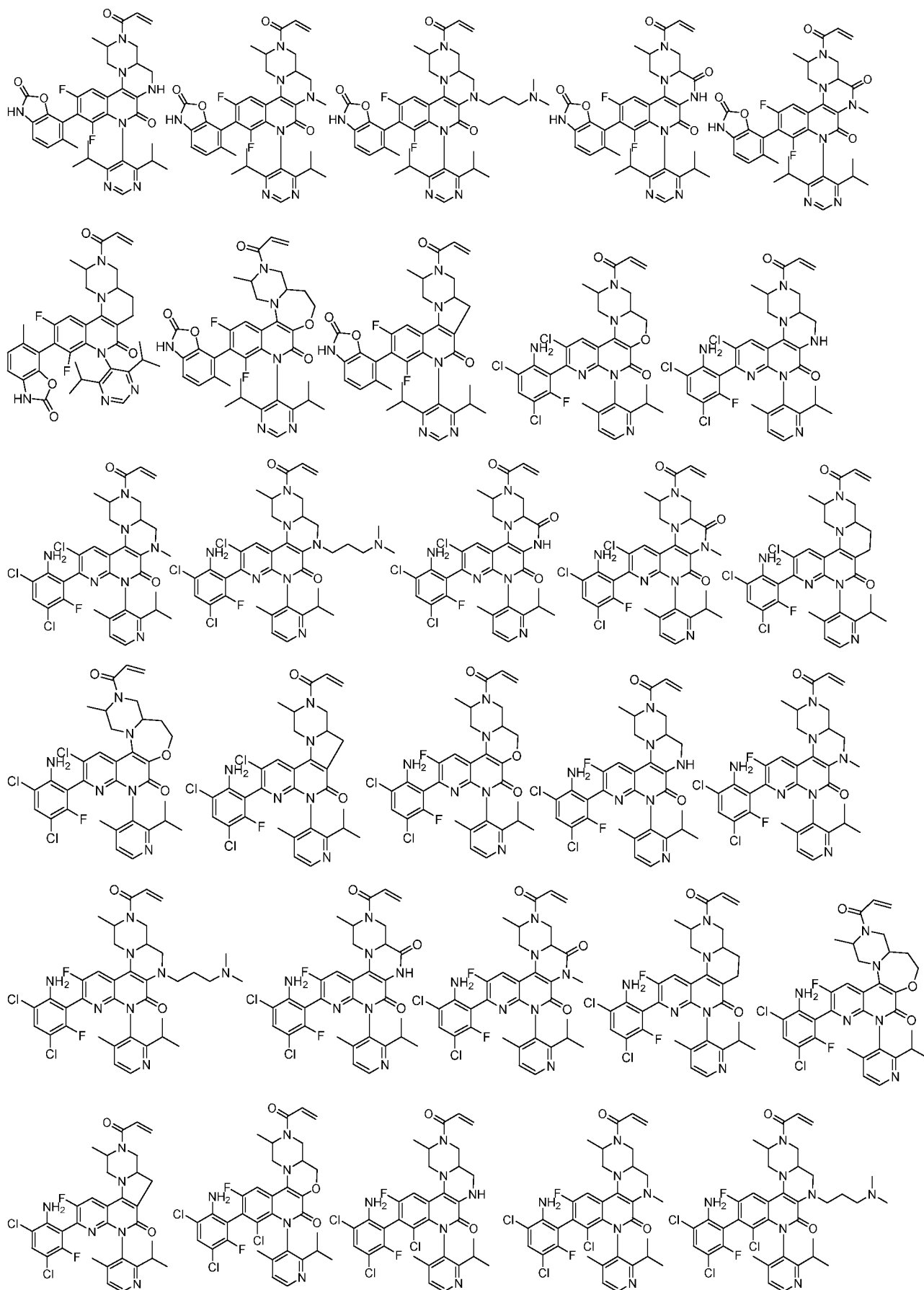


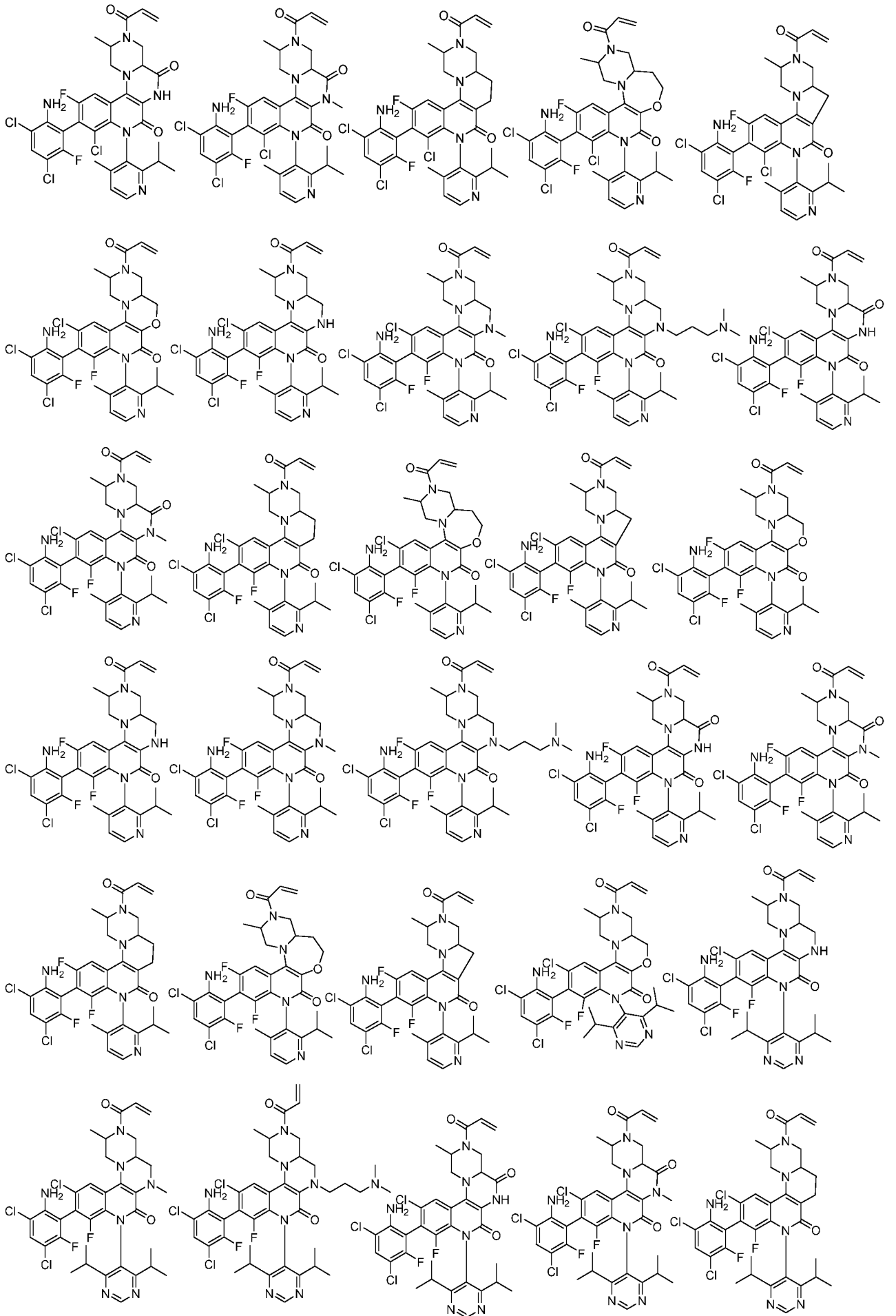


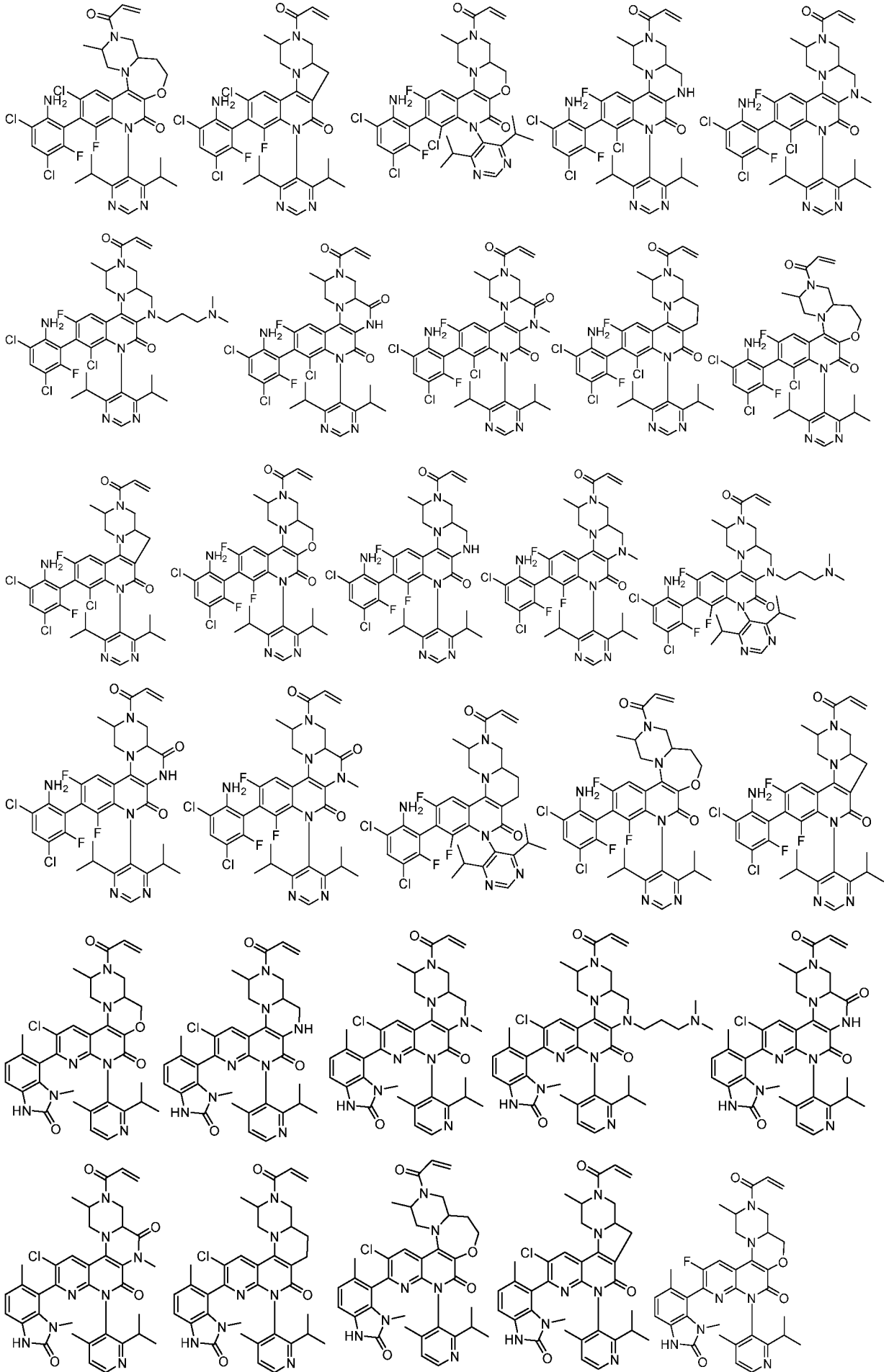


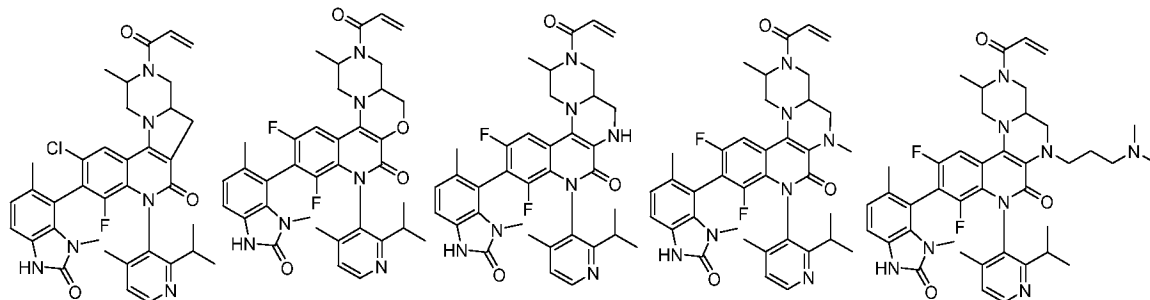
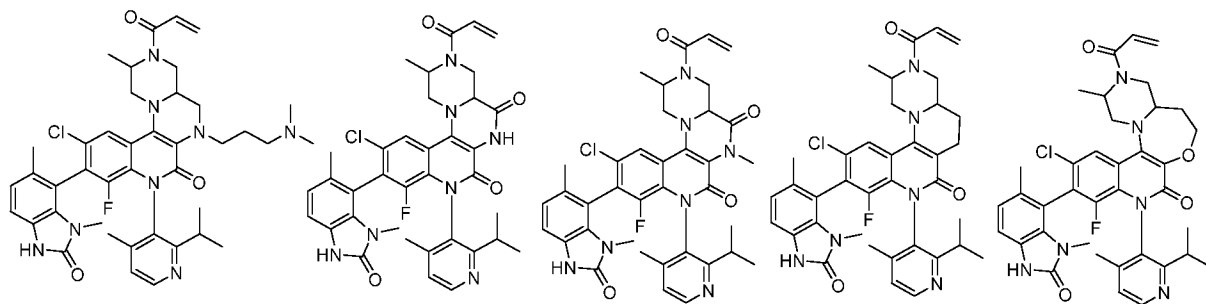
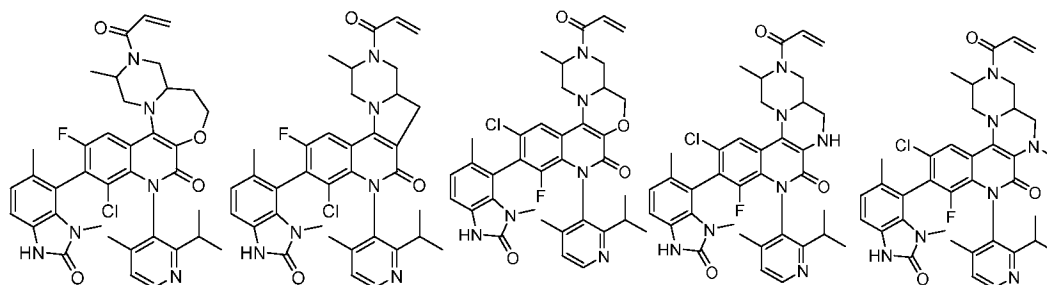
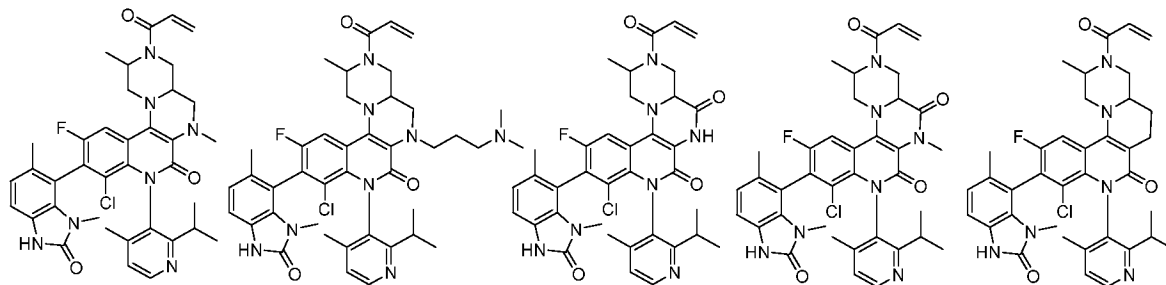
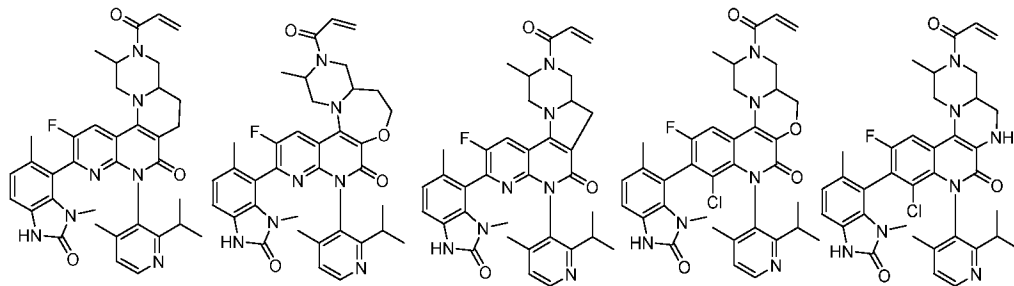
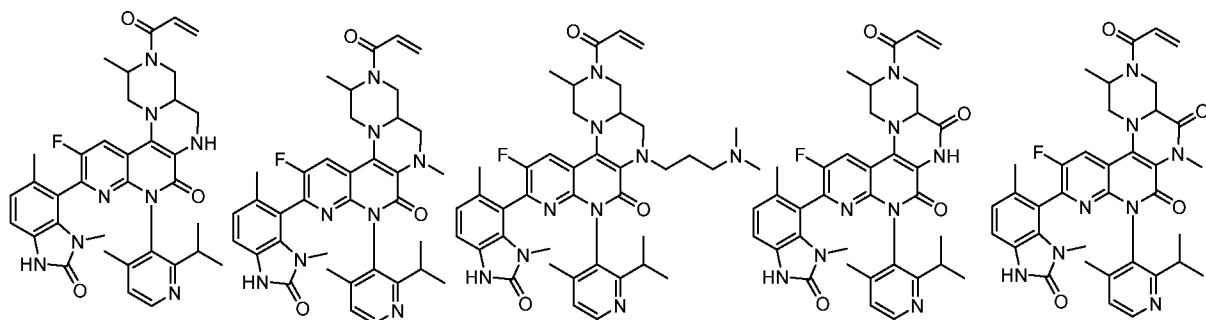


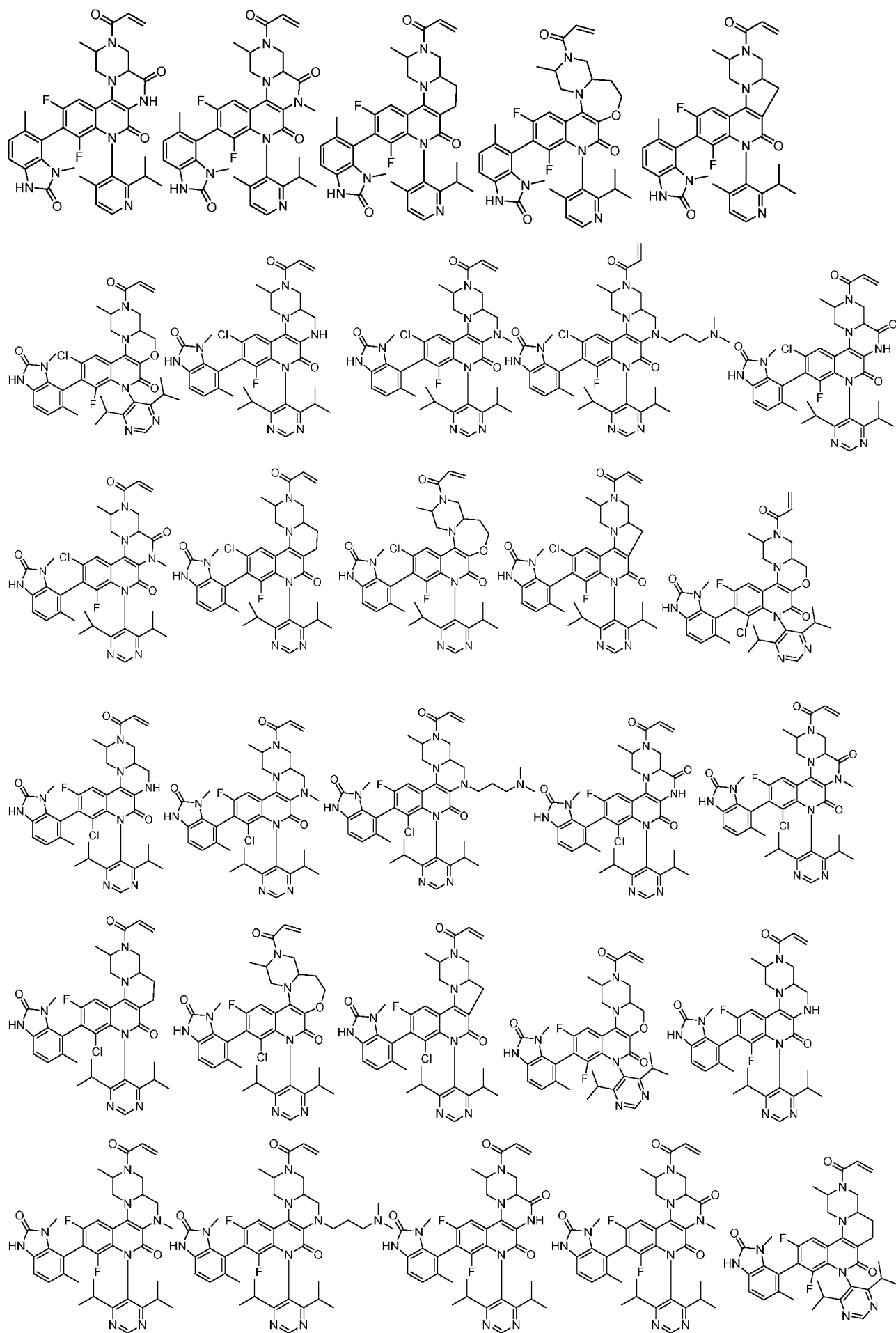


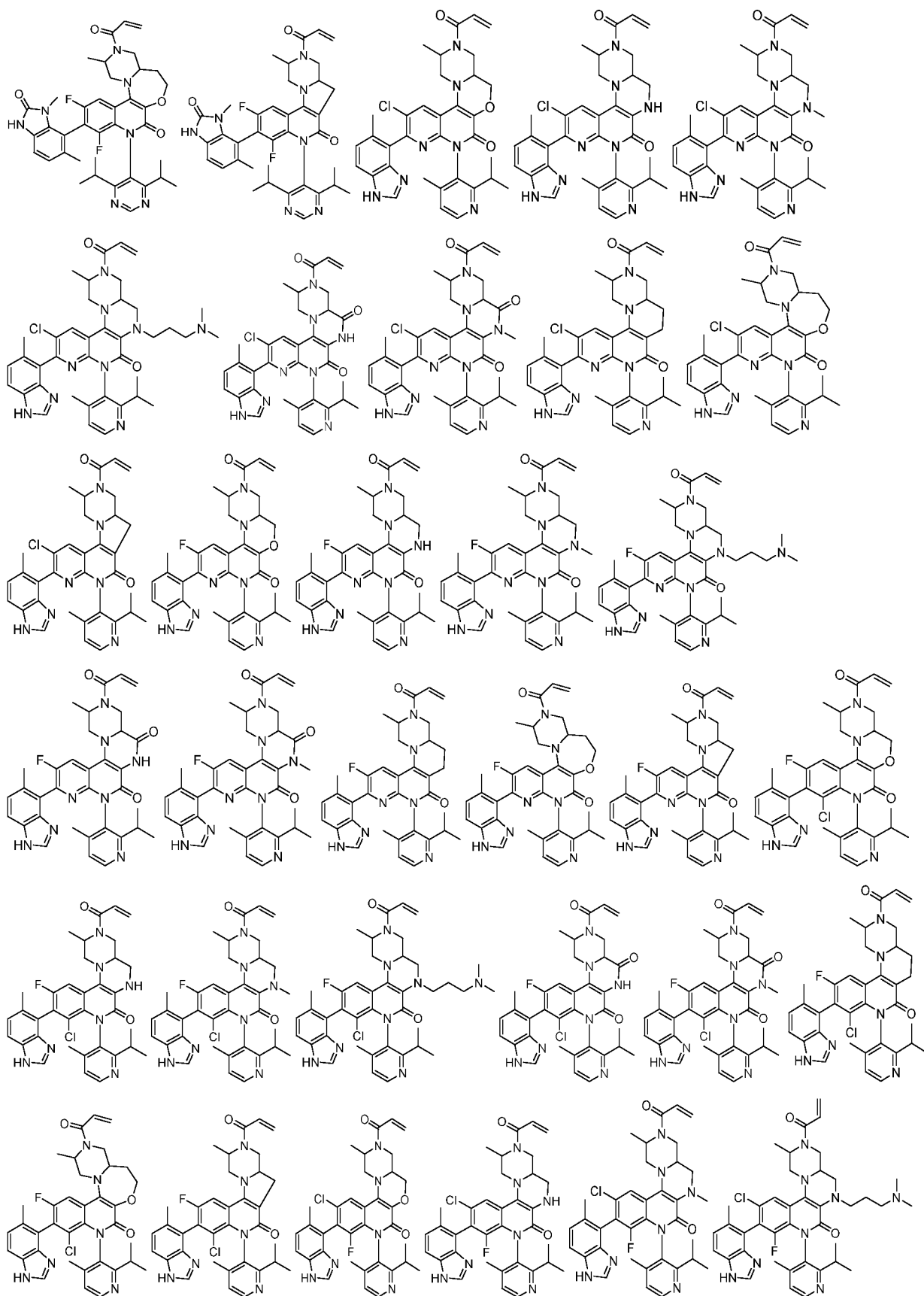


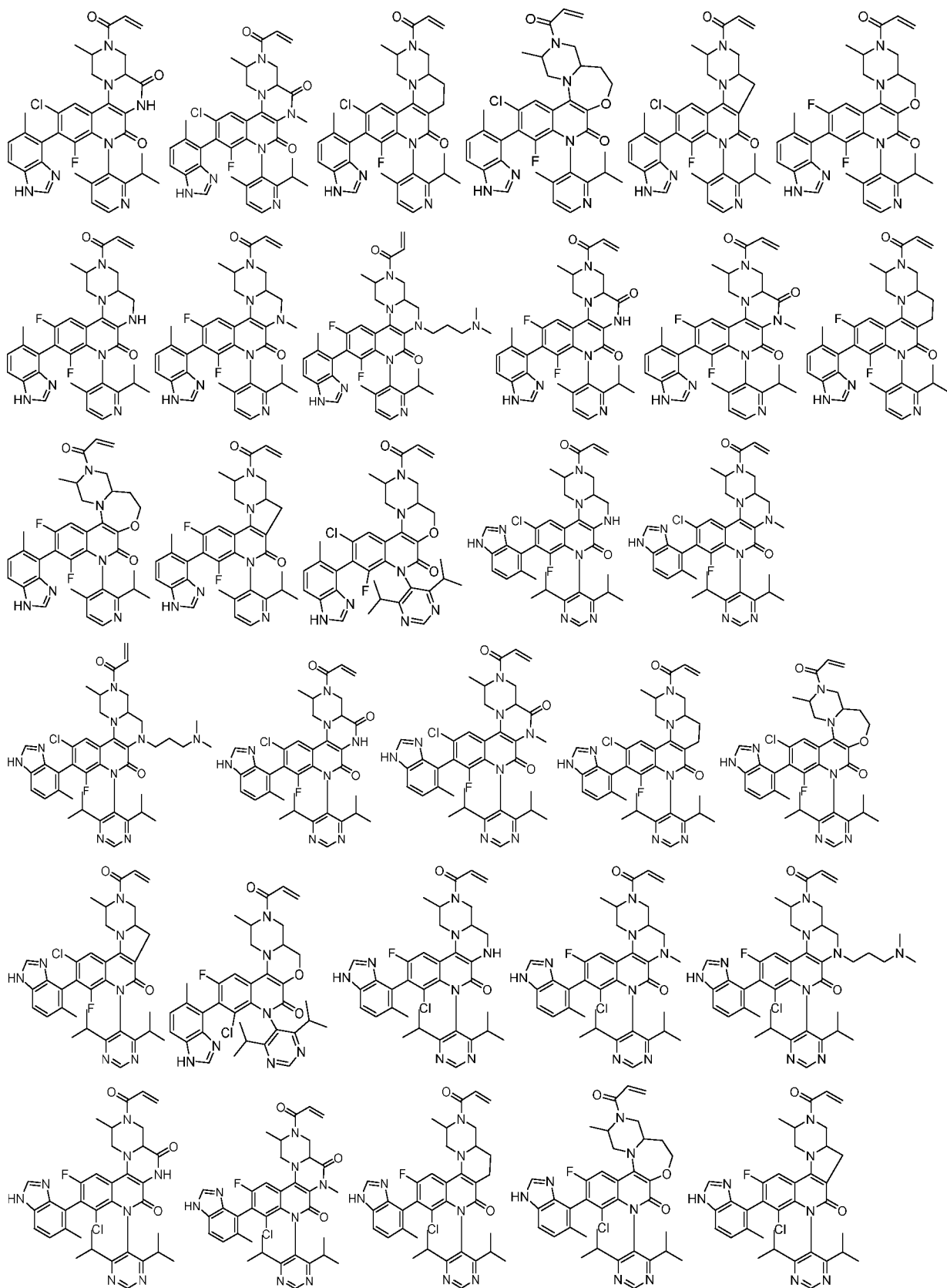


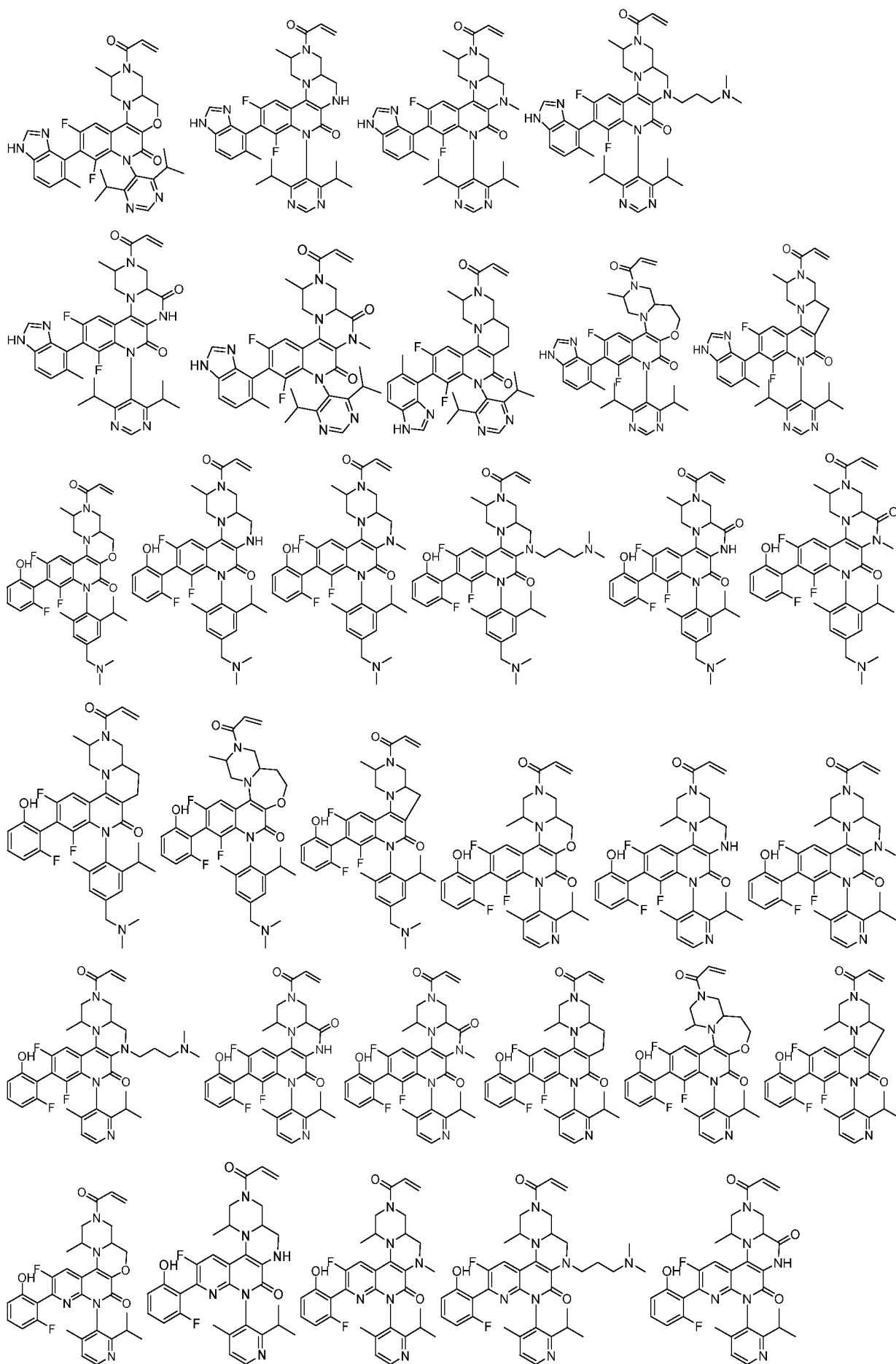


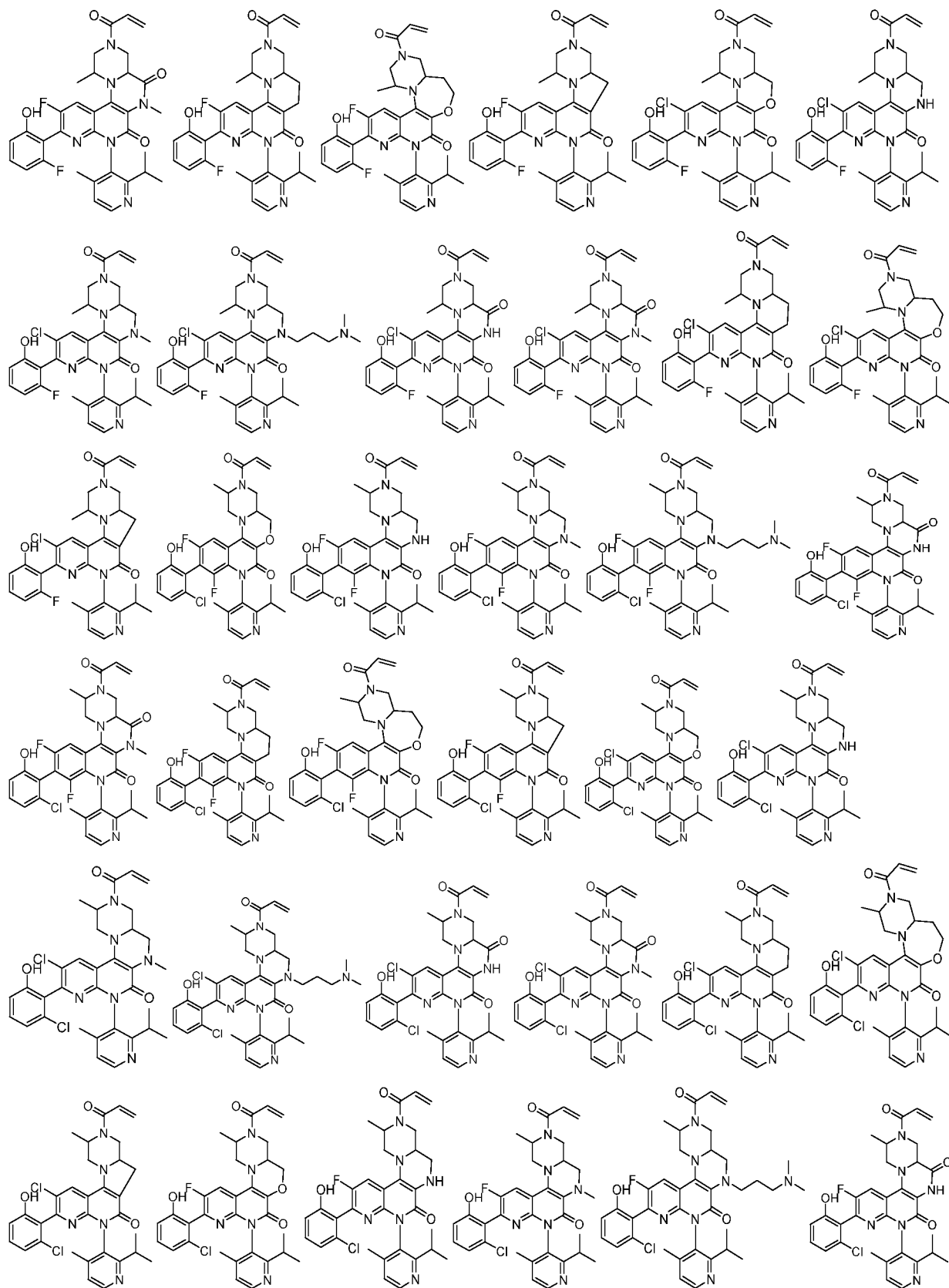


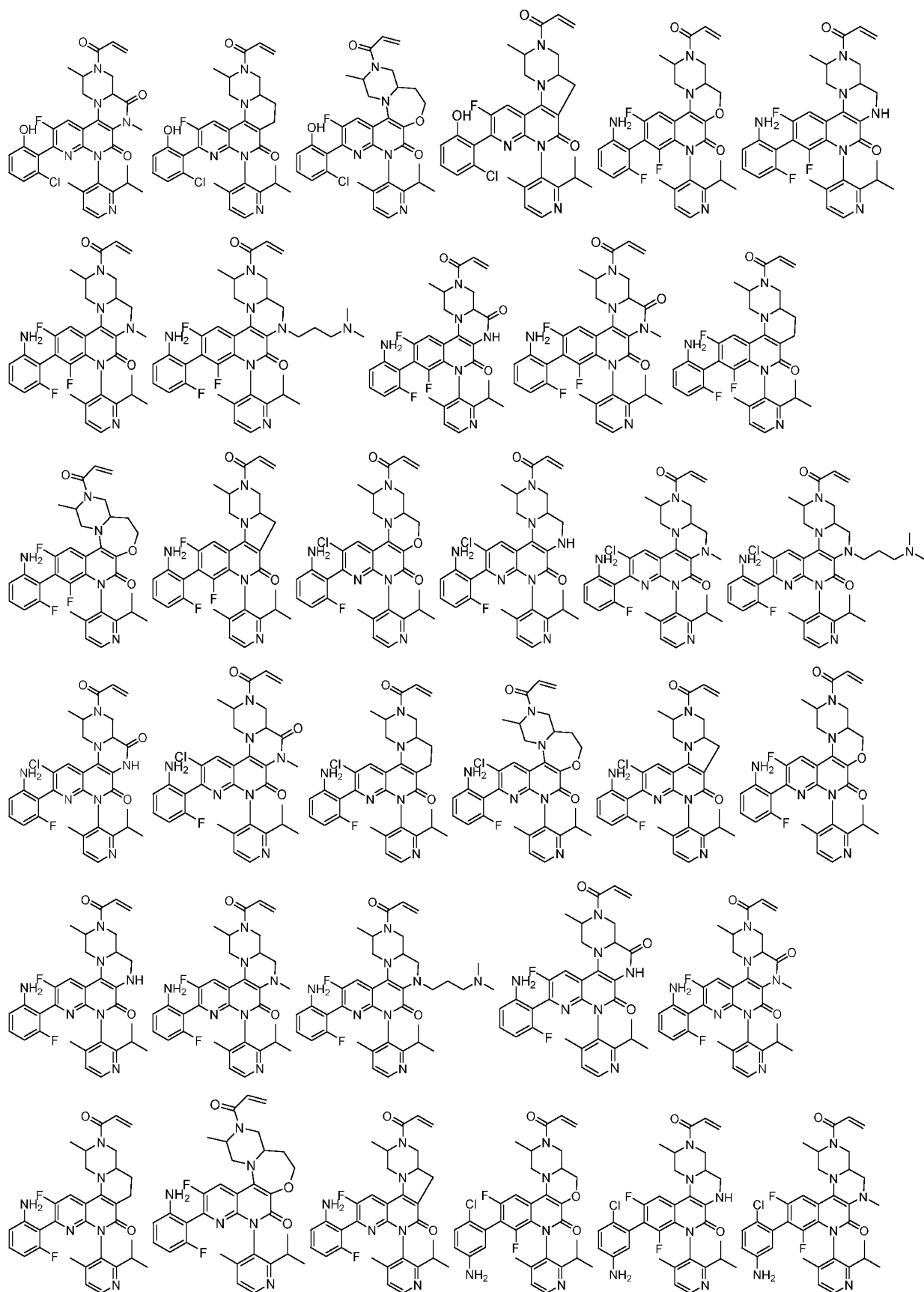


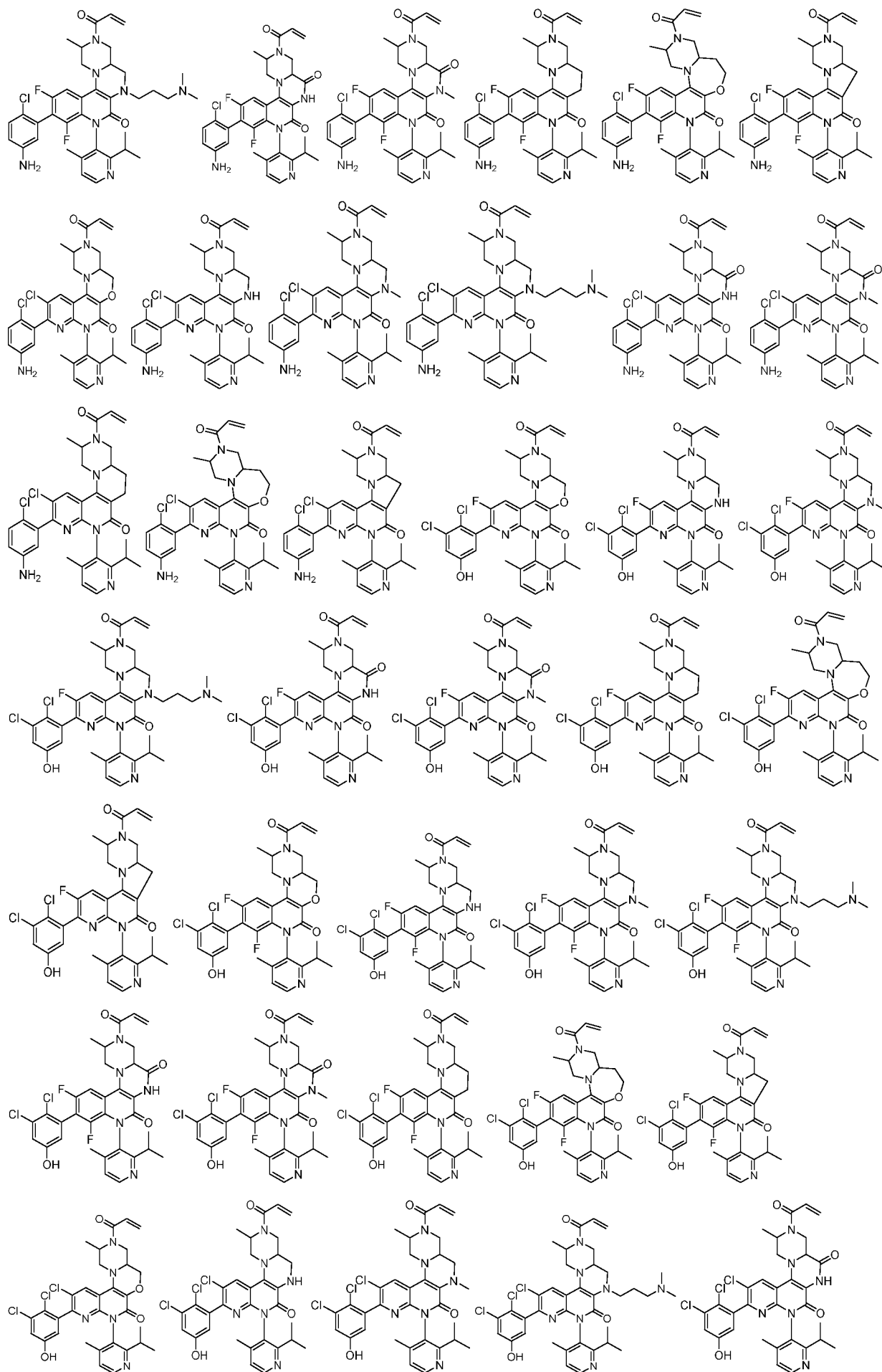


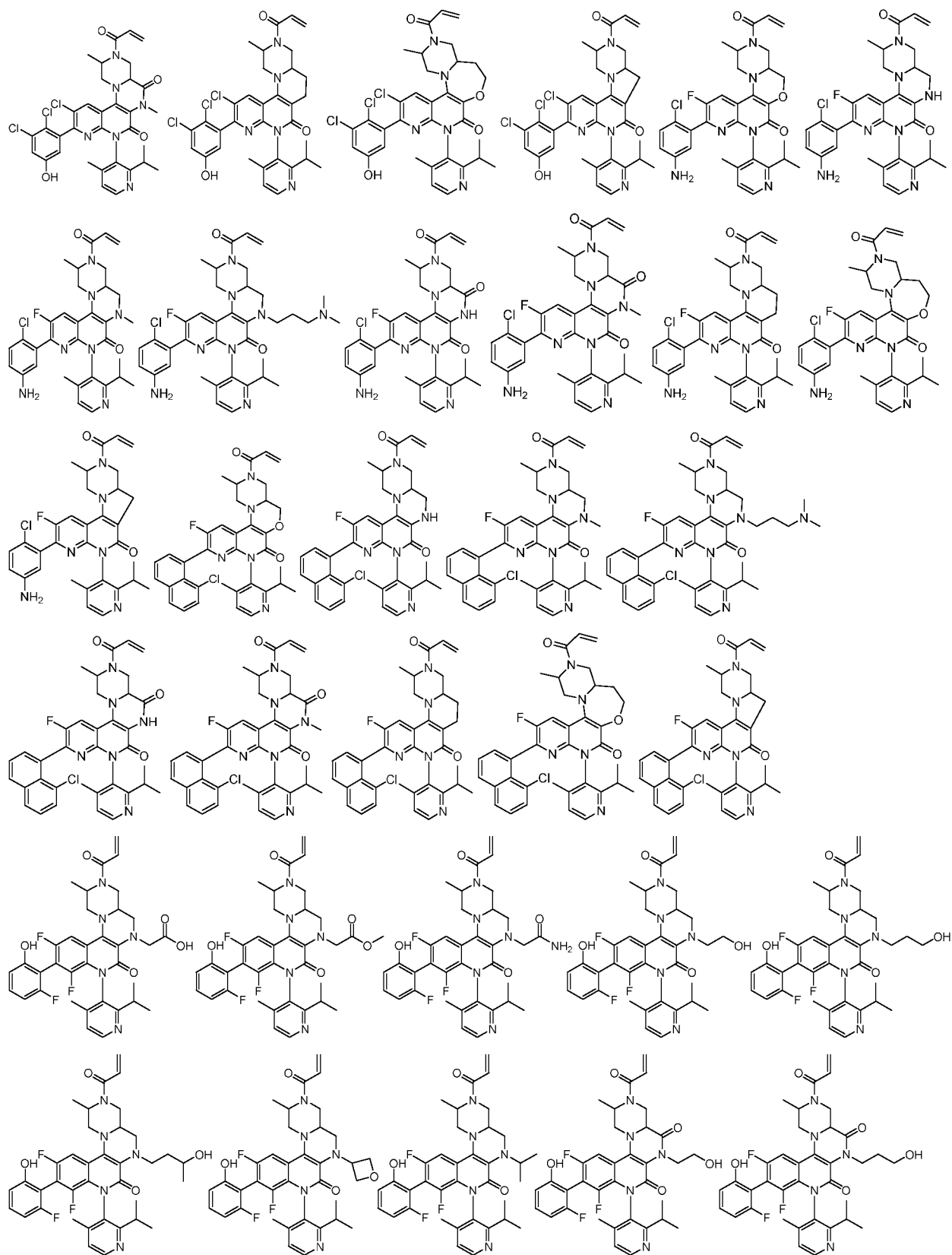


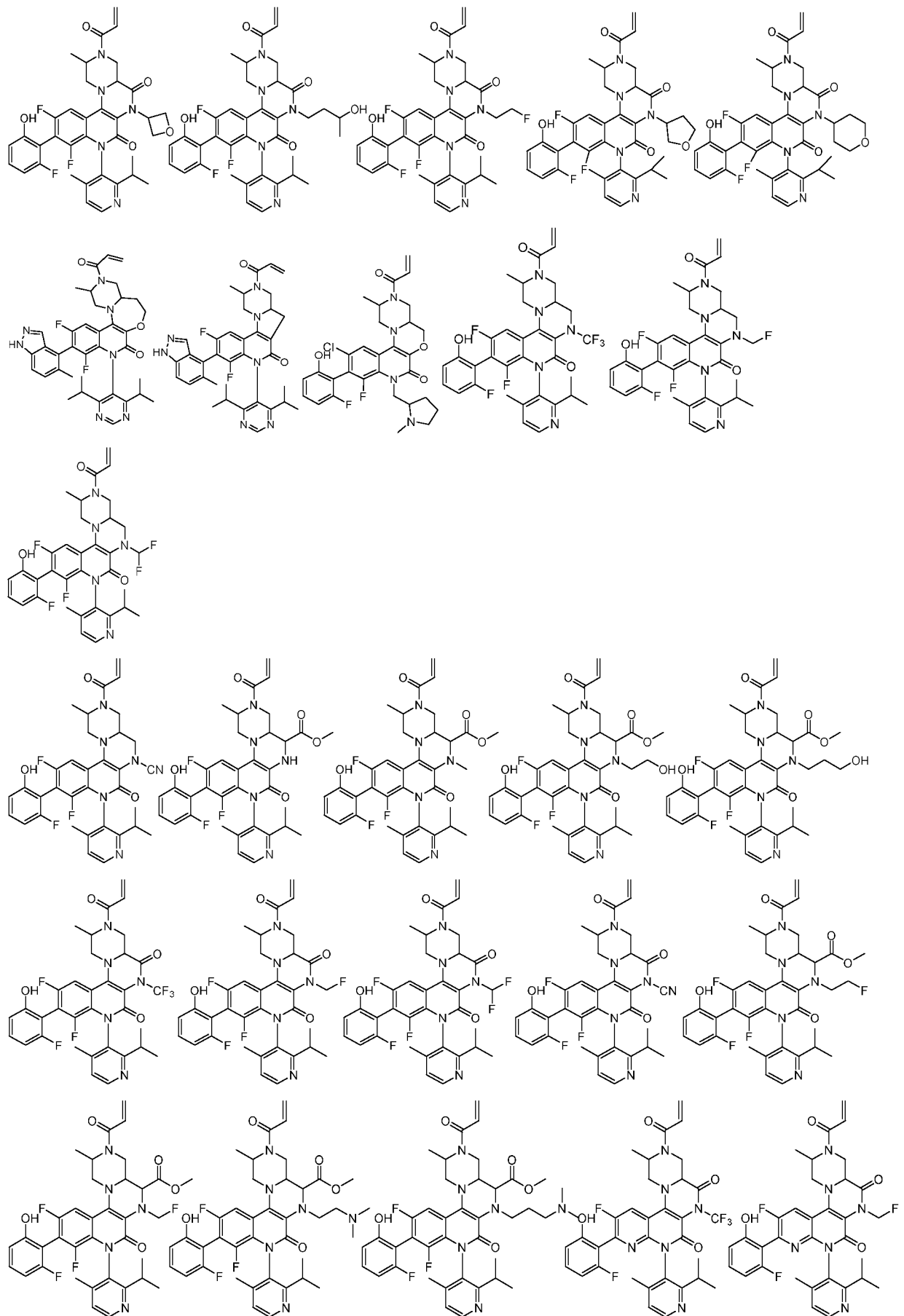


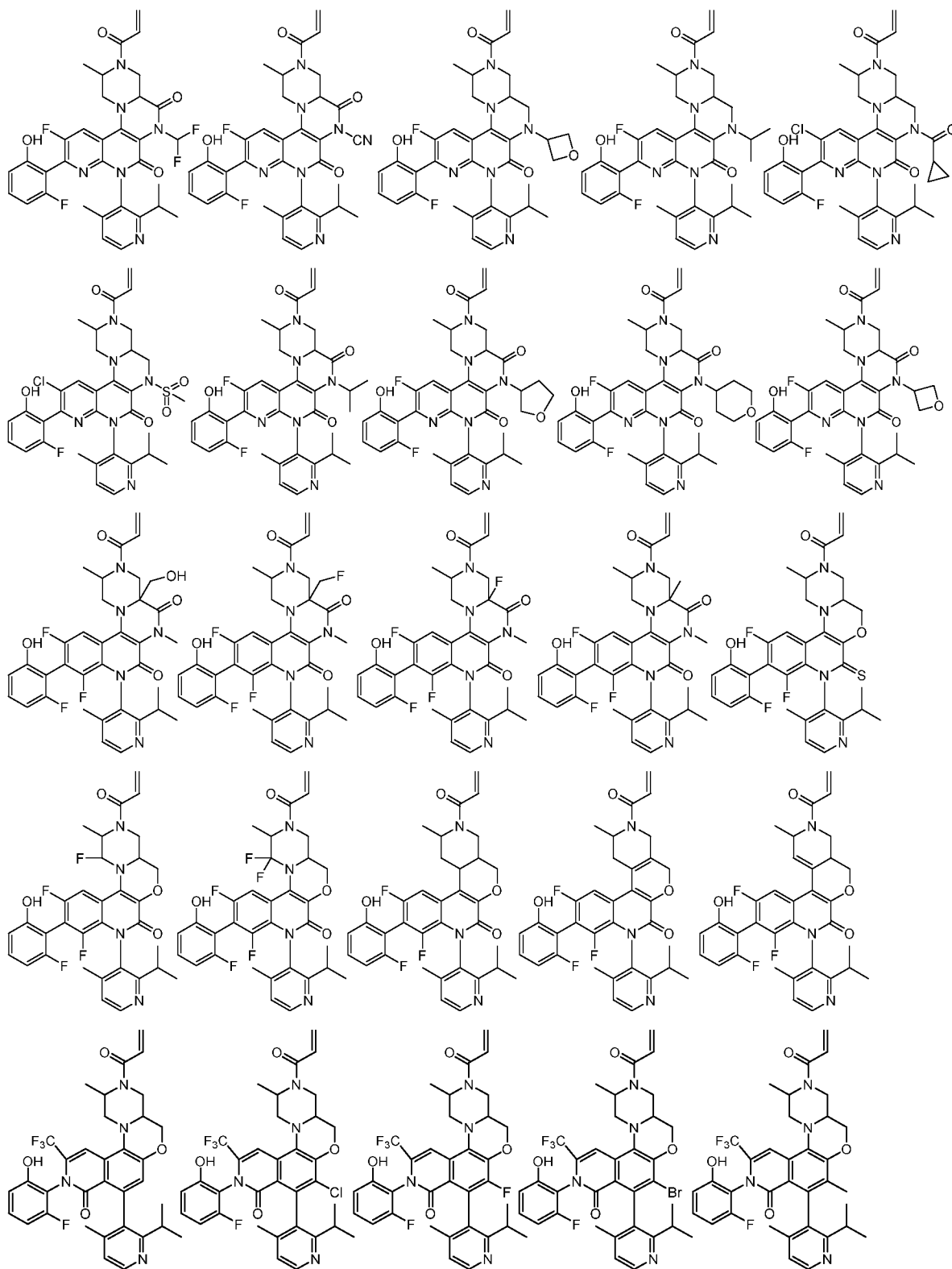


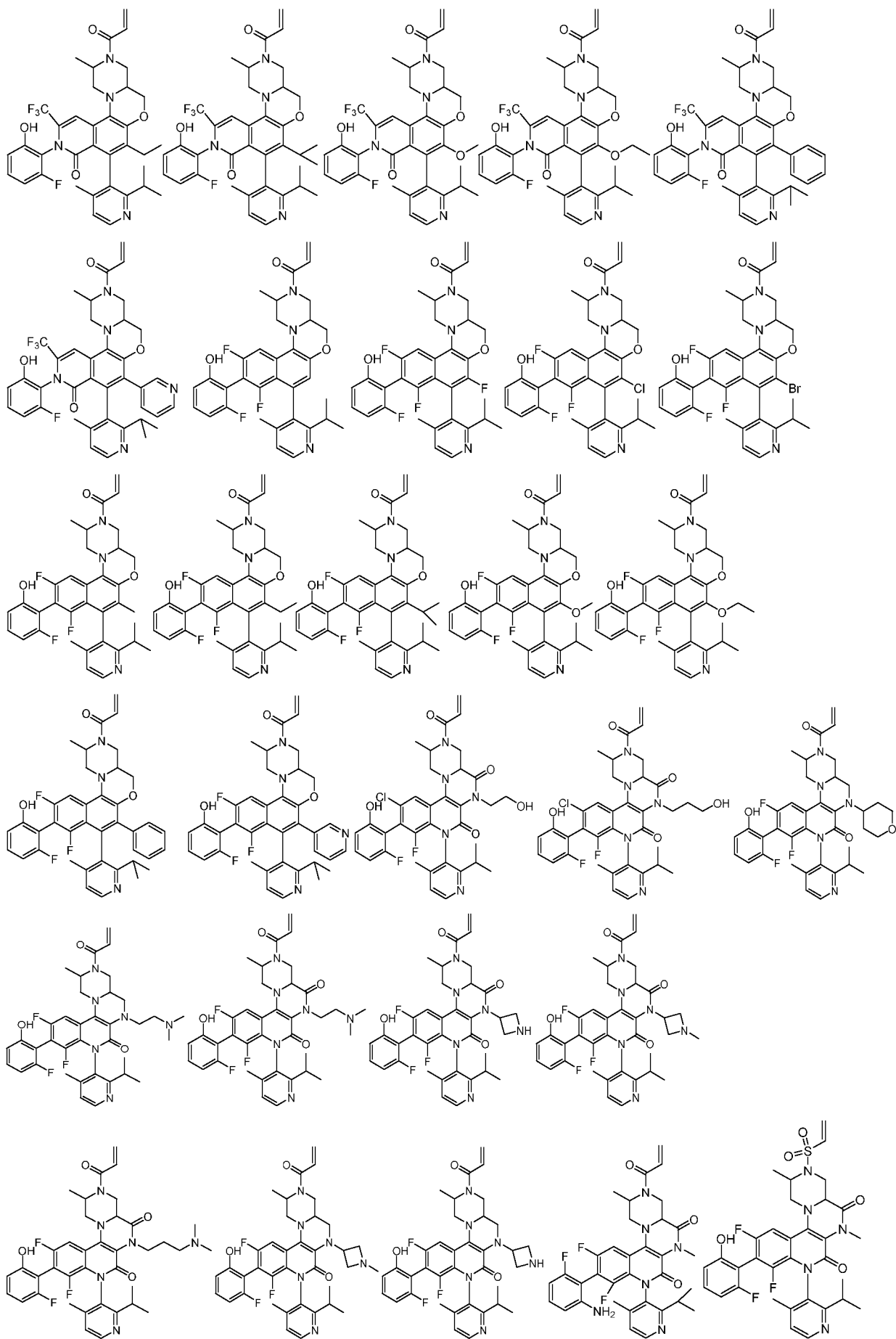


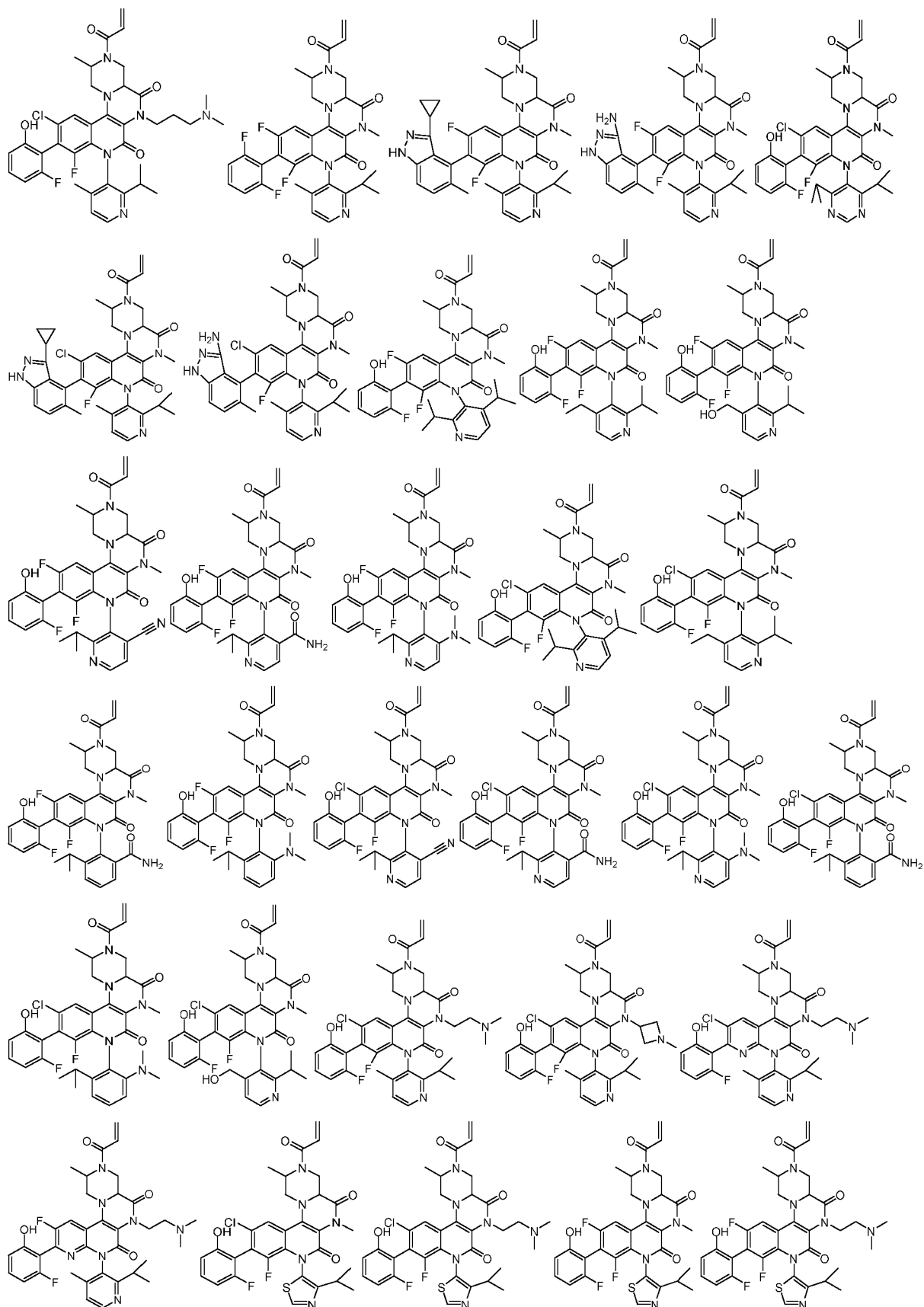


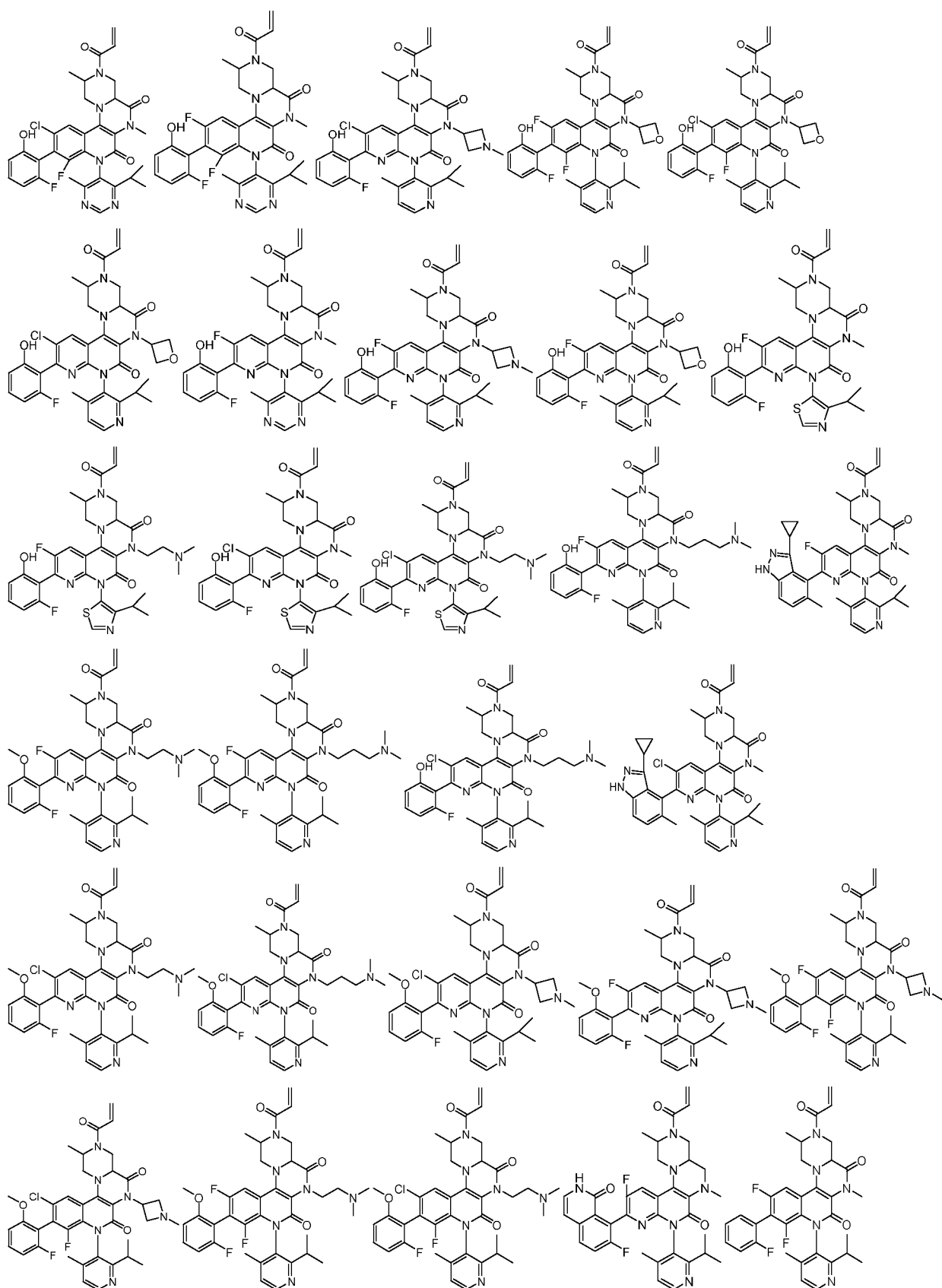


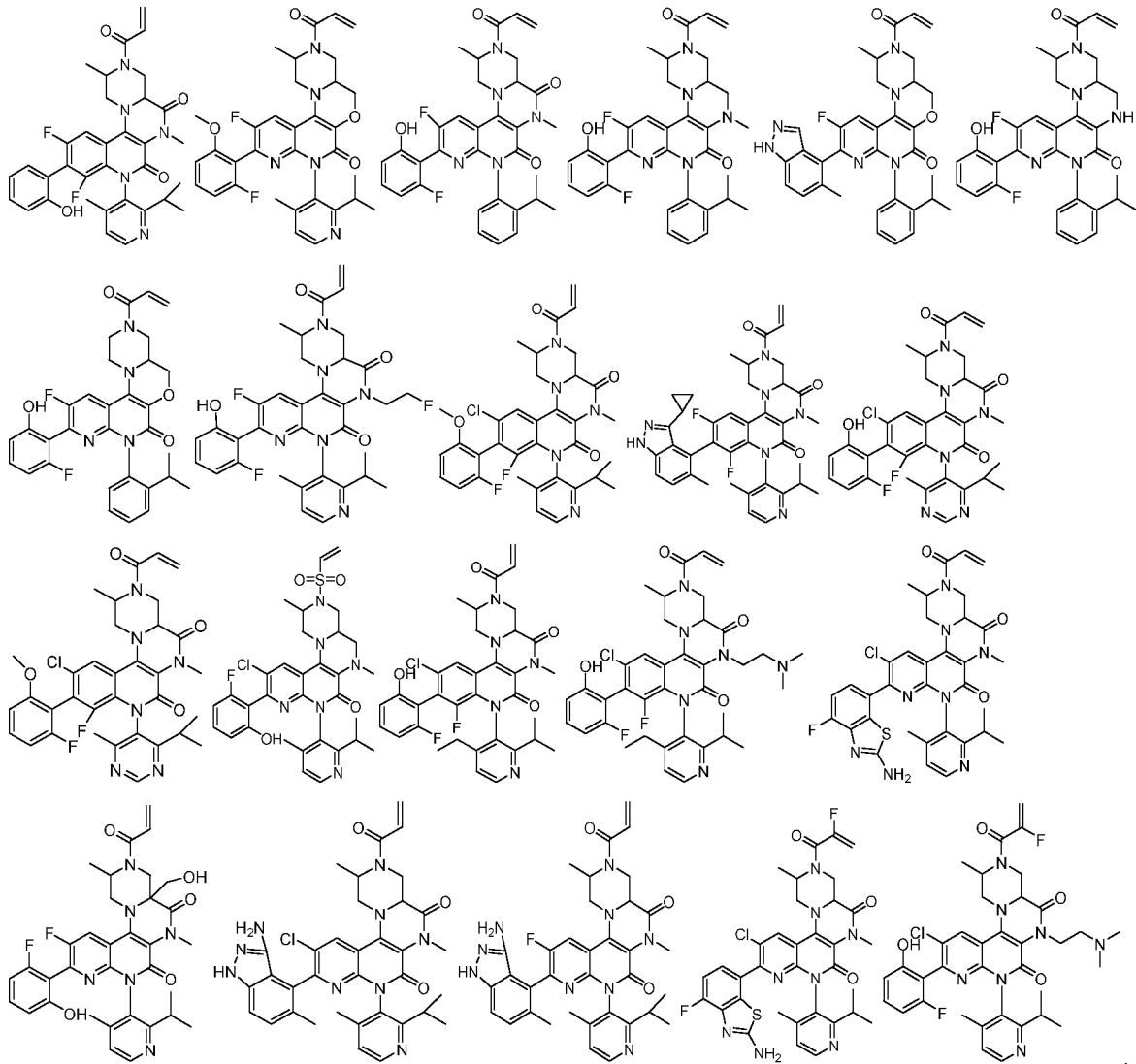












[0079] Согласно следующему аспекту настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая вышеуказанные соединения, их оптические изомеры и фармацевтически приемлемые соли, а также один или более фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей или вспомогательных веществ.

[0080] Согласно следующему аспекту настоящего изобретения предложено применение вышеуказанных соединений, их оптических изомеров и фармацевтически приемлемых солей или вышеуказанной фармацевтической композиции в получении лекарственного средства для предотвращения и/или лечения заболеваний, связанных KRAS-G12C.

[0081] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения вышеуказанное заболевание, связанное с KRAS-G12C, выбрано из немелкоклеточного рака легкого, рака ободочной кишки и рака поджелудочной железы.

[0082] Определения и описание


[0083] Если не определено иное условие, когда следующие термины и выражения используются в настоящем документе, они имеют следующие значения. При отсутствии конкретного определения конкретные термины или выражения не следует считать неопределенными или неясными, но следует понимать в обычном смысле. Когда товарное наименование присутствует в настоящем документе, оно предназначено для определения соответствующего товара или его активного ингредиента.

[0084] Термин «фармацевтически приемлемый» используется в настоящем документе в отношении таких соединений, материалов, композиций и/или дозированных форм, которые являются подходящими для применения в контакте с тканями человека и животного в пределах объема медицинского заключения и не создают чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, а также выполняют условие обоснованного соотношения выгоды и риска.

[0085] Термин «фармацевтически приемлемая соль» означает соль соединения согласно настоящему изобретению, которую получают посредством реакции соединения, содержащего конкретный заместитель согласно настоящему изобретению, с относительно нетоксичной кислотой или основанием. Когда соединение согласно настоящему изобретению содержит относительно кислую функциональную группу, соль присоединения основания может быть получена посредством введения нейтральной формы соединения в контакт с достаточным количеством основания в чистом растворе или подходящем инертном растворителе. Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания представляют собой соли натрия, калия, кальция, аммония, органического амина или магния, или аналогичные соли. Когда соединение согласно настоящему изобретению содержит относительно основную функциональную группу, соль присоединения кислоты может быть получена посредством введения нейтральной формы соединения в контакт с достаточным количеством кислоты в чистом растворе или подходящем инертном растворителе. Примерные фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты представляют собой соли неорганических кислот, причем в качестве неорганической кислоты выступают, например, хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, азотная кислота, угольная кислота, гидрокарбонат, фосфорная кислота, гидрофосфат, дигидрофосфат, серная кислота, гидросульфат, йодистоводородная кислота, фосфористая кислота и т. д.; и соли органических кислот, причем в качестве неорганической кислоты выступают, например, уксусная кислота, пропионовая кислота, изомасляная кислота, малиновая кислота, малоновая кислота, бензойная кислота, янтарная кислота, суберовая кислота, фумаровая кислота, молочная кислота, миндальная кислота, фталевая кислота, бензолсульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, лимонная кислота, винная кислота метансульфоновая кислота и т. д.; а также соли аминокислот (таких как аргинин и т. д.) и соли органических кислот, таких как глюкуроновая кислота и т. д. Определенные конкретные соединения согласно настоящему изобретению одновременно содержат основные и кислотные функциональные группы и, таким образом, они могут быть превращены в любые соли присоединения основания или соли присоединения кислоты.

[0086] Фармацевтически приемлемая соль согласно настоящему изобретению может быть получена из исходного соединения, которое содержит кислый или основной фрагмент, традиционным химическим способом. Как правило, такая соль может быть получена посредством реакции формы свободной кислоты или свободного основания соединения со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе или их смеси.

[0087] Короткая горизонтальная черта («-»), которая не находится между двумя буквами или символами, означает место присоединения заместителя. Например, C₁₋₆-алкилкарбонил- означает C₁₋₆-алкил, который присоединяется к остальной части молекулы через карбонильную группу. Однако когда место присоединения заместителя, например, галогена в качестве заместителя, является очевидным для специалистов в данной области техники, эта черта «-» может отсутствовать.



[0088] Когда валентная связь группы обозначена штриховой линией «- -», например, в «», волнистая линия показывает точку присоединения группы к остальной части молекулы.

[0089] Соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в конкретных формах геометрических изомеров или стереоизомеров, или оптических изомеров. Согласно настоящему изобретению предусмотрены все такие соединения, в том числе цис- и транс-изомеры, (-)-and (+)-энантимеры, (R)- и (S)-энантимеры, диастереомерные изомеры, (D)-изомеры, (L)-изомеры, а также рацемические смеси и другие соответствующие смеси, такие как обогащенные энантиомерами или диастереомерами смеси, все их которых находятся в пределах объема настоящего изобретения. Дополнительные асимметричные атомы углерода могут присутствовать в заместителях, таких как алкил. Все указанные изомеры и их смеси находятся в пределах объема настоящего изобретения.

[0090] Если не определено иное условие, термин «энантиомер» или «оптический изомер» означает стереоизомеры, которые представляют собой зеркальные изображения друг друга.

[0091] Если не определено иное условие, термин «цис-транс-изомер» или «геометрический изомер» обусловлен невозможностью свободного вращения вокруг двойных связей или простых связей атомов углерода, которые образуют кольцо.

[0092] Если не определено иное условие, термин «диастереомер» означает стереоизомеры, в которых молекулы содержат два или более хиральных центров, и соотношение между молекулами не представляет собой зеркальное изображение.

[0093] Если не определено иное условие, абсолютную конфигурацию стереоцентра показывает сплошная клиновидная линия связи () и штриховая клиновидная линия связи ().

[0094] Соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в конкретной конфигурации. Если не определено иное условие, термин «таутомер» или «таутомерная форма» означает, что при комнатной температуре изомеры различных функциональных групп находятся в динамическом равновесии и могут быстро превращаться друг в друга. Если возможно существование таутомеров (например, в растворе), может быть достигнуто химическое равновесие таутомеров. Например, протонные таутомеры (также называемые термином «прототропные таутомеры») претерпевают взаимное превращение посредством миграции протона, такой как кето-енольная изомеризация и имино-енаминная изомеризация. Валентные таутомеры претерпевают некоторую рекомбинацию образующих связи электронов, которая приводит к взаимному превращению. Конкретный пример кето-енольной таутомеризации представляет собой взаимное превращение двух таутомеров, представляющих собой пентан-2,4-дион и 4-гидроксипент-3-ен-2-он.

[0095] Соединение согласно настоящему изобретению может содержать в неестественных пропорциях имеющие различные атомные массы изотопы одного или более химических элементов, которые составляют данное соединение. Например, соединение может содержать радиоактивную метку, представляющую собой радиоактивный изотоп, такой как тритий (^3H), йод-125 (^{125}I) или углерод-14 (^{14}C). В качестве еще одного примера, дейтерированные лекарственные средства могут быть получены посредством замещения водорода тяжелым водородом, и при этом связь, которую образуют атомы дейтерия и углерода, является более прочной, чем связь, которую образуют атомы обычного водорода и углерода, и по сравнению с недейтерированными лекарственными средствами дейтерированные лекарственные средства имеют преимущества пониженного уровня токсичности и побочных эффектов, повышенной устойчивости лекарственного средства, усиленной эффективности, более продолжительного периода биологического полураспада лекарственных средств и т. д. Все изотопные вариации соединения согласно настоящему изобретению, в том числе радиоактивные и нерадиоактивные, входят в объем настоящего изобретения. Термин «необязательный» или «необязательно» означает, что следующее за ним событие или состояние может возникать, но не представляет собой необходимость, причем данный термин распространяется на

случай, в котором событие или состояние возникает, и на случай, в котором событие или состояние не возникает.

[0096] Со стереохимическими определениями и правилами можно ознакомиться в работах «Словарь химических терминов», редактор S. P. Parker, издательство McGraw-Hill Book Company, Нью-Йорк (1984 г.); E. Eliel и S. Wilen, «Сtereoхимия органических соединений», издательство John Wiley & Sons, Inc., Нью-Йорк (1994 г.). Многие органические соединения существуют в оптически активной форме, т. е. они обладают способностью поворота плоскости поляризации плоскополяризованного света. В целях описания оптически активных соединений префиксы D и L или R и S используются для обозначения абсолютной конфигурации молекулы по отношению к ее хиральному центру. Префиксы d и l или (+) и (-) используются для обозначения знака вращения плоскополяризованного света под действием данного соединения, причем (-) или l показывает, что данное соединение является левовращающим. Соединения, обозначенные префиксом (+) или d, являются правовращающими. Для данной химической структуры указанные стереоизомеры являются идентичными, за исключением того, что они представляют собой зеркальные изображения друг друга. Конкретные стереоизомеры также могут называться термином «энантимеры», причем смеси таких изомеров часто называются термином «энантиомерные смеси». Смесь энантиомеров в соотношении 50:50 называется терминами «рацемическая смесь» или «рацемат» и может присутствовать в химических реакциях или процессах, в которых отсутствует стереоселективность или стереоспецифичность. Терминами «рацемическая смесь» или «рацемат» обозначается эквимольная смесь двух энантиомеров, которая не обладает оптической активностью.

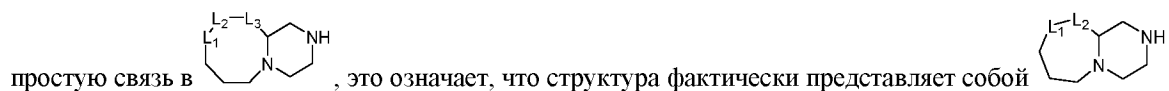
[0097] Рацемическая смесь может быть использована в своей собственной форме или разделена на индивидуальные изомеры. Посредством такого разделения можно получать стереохимически чистое соединение или смесь, обогащенную одним или более изомерами. Способы разделения изомеров хорошо известны (см. работу N. L. Arlinger и E. L. Eliel, «Вопросы стереохимии», том 6, Wiley Interscience, 1971 г.), в том числе физические способы, такие как хроматография с применением хиральных адсорбентов. Индивидуальные изомеры в хиральной форме могут быть получены из хиральных предшественников. В качестве альтернативы, индивидуальный изомер может быть получен в результате химического разделения из смеси посредством образования диастереомерных солей с хиральными кислотами (например, могут быть получены индивидуальные энантимеры с применением таких кислот, как 10-камфорсульфоновая кислота, камфорная кислота, α -бромкамфорная кислота, винная кислота, диацетилвинная кислота, яблочная кислота, пирролидон-5-карбоновая кислота и т. д.), причем осуществляют многоступенчатую кристаллизацию соли, а затем получают одно или два разделенных основания, и при этом данный процесс необязательно повторяют; в результате этого получают один или два изомера, в которых практически отсутствует другой изомер, т. е. получают желательный стереоизомер с оптической чистотой, составляющей, например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 99,5% по массе. В качестве альтернативы, как хорошо известно специалистам в данной области техники, рацемат может быть ковалентно связан со вспомогательным хиральным соединением для получения диастереомеров.

[0098] Термин «замещенный» означает, что один или более атомов водорода при конкретном атоме замещены заместителями, включая варианты дейтерия и водорода, при том условии, что валентность конкретного атома является нормальной, и замещенное соединение является устойчивым. Когда в качестве заместителя присутствует (т. е. =O), это означает, что он замещает два атома водорода. Положения в ароматическом кольце не могут быть замещены кислородом. Термин «необязательно замещенный» означает, что атом может быть замещен заместителем или нет, если не определено иное условие, причем тип и число

заместителей могут быть произвольными, при том условии, если это является возможным в химическом отношении.

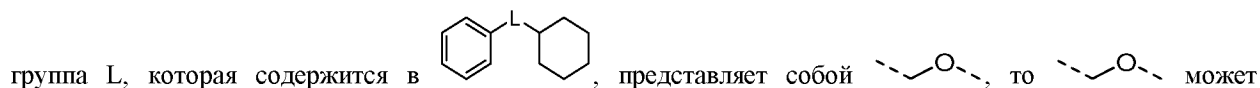
[0099] Когда какой-либо радикал (например, R) встречается в составе или структуре соединения более чем один раз, определение этого радикала в каждом случае является независимым. Таким образом, например, если группа содержит в качестве заместителей от 0 до 2 R, то группа может быть необязательно замещенной и содержащей вплоть до двух R, причем определение R в каждом случае является независимым. Кроме того, сочетание заместителей и/или соответствующих вариантов допускается только в том случае, когда в результате этого сочетания получается устойчивое соединение.

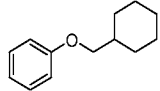
[0100] Когда в качестве одного из переменных значений выбрана простая связь, это означает, что два соединенные группы находятся в непосредственном соединении. Например, когда L₃ представляет собой

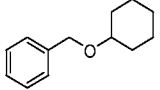


[0101] Когда в списке заместителей не указано, к какому атому присоединяется замещенная группа, заместители могут присоединяться к любому атому. Например, пиридил в качестве заместителя может присоединяться к замещенной группе при любом атом углерода в пиридиновом кольце.

[0102] Когда присутствующая в списке соединительная группа не показывает направление для присоединения, это направление для присоединения является произвольным например, соединительная



присоединяться к бензольному кольцу и циклогексану с образованием  в таком же направлении, как направление чтения слева направо, а также может присоединяться к бензольному кольцу и циклогексану

с образованием  в направлении, противоположном по отношению к направлению чтения слева направо. Сочетание соединительных групп, заместителей и/или соответствующих переменных значений допускается только в том случае, когда в результате такого сочетания может быть получено устойчивое соединение.

[0103] Если не определено иное условие, число атомов в кольце обычно определяется как число членов кольца, например, «5-7-членное кольцо» представляет собой «кольцо», содержащее от 5 до 7 атомов в кольцевой конфигурации.

[0104] Если не определено иное условие, термин «C₁₋₆-алкил» означает линейную или разветвленную насыщенную углеводородную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода. C₁₋₆-алкил может представлять собой C₁₋₅, C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₄, C₆ и C₅-алкил и т. д.; он может быть одновалентным (например, метил), двухвалентным (например, метилен) или многовалентным (например, метин). Примерный C₁₋₆-алкил может представлять собой, но без ограничения, метил (Me), этил (Et), пропил (в том числе н-пропил и изопропил), бутил (в том числе н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил), пентил (в том числе н-пентил, изопентил и неопентил), гексил и т. д.

[0105] Если не определено иное условие, термин «C₁₋₃-алкил» означает линейную или разветвленную насыщенную углеводородную группу, содержащую от 1 до 3 атомов углерода. C₁₋₃-алкил может представлять собой C₁₋₂ и C₂₋₃-алкил и т. д.; он может быть одновалентным (например, метил), двухвалентным (например,

метилен) или многовалентным (например, метин). Примерный C_{1-3} -алкил может представлять собой, но без ограничения, метил (Me), этил (Et), пропил (в том числе *n*-пропил и изопропил) и т. д.

[0106] Термин «гетероалкил», индивидуально или в сочетании с другим термином, означает устойчивую алкильную группу с неразветвленной или разветвленной цепью или соответствующую комбинацию, которую составляют определенное число атомов углерода и по меньшей мере один гетероатом или гетероатомная группа. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероатомы выбраны из В, О, N и S, причем атомы азота и серы необязательно являются окисленными, и при этом гетероатомы азота необязательно являются кватернизованными. Согласно другим вариантам осуществления гетероатомная группа выбрана из $-C(=O)O-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-S(=O)$, $-S(=O)_2-$, $-C(=O)N(H)-$, $-N(H)-$, $-C(=NH)-$, $-S(=O)_2N(H)-$ и $-S(=O)N(H)-$. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероалкил представляет собой C_{1-6} -гетероалкил; согласно другим вариантам осуществления гетероалкил представляет собой C_{1-3} -гетероалкил. Гетероатомы или гетероатомные группы могут занимать любые внутренние положения гетероалкильной группы, в том числе положения, в которых алкил присоединен к остальной части молекулы, но термины «алкокси», «алкиламино» и «алкилтио» (или «тиоалкокси») представляют собой традиционные выражения, означающие такие алкильные группы, которые присоединены к остальной части молекулы через атом кислорода, аминогруппу или атом азота, соответственно. Примерный гетероалкил представляет собой, но без ограничения, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, $-OCH_2(CH_3)_2$, $-CH_2-CH_2-O-CH_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$, $-SCH_3$, $-SCH_2CH_3$, $-SCH_2CH_2CH_3$, $-SCH_2(CH_3)_2$, $-CH_2-S-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S(=O)-CH_3$ и $-CH_2-CH_2-S(=O)_2-CH_3$. Не более чем два гетероатома могут образовывать непрерывную цепь, например, $-CH_2-NH-OCH_3$.

[0107] Если не определено иное условие, термин « C_{1-6} -алкокси» означает алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, которая присоединена к остальной части молекулы через атом кислорода. C_{1-6} -алкокси представляет собой C_{1-4} , C_{1-3} , C_{1-2} , C_{2-6} , C_{2-4} , C_6 , C_5 , C_4 и C_3 -алкокси и т. д. Примерный C_{1-6} -алкокси представляет собой, но без ограничения, метокси, этокси, пропокси (в том числе *n*-пропокси и изопропокси), бутокси (в том числе *n*-бутокси, изобутокси, втор-бутокси и трет-бутокси), пентокси (в том числе *n*-пентокси, изопентилокси и неопентилокси), гексилокси и т. д.

[0108] Если не определено иное условие, термин « C_{1-3} -алкокси» означает алкильную группу, содержащую от 1 до 3 атомов углерода, которые присоединяются к остальной части молекулы через атом кислорода. C_{1-3} -алкокси может представлять собой C_{1-2} , C_{2-3} , C_3 и C_2 -алкокси и т. д. Примерный C_{1-3} -алкокси может представлять собой, но без ограничения, метокси, этокси, пропокси (в том числе *n*-пропокси и изопропокси) и т. д.

[0109] Если не определено иное условие, термин « C_{1-6} -алкиламино» означает алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, которая присоединяется к остальной части молекулы через аминогруппу. C_{1-6} -алкиламино представляет собой C_{1-4} , C_{1-3} , C_{1-2} , C_{2-6} , C_{2-4} , C_6 , C_5 , C_4 , C_3 и C_2 -алкиламино и т. д. Примеры C_{1-6} -алкиламино представляют собой, но без ограничения, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)CH_2CH_3$, $-N(CH_2CH_3)(CH_2CH_3)$, $-NHCH_2CH_2CH_3$, $-NHCH_2(CH_3)_2$, $-NHCH_2CH_2CH_2CH_3$ и т. д.

[0110] Если не определено иное условие, термин « C_{1-3} -алкиламино» означает алкильную группу, содержащую от 1 до 3 атомов углерода, которая присоединяется к остальной части молекулы через аминогруппу. C_{1-3} -алкиламино может представлять собой C_{1-2} , C_3 и C_2 -алкиламино и т. д. Примеры C_{1-3} -алкиламино представляют собой, но без ограничения, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)CH_2CH_3$, $-NHCH_2CH_2CH_3$, $-NHCH_2(CH_3)_2$ и т. д.

[0111] Если не определено иное условие, термин «С₁₋₆-алкилтио» означает алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, которая присоединяется к остальной части молекулы через атом серы. С₁₋₆-алкилтио представляют собой С₁₋₄, С₁₋₃, С₁₋₂, С₂₋₆, С₂₋₄, С₆, С₅, С₄, С₃ и С₂-алкилтио и т. д. Примеры С₁₋₆-алкилтио представляют собой, но без ограничения, -SCH₃, -SCH₂CH₃, -SCH₂CH₂CH₃, -SCH₂(CH₃)₂ и т. д.

[0112] Если не определено иное условие, термин «С₁₋₃-алкилтио» означает алкильную группу, содержащую от 1 до 3 атомов углерода, которая присоединяется к остальной части молекулы через атом серы. С₁₋₆-алкилтио представляют собой С₁₋₃, С₁₋₂ и С₃-алкилтио и т. д. Примеры С₁₋₃-алкилтио представляют собой, но без ограничения, -SCH₃, -SCH₂CH₃, -SCH₂CH₂CH₃, -SCH₂(CH₃)₂ и т. д.

[0113] Если не определено иное условие, «С₃₋₆-циклоалкил» означает насыщенные циклические углеводородные группы, содержащие от 3 до 6 атомов углерода в моноциклических и бициклических системах, причем С₃₋₆-циклоалкил представляет собой С₃₋₅, С₄₋₅ и С₅₋₆-циклоалкил и т. д., и при этом он может быть одновалентным, двухвалентным или многовалентным. Примерные С₃₋₆-циклоалкилы представляют собой, но без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и т. д.

[0114] Если не определено иное условие, термин «3-8-членный гетероциклоалкил», индивидуально или в сочетании с другими терминами, означает насыщенную циклическую группу, содержащую от 3 до 8 кольцевых атомов, соответственно, причем 1, 2, 3 или 4 кольцевых атома представляют собой гетероатомы, независимо выбранные из O, S и N, а остальные представляют собой атомы углерода, причем атомы азота необязательно являются кватернизованными, и гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окисленными (т. е. присутствовать в форме NO и S(O)_p, где p составляет 1 или 2). Этот термин распространяется на моноциклические, бициклические и трициклические кольцевые системы, причем бициклическая кольцевая система может представлять собой спирокольцо, конденсированное кольцо и мостиковое кольцо. Кроме того, если рассматривать «3-8-членный гетероциклоалкил», гетероатом может занимать положение, в котором гетероциклоалкил присоединяется к остальной части молекулы. 3-8-членный гетероциклоалкил может представлять собой 3-6-членный, 3-5-членный, 4-6-членный, 5-6-членный, 4-членный, 5-членный и 6-членный гетероциклоалкил и т. д. Примерные 3-8-членные гетероциклоалкилы представляют собой, но без ограничения, азетидинил, оксетидинил, тиетидинил, пирролидинил, пиразолидинил, имидазолидинил, тетрагидротиофенил (в том числе тетрагидротиофен-2-ил и тетрагидротиофен-3-ил и т. д.), тетрагидрофуранил (в том числе тетрагидрофуран-2-ил и т. д.), тетрагидропиранил, пиперидинил (в том числе 1-пиперидинил, 2-пиперидинил и 3-пиперидинил и т. д.), пиперазинил (в том числе 1-пиперазинил и 2-пиперазинил и т. д.), морфолинил (в том числе 3-морфолинил и 4-морфолинил и т. д.), диоксолил, дитианил, изоксазолидинил, изотиазолидинил, 1,2-оксазинил, 1,2-тиазинил, гексагидропиридазинил, гомопиперазинил, гомопиперидинил или диоксепанил и т. д.

[0115] Если не определено иное условие, термин «3-6-членный гетероциклоалкил», индивидуально или в сочетании с другими терминами, означает насыщенную циклическую группу, содержащую от 3 до 6 кольцевых атомов, соответственно, причем 1, 2, 3 или 4 кольцевых атома представляют собой гетероатомы, независимо выбранные из O, S и N, а остальные представляют собой атомы углерода, причем атомы азота необязательно являются кватернизованными, и гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окисленными (т. е. присутствовать в форме NO и S(O)_p, где p составляет 1 или 2). Этот термин распространяется на моноциклические, бициклические и трициклические кольцевые системы, причем бициклическая кольцевая система может представлять собой спирокольцо, конденсированное кольцо и мостиковое кольцо. Кроме того, если рассматривать «3-6-членный гетероциклоалкил», гетероатом может занимать положение, в котором гетероциклоалкил присоединяется к остальной части молекулы. 3-6-членный

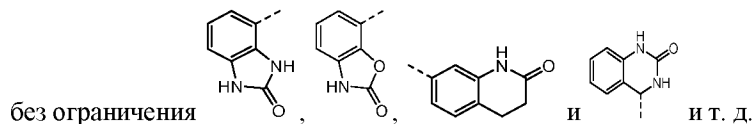
гетероциклоалкил может представлять собой 4-6-членный, 5-6-членный, 4-членный, 5-членный и 6-членный гетероциклоалкил и т. д. Примерные 3-6-членные гетероциклоалкилы представляют собой, но без ограничения, азетидинил, оксетидинил, тиетидинил, пирролидинил, пиразолидинил, имидазолидинил, тетрагидротиофенил (в том числе тетрагидротиофен-2-ил и тетрагидротиофен-3-ил и т. д.), тетрагидрофуранил (в том числе тетрагидрофуран-2-ил и т. д.), тетрагидропиранил, пиперидинил (в том числе 1-пиперидинил, 2-пиперидинил и 3-пиперидинил и т. д.), пиперазинил (в том числе 1-пиперазинил и 2-пиперазинил и т. д.), морфолинил (в том числе 3-морфолинил и 4-морфолинил и т. д.), диоксолил, дитианил, изоксазолидинил, изотиазолидинил, 1,2-оксазинил, 1,2-тиазинил, гексагидропиридазинил, гомопиперазинил, или гомопиперидинил и т. д.

[0116] Если не определено иное условие, термины «С₆₋₁₀-ароматическое кольцо» и «С₆₋₁₀-арил» согласно настоящему изобретению могут быть использованы взаимозаменяемым образом, и термины «С₆₋₁₀-ароматическое кольцо» или «С₆₋₁₀-арил» означают циклическую углеводородную группу с сопряженной π-электронной системой, содержащей от 6 до 10 атомов углерода, которая может представлять собой моноциклическую, конденсированную бициклическую или конденсированную трициклическую систему, в которой каждое кольцо является ароматическим. Эта система может быть одновалентной, двухвалентной или многовалентной, и С₆₋₁₀-арил может представлять собой С₆₋₉, С₉, С₁₀, С₆-арил и т. д. Примерный С₆₋₁₀-арил представляет собой, но без ограничения, фенил и нафтил (в том числе 1-нафтил и 2-нафтил и т. д.).

[0117] Если не определено иное условие, термины «5-10-членный гетероароматическое кольцо» и «5-10-членный гетероарил» согласно настоящему изобретению могут быть использованы взаимозаменяемым образом, и термин «5-10-членный гетероарил» означает циклическую группу, содержащую от 5 до 10 кольцевых атомов с сопряженной π-электронной системой, в которой 1, 2, 3 или 4 кольцевых атома представляют собой гетероатомы, независимо выбранные из O, S и N, а остальные атомы представляют собой атомы углерода. Эта система может представлять собой моноциклическую, конденсированную бициклическую или конденсированную трициклическую систему, в которой каждое кольцо является ароматическим. При этом атом азота необязательно является кватернизованным, и гетероатомы азота и серы необязательно являются окисленными (т. е. представляют собой NO и S(O)_p, причем p составляет 1 или 2). 5-10-членный гетероарил может быть присоединен к остальной части молекулы через гетероатом или атом углерода. 5-10-членный гетероарил может представлять собой 5-8-членный, 5-7-членный, 5-6-членный, 5-членный и 6-членный гетероарил и т. д. Примерный 5-10-членный гетероарил может представлять собой, но без ограничения, пирролил (в том числе N-пирролил, 2-пирролил и 3-пирролил и т. д.), пиразолил (в том числе 2-пиразолил и 3-пиразолил и т. д.), имидазолил (в том числе N-имидазолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил и 5-имидазолил и т. д.), оксазолил (в том числе 2-оксазолил, 4-оксазолил и 5-оксазолил и т. д.), триазолил (1H-1,2,3-триазолил, 2H-1,2,3-триазолил, 1H-1,2,4-триазолил и 4H-1,2,4-триазолил и т. д.), тетразолил, изоксазолил (3-изоксазолил, 4-изоксазолил и 5-изоксазолил и т. д.), тиазолил (в том числе 2-тиазолил, 4-тиазолил и 5-тиазолил и т. д.), фуранил (в том числе 2-фуранил и 3-фуранил и т. д.), и тиенил (в том числе 2-тиенил и 3-тиенил и т. д.), пиридинил (в том числе 2-пиридил, 3-пиридил и 4-пиридил и т. д.), пиразинил, пиримидинил (в том числе 2-пиримидинил и 4-пиримидинил и т. д.), бензотиазолил (в том числе 5-бензотиазолил и т. д.), пуринил, бензимидазолил (в том числе 2-бензимидазолил и т. д.), бензоксазолил, индолил (в том числе 5-индолил и т. д.), и изохинолинил (в том числе 1-изохинолинил и 5-изохинолинил и т. д.), хиноксалинил (в том числе 2-хиноксалинил и 5-хиноксалинил и т. д.) или хинолинил (в том числе 3-хинолинил и 6-хинолинил и т. д.).

[0118] Если не определено иное условие, термины «5-6-членный гетероароматическое кольцо» и «5-6-членный гетероарил» согласно настоящему изобретению могут быть использованы взаимозаменяемым образом, и термин «5-6-членный гетероарил» означает моноциклическую группу, состоящую из 5 или 6 кольцевых атомов с сопряженной π -электронной системой, в которой 1, 2, 3 или 4 кольцевых атома представляют собой гетероатомы, независимо выбранные из O, S и N, и остальные атомы представляют собой атомы углерода. При этом атом азота необязательно является кватернизованным, и гетероатомы азота и серы необязательно являются окисленными (т. е. представляют собой NO и S(O)_p, причем p составляет 1 или 2). 5-6-членный гетероарил может быть присоединен к остальной части молекулы через гетероатом или атом углерода. 5-6-членный гетероарил может представлять собой 5-членный и 6-членный гетероарил. Примерные 5-6-членные гетероарилы представляют собой, но без ограничения, пирролил (в том числе N-пирролил, 2-пирролил и 3-пирролил и т. д.), пиразолил (в том числе 2-пиразолил и 3-пиразолил и т. д.), имидазолил (в том числе N-имидазолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил и 5-имидазолил и т. д.), оксазолил (в том числе 2-оксазолил, 4-оксазолил и 5-оксазолил и т. д.), триазолил (1H-1,2,3-триазолил, 2H-1,2,3-триазолил, 1H-1,2,4-триазолил и 4H-1,2,4-триазолил и т. д.), тетразолил, изоксазолил (3-изоксазолил, 4-изоксазолил и 5-изоксазолил и т. д.), тиазолил (в том числе 2-тиазолил, 4-тиазолил и 5-тиазолил и т. д.), фуранил (в том числе 2-фуранил и 3-фуранил и т. д.), тиенил (в том числе 2-тиенил и 3-тиенил и т. д.), пиридилил (в том числе 2-пиридилил, 3-пиридилил и 4-пиридилил и т. д.), пиазинил или пиримидинил (в том числе 2-пиримидинил и 4-пиримидинил и т. д.)

[0119] Если не определено иное условие, «бензо-5-6-гетероциклоалкил» означает двойную конденсированную циклическую структуру, которая образуется в результате сочетания фенила с гетероциклическим кольцом или сочетания фенила с 5-6-членным гетероциклоалкилом, где заместитель может быть присоединен к другим структурам через бензольное кольцо или 5-6-членное гетероциклоалкильное кольцо. Примерные бензо-5-6-членные гетероциклоалкилы представляют собой, но



[0120] Если не определено иное условие, «конденсированный с 5-6-членным гетероарилем 5-6-членный гетероциклоалкил» означает двойную конденсированную циклическую структуру, которая образуется в результате сочетания 5-6-членного гетероарила с гетероциклическим кольцом или сочетания 5-6-членного гетероарила с 5-6-членным гетероциклоалкилом, где заместитель может быть присоединен к другим структурам через 5-6-членный гетероарил или 5-6-членное гетероциклоалкильное кольцо. Примерные



[0121] Если не определено иное условие, C_{n-n+m} или C_{n-C_{n+m}} распространяется на любой конкретный случай от n до n+m атомов углерода, например, C₁₋₁₂ может представлять собой C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁ и C₁₂, а также предусмотрен любой диапазон от n до n+m, C₁₋₁₂ может представлять собой C₁₋₃, C₁₋₆, C₁₋₉, C₃₋₆, C₃₋₉, C₃₋₁₂, C₆₋₉, C₆₋₁₂, C₉₋₁₂ и т. д.; аналогичным образом, выражение «от n-членного до n+m-членного» означает, что число атомов в кольце составляет от n до n+m, например, 3-12-членное кольцо может

представлять собой 3-членное кольцо, 4-членное кольцо, 5-членное кольцо, 6-членное кольцо, 7-членное кольцо, 8-членное кольцо, 9-членное кольцо, 10-членное кольцо, 11-членное кольцо и 12-членное кольцо, а также предусмотрен любой диапазон от n до $n+m$, например, 3-12-членное кольцо может представлять собой 3-6-членное кольцо, 3-9-членное кольцо, 5-6-членное кольцо, 5-7-членное кольцо, 6-7-членное кольцо, 6-8-членное кольцо, 6-10-членное кольцо и т. д.

[0122] Термин «лечение» при использовании в настоящем документе означает введение одного или более фармацевтических веществ, в частности, соединений формулы (I) и/или их фармацевтически приемлемых солей, субъекту, страдающему от заболевания или имеющему симптомы заболевания, для цели устранения, ослабления, смягчения, изменения, исцеления, облегчения, снижения степени или воздействия на заболевание или симптомы заболевания. При использовании в настоящем документе термин «предотвращение» означает введение одного или более фармацевтических веществ, в частности, соединения формулы (I) описанный в настоящем документе и/или соответствующих фармацевтически приемлемых солей субъекту в состоянии, подверженном заболеванию, для предотвращения страдания субъекта от заболевания. В отношении химических реакций термины «лечение», «введение в контакт» и «реагирование» означают объединение или смешивание двух или более реагентов в соответствующих условиях с получением указанных и/или желательных продуктов. Следует понимать, что реакция с получением указанных и/или желательных продуктов не может обязательно происходить непосредственно в результате взаимодействия двух первоначально введенных реагентов, т. е. в смеси возможно образование одного или более промежуточных веществ, что, в конечном счете, приводит к образованию указанных и/или желательных продуктов.

[0123] При использовании в настоящем документе, термин «эффективное количество» означает количество, которое обычно является достаточным для создания благоприятного эффекта на субъекта. Эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению может быть определено с применением традиционных способов (таких как, например, моделирование, исследования с повышением дозы или клинические исследования) в сочетании с традиционными факторами воздействия (такими как, например, режим введения, фармакокинетика соединения, степень и продолжительность заболевания, история болезни субъекта, состояние здоровья субъекта, степень реакции субъекта на лекарственное средство и т. д.).

[0124] Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены с применением разнообразных методов синтеза, известных специалистам в данной области техники, включая конкретные варианты осуществления, которые перечислены ниже, варианты осуществления, образованные в результате их сочетания с другими методами химического синтеза, и эквивалентные альтернативы, известные специалистам в данной области техники, причем предпочтительные варианты осуществления представляют собой, но без ограничения, варианты осуществления настоящего изобретения.

[0125] Растворитель, используемый согласно настоящему изобретению, представляет собой товарный продукт. Согласно настоящему изобретению используются следующие сокращения: $CDCl_3$ означает дейтерированный хлороформ; CD_3OD означает дейтерированный метанол; $DMSO-d_6$ означает дейтерированный диметилсульфоксид; TBS означает трет-бутилдиметилсилил.

[0126] Соединения согласно настоящему изобретению называются согласно традиционным принципам наименования, известным в технике, или с применением программного обеспечения ChemDraw®, а имеющиеся в продаже соединения называются наименованиями по каталогам поставщиков.

Краткое описание фигур

[0127] На фиг. 1 представлен график, иллюстрирующий взаимосвязь между числом суток инокуляции клеток NCI-H358 и изменением массы тела после введения соединения 29В согласно варианту осуществления настоящего изобретения.

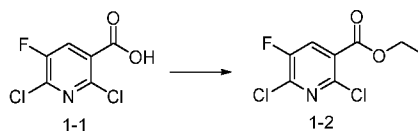
[0128] На фиг. 2 представлен график, иллюстрирующий взаимосвязь между числом суток инокуляции клеток NCI-H358 и изменением объема опухоли после введения соединения 29В согласно варианту осуществления настоящего изобретения.

Подробное описание настоящего изобретения

[0129] Настоящая заявка подробно описана посредством вариантов осуществления, которые представлены ниже, но это не означает, что существуют какие-либо неблагоприятные ограничения в отношении настоящей заявки. Настоящая заявка подробно описана в настоящем документе, в котором также описаны конкретные варианты осуществления, и для специалистов в данной области техники является очевидным, что разнообразные видоизменения и усовершенствования могут быть произведены в отношении конкретных вариантов осуществления, описанных в настоящей заявке, без отклонения от идеи и выхода за пределы объема настоящей заявки.

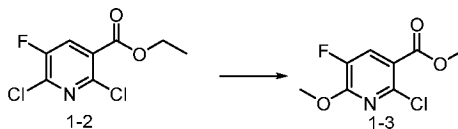
[130] Вариант осуществления 1: Получение соединения 1

[131] Стадия 1: Получение соединения 1-2



[132] Неочищенное вещество 1-1 (2,00 г, 9,57 ммоль) растворяли в тионилхлориде (10 мл), и смесь нагревали до 80 °С для обеспечения реакции в течение 16 часов. Систему концентрировали с получением неочищенного продукта, и неочищенный продукт растворяли в диоксане (10 мл), затем смешанный раствор диоксана (5 мл) и этанола (5 мл) добавляли к нему при 0 °С, по завершении добавления систему перемешивали при комнатной температуре (20 °С) в течение 1 часа. Систему растворяли в этилацетате (20 мл), промывали насыщенным раствором карбоната калия, оставляли расслаиваться, и органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением желтого маслянистого соединения 1-2.

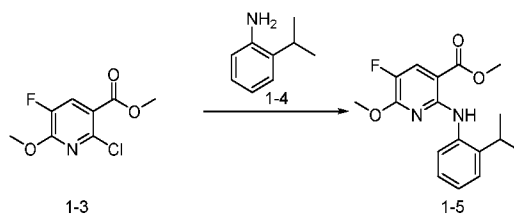
[133] Стадия 2: Получение соединения 1-3



[134] Соединение 1-2 (1,5 г, 6,32 ммоль) растворяли в метаноле (15 мл), и метанольный раствор метоксида натрия (1,25 г, 6,96 ммоль, 30% масс.) добавляли к нему капельно при 0°С. По завершении капельного добавления систему перемешивали при 0 °С в течение 15 мин, и затем нагревали до комнатной температуры (20 °С) и перемешивали в течение 1 часа. Систему концентрировали в условиях пониженного давления, и остаток растворяли в этилацетате (20 мл), промывали насыщенным раствором хлорида аммония и оставляли расслаиваться; органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного соединения 1-3, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[135] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 7,94 (d, 1H, J = 12 Гц), 4,09 (s, 3H), 3,93 (s, 3H).

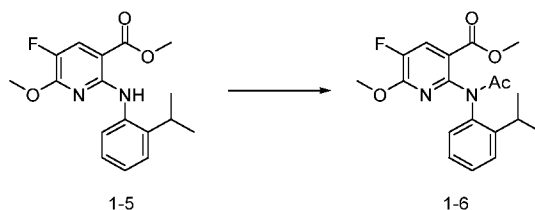
[136] Стадия 3: Получение соединения 1-5



[137] При комнатной температуре (20 °С), соединение 1-3 (1,05 г, 4,79 ммоль), соединение 1-4 (0,776 г, 5,75 ммоль), ацетат палладия (107 мг, 0,479 ммоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (275 мг, 0,479 ммоль), карбонат цезия (3,142 г, 9,58 ммоль) растворяли в безводном диоксане (15 мл), в атмосфере азота, систему нагревали до 100 °С и перемешивали в течение 3 часов. Систему охлаждали до комнатной температуры, концентрировали, разбавляли водой (100 мл), экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл); затем органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-10%) с получением белого твердого соединения 1-5.

[138] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=319,2.

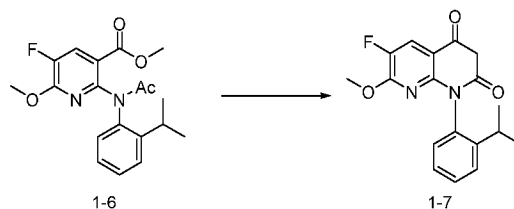
[139] Стадия 4: Получение соединения 1-6



[140] Соединение 1-5 (200 мг, 0,629 ммоль) и ацетилхлорид (3 мл) добавляли в пробирку для микроволновой обработки емкостью 5 мл, и систему нагревали до 150 °С в течение 3 часов в условиях обработки микроволнами. Систему охлаждали до комнатной температуры и концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-50%) с получением красновато-коричневого маслянистого соединения 1-6.

[141] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=361,2.

[142] Стадия 5: Получение соединения 1-7

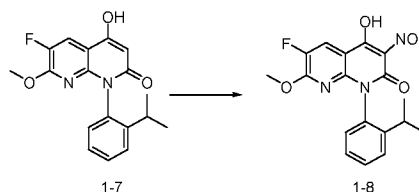


[143] Соединение 1-6 (360 мг, 1 ммоль) и трет-бутоксид калия (336 мг, 3 ммоль) растворяли в толуоле (5 мл) при комнатной температуре (20 °С), в атмосфере азота, систему нагревали до 100 °С и перемешивали в течение 3 часов. Систему охлаждали до комнатной температуры, гасили разбавленной соляной кислотой (1н, 10 мл), экстрагировали этилацетатом (2 x 10 мл); затем органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением

неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-50%) с получением желтого твердого соединения 1-7.

[144] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=329,2.

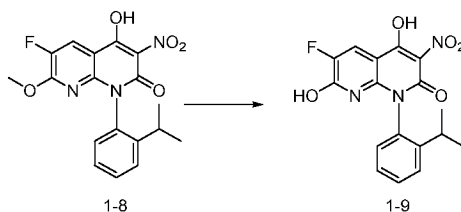
[145] Стадия 6: Получение соединения 1-8



[146] Соединение 1-7 (200 мг, 0,61 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (3 мл), и концентрированную азотную кислоту (0,3 мл) добавляли к нему капельно при комнатной температуре; по завершении капельного добавления систему перемешивали при комнатной температуре (20 °С) в течение 30 мин. Систему вливали в ледяную воду (100 мл), желтое твердое вещество осаждали, фильтровали, и осадок на фильтре сушили в вакууме до тех пор, пока масса не переставала уменьшаться, с получением желтого твердого соединения 1-8.

[147] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=374,2.

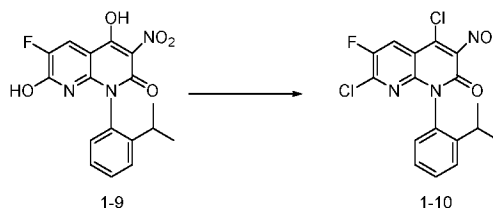
[148] Стадия 7: Получение соединения 1-9



[149] Соединение 1-8 (200 мг, 0,54 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (2 мл), и бромистоводородную кислоту (48%, 1 мл) добавляли к нему при комнатной температуре, затем систему нагревали до 100 °С и перемешивали в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного соединения 1-9, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[150] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=360,3.

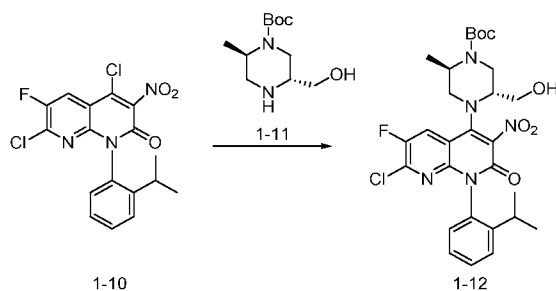
[151] Стадия 8: Получение соединения 1-10



[152] Соединение 1-9 (360 мг, 1 ммоль) добавляли к *N,N*-диизопропилэтиламину (2 мл), и оксихлорид фосфора (1 мл) добавляли к нему при комнатной температуре, и реакционная система приобретала черную окраску, затем систему нагревали до 90 °С и перемешивали в течение 1 часа. Систему концентрировали, и неочищенный продукт растворяли в этилацетате (10 мл), затем промывали водой, оставляли расслаиваться; и органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-10%) с получением желтого твердого соединения 1-10.

[153] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=396,0.

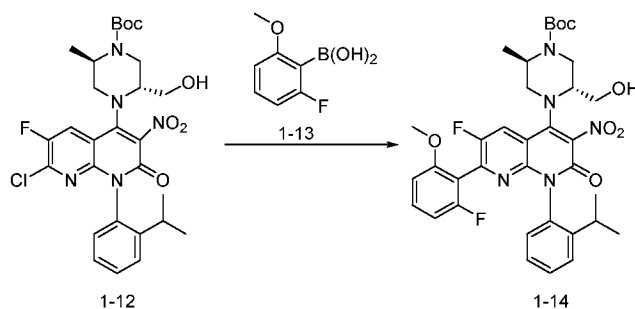
[154] Стадия 9: Получение соединения 1-12



[155] Соединение 1-10 (147 мг, 0,372 ммоль), соединение 1-11 (102 мг, 0,446 ммоль), йодид меди (71,0 мг, 0,372 ммоль), и карбонат цезия (244 мг, 0,744 ммоль) растворяли в диоксане (4 мл), в атмосфере азота, систему нагревали до 100 °С и перемешивали в течение 2 часов. Систему фильтровали через диатомит, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-30%) с получением желтого твердого соединения 1-12.

[156] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=590,2.

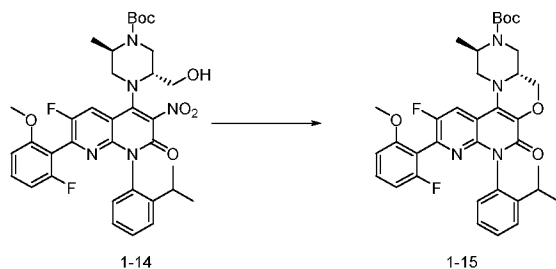
[157] Стадия 10: Получение соединения 1-14



[158] Соединение 1-12 (100 мг, 0,169 ммоль), соединение 1-13 (34,6 мг, 0,203 ммоль), 1,1-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладийдихлорид (12,3 мг, 0,0169 ммоль), карбонат калия (46,6 мг, 0,338 ммоль) растворяли в смешанном растворителе тетрагидрофуран (3 мл) и вода (0,3 мл), в атмосфере азота, систему нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 1 часа. Систему концентрировали, и остаток растворяли в этилацетате (10 мл), затем промывали водой, оставляли расслаиваться, и органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-50%) с получением соединения 1-14.

[159] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=680,2.

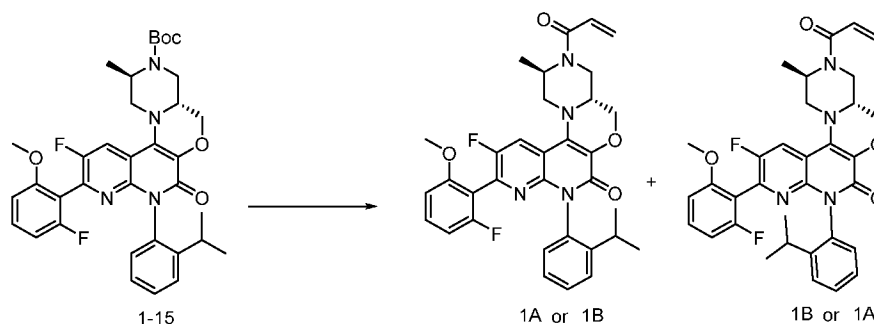
[160] Стадия 11: Получение соединения 1-15



[161] Соединение 1-14 (30 мг, 0,044 ммоль) растворяли в N,N-диметилацетамиде (1 мл), и тетрагидрофурановый раствор LiHMDS (24%, 0,1 мл) добавляли к нему при комнатной температуре, в атмосфере азота, систему нагревали до 160 °С и перемешивали в течение 4 часов. Систему охлаждали до комнатной температуры, концентрировали, и остаток растворяли в этилацетате (3 мл), затем промывали водой, оставляли расслаиваться; и органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-40%) с получением соединения 1-15.

[162] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=633,4.

[163] Стадия 12: Получение соединений 1A и 1B



[164] Соединение 1-15 (8 мг, 0,0126 ммоль) растворяли в дихлорметане (1 мл), трифторуксусную кислоту (1 мл) добавляли к нему при комнатной температуре, и смесь перемешивали при комнатной температуре (20 °С) в течение 1 часа. Систему концентрировали и остаток растворяли в дихлорметане (1 мл); и систему охлаждали до 0 °С, затем триэтиламин (2,52 мг, 0,0252 ммоль) и акрилоилхлорид (2,27 мг, 0,0252 ммоль) добавляли к нему капельно. По завершении капельного добавления систему нагревали до комнатной температуры (20 °С) и реакцию проводили в течение 30 мин. Реакционную смесь промывали водой (5 мл), экстрагировали дихлорметаном (3 мл); органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: хроматографическая колонка Welch Ultimate XB-C18 10*250 мм, 5 мкм, водная фаза 0,15 TFA, органическая фаза ацетонитрил, градиент 52%-70%, время 12 мин) с получением соединения 1A и соединения 1B.

[165] Соединение 1A:

[166] ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-*d*₄) 7,83 (d, 1H, *J* = 8 Гц), 7,38-7,07 (m, 3H), 6,93-6,86 (m, 1H), 6,80-6,54 (m, 3H), 6,20(d, 1H, *J* = 8 Гц), 5,75-5,67 (m, 2H), 4,40-4,27 (m, 2H), 4,21-4,08(m, 1H), 4,02-3,82 (m, 3H), 3,81-3,69 (m, 2H), 3,58 (d, 3H), 2,44-2,32 (m, 1H), 1,08-0,98 (m, 3H), 0,92-0,85 (m, 3H), 0,84-0,76 (m, 3H).

[167] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=587,42.

[168] Условия разделения: хроматографическая колонка: Waters Xselect CSH C18 3,5 мкм, 100*4,6 мм; температура колонки: 60 °С; подвижная фаза: вода (0,01% раствор трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил (0,01% раствор трифторуксусной кислоты); ацетонитрил: 5%-95% 7 мин, 95% 8 мин; скорость потока: 1,2 мл/мин. Время удерживания 6,175 мин

[169] Соединение 1B:

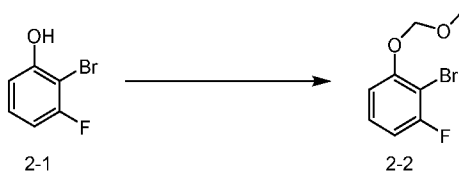
[170] ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-*d*₄) 7,83 (d, 1H, *J* = 8 Гц), 7,38-7,21 (m, 3H), 7,20-7,12 (m, 1H), 7,0-6,89 (m, 1H), 6,80-6,57 (m, 3H), 6,20-6,11 (m, 1H), 5,73 (d, 1H, *J* = 8,0 Гц), 4,38-4,21 (m, 4H), 4,20-4,08 (m, 2H), 4,07-3,93 (m, 2H), 3,58 (d, 3H), 2,35-2,25 (m, 1H), 1,06-0,99 (m, 3H), 0,92-0,83 (m, 3H), 0,82-0,79 (m, 3H).

[171] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=587,4.

[172] Условия разделения: хроматографическая колонка: Waters Xselect CSH C18 3,5 мкм, 100*4,6 мм; температура колонки: 60°C; подвижная фаза: вода (0,01% раствор трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил (0,01% раствор трифторуксусной кислоты); ацетонитрил: 5%-95% 7 мин, 95% 8 мин; скорость потока: 1,2 мл/мин. Время удерживания 6,327 мин.

[173] Вариант осуществления 2: Получение соединения 2

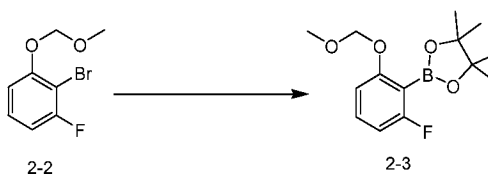
[174] Стадия 1: Получение соединения 2-2



[175] Соединение 2-1 (2,87 г, 15 ммоль) растворяли в безводном N,N-диметилацетамиде (10 мл), и гидрид натрия (60%, 660 мг, 16,5 моль) добавляли к нему порциями при 0 °С, по завершении добавления систему нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 10 мин, хлорметилметиловый эфир (2,4 г, 30 ммоль) добавляли капельно к системе, по завершении капельного добавления систему перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Систему гасили путем вливания в ледяную воду (50 мл), экстрагировали метил-трет-бутиловым эфиром (3 x 50 мл); органические фазы объединяли, промывали однократно насыщенным водным раствором хлорида натрия, и органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-10%) с получением светло-желтого вязкого соединения 2-2.

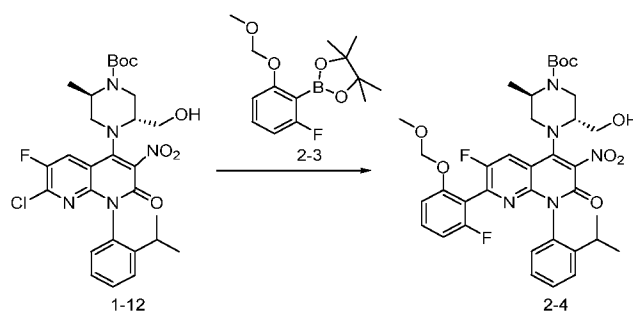
[176] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃-d₁) 7,24-7,18 (m, 1H), 6,95-6,93 (m, 1H), 6,83-6,79 (m, 1H), 5,26(s, 2H), 3,52 (s, 3H).

[177] Стадия 2: Получение соединения 2-3



[178] Соединение 1-2 (650 мг, 2,77 ммоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (5 мл), и н-бутиллитий (2,5 н, 1,22 мл, 3,05 ммоль) добавляли капельно к системе при -78 °С, и систему перемешивали при -78 °С в течение 30 мин, затем изопропилпинаколборат (567 мг, 3,05 ммоль) добавляли капельно к системе, и систему перемешивали при -78 °С в течение 30 мин. Систему нагревали до комнатной температуры, гасили водой, экстрагировали этилацетатом (10 мл); затем органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-20%) с получением бесцветного маслянистого соединения 2-3.

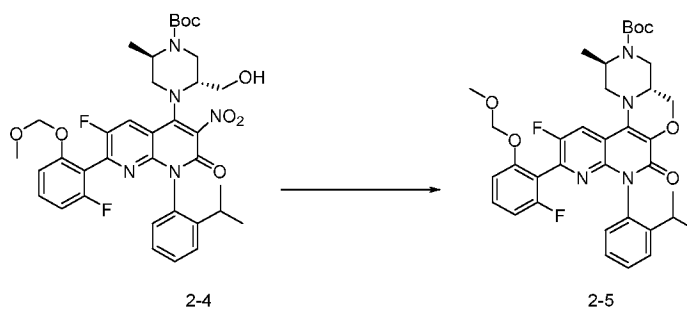
[179] Стадия 3: Получение соединения 2-4



[180] Соединение 1-12 (50 мг, 0,0848 ммоль), соединение 2-3 (28,7 мг, 0,10 ммоль), 1,1-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладийдихлорид (6,2 мг, 0,00848 ммоль), карбонат калия (23,4 мг, 0,169 ммоль) растворяли в смешанном растворителе тетрагидрофуран (2 мл) и вода (0,2 мл). В атмосфере азота, систему нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 2 часов. Систему концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-50%) с получением желтого твердого соединения 2-4.

[181] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=710,2.

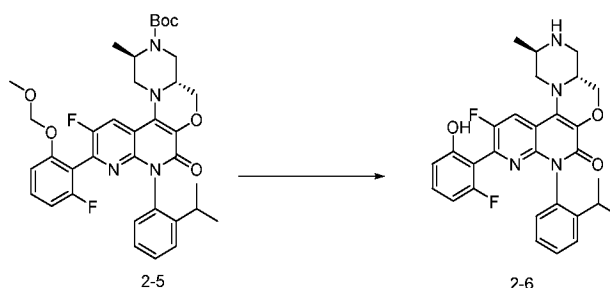
[182] Стадия 4: Получение соединения 2-5



[183] Соединение 2-4 (30 мг, 0,0423 ммоль) растворяли в N,N-диметилацетамиде (1 мл), и тетрагидрофурановый раствор литийбис(триметилсилил)амида (24%, 0,1 мл) добавляли к нему капельно в атмосфере азота. Систему нагревали до 160 °С и перемешивали в течение 4 часов. Систему охлаждали до комнатной температуры и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-50%) с получением светло-желтого твердого соединения 2-5.

[184] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=663,2.

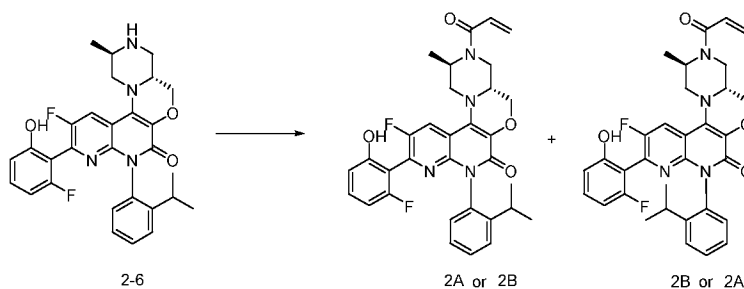
[185] Стадия 5: Получение соединения 2-6



[186] Соединение 2-5 (6 мг, 0,009 ммоль), соляную кислоту (бн, 0,5 мл) добавляли к смешанному растворителю метанол (0,45 мл) и тетрагидрофуран (0,05 мл). Систему нагревали до 55 °С и перемешивали в течение 15 мин. Систему концентрировали с получением неочищенного продукта 2-6, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[187] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=519,2.

[188] Стадия 6: Получение продукта 2A и продукта 2B



[189] Соединение 2-6 (5 мг, 0,0096 ммоль) растворяли в дихлорметане (1,0 мл), и систему охлаждали до 0 °С, триэтиламин (1,95 мг, 0,0193 ммоль) и акрилоилхлорид (1,73 мг, 0,0193 ммоль) добавляли к нему капельно, реакцию проводили при 0 °С в течение 1 часа. Систему концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: хроматографическая колонка Welch Ultimate XB-C18 10*250 мм, 5 мкм, водная фаза 10 ммоль/л ацетат аммония, органическая фаза ацетонитрил, градиент 38%-65%, время 15 мин) с получением соединений 2A и 2B.

[190] Соединение 2A:

[191] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=573,4.

[192] Условия разделения: хроматографическая колонка: Waters Xbridge C18 3,5 мкм, 100*4,6 мм; температура колонки: 40°C; подвижная фаза: вода (10 mM водный раствор бикарбоната аммония)-ацетонитрил; ацетонитрил: 5%-95% 7 мин, 95% 8 мин; скорость потока: 1,2 мл/мин. Время удерживания 5,743 мин.

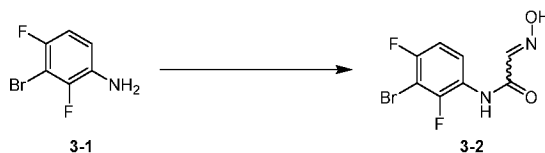
[193] Соединение 2B:

[194] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=573,4.

[195] Условия разделения: хроматографическая колонка: Waters Xbridge C18 3,5 мкм, 100*4,6 мм; температура колонки: 40°C; подвижная фаза: вода (10 mM водный раствор бикарбоната аммония)-ацетонитрил; ацетонитрил: 5%-95% 7 мин, 95% 8 мин; скорость потока: 1,2 мл/мин. Время удерживания 5,879 мин.

[196] Вариант осуществления 3: Получение соединения 3

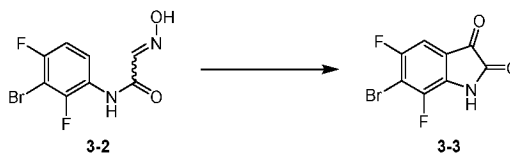
[197] Стадия 1: Получение соединения 3-2



[198] Неочищенные вещества хлоральгидрат (19,08 г, 115,38 ммоль, 15,03 мл) и сульфат натрия (122,92 г, 865,37 ммоль) растворяли в воде (360 мл), систему нагревали до 35 °С, и водный раствор (120 мл) неочищенного вещества 3-1 (20 г, 96,15 ммоль), соляную кислоту (12 М, 10,82 мл) и гидроксиламингидрохлорид (21,38 г, 307,69 ммоль) добавляли последовательно. По завершении добавления систему нагревали до 90 °С и реакцию проводили в течение 16 часов. Серый осадок выпадал в системе, систему охлаждали до комнатной температуры и фильтровали с получением осадка на фильтре, осадок на фильтре промывали водой и сушили в вакууме с получением соединения 3-2, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

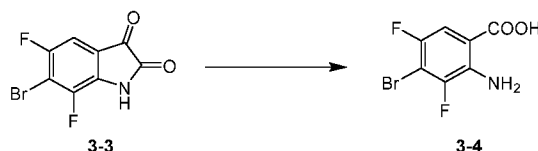
[199] ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12,34 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 7,78 - 7,74 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,31 - 7,26 (m, 1H).

[200] Стадия 2: Получение соединения 3-3



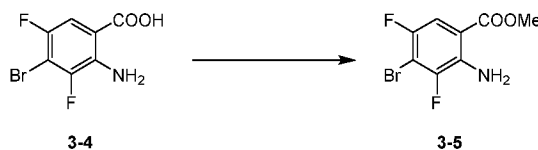
[201] Соединение 3-2 (35 г, 125,43 ммоль) добавляли к концентрированной серной кислоте (368,00 г, 3,75 моль, 200 мл) при 60 °С. По завершении добавления систему нагревали до 90 °С и перемешивали в течение 3 часов. Систему охлаждали до комнатной температуры, вливали в ледяную воду, черный осадок выпадал, фильтровали с получением осадка на фильтре, и осадок на фильтре сушили с получением неочищенного продукта А. Фильтрат экстрагировали этилацетатом (500 мл x 2), и органические фазы объединяли и промывали насыщенным соевым раствором (500 мл), органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта В. Неочищенные продукты А и В объединяли с получением соединения 3-3, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[202] Стадия 3: Получение соединения 3-4



[203] Соединение 3-3 (29 г, 110,68 ммоль) растворяли в водном растворе гидроксида натрия (2 М, 290,00 мл), и пероксид водорода (70,80 г, 624,44 ммоль, 60 мл, чистота 30%) добавляли к нему капельно при 0°С. По завершении капельного добавления систему перемешивали при 0 °С в течение 0,5 часов, и затем нагревали до комнатной температуры (20 °С) и перемешивали в течение 16 часов. Систему вливали в ледяную воду (300 мл), и рН доводили до 6 концентрированной соляной кислотой, в системе выпадал осадок и фильтровали с получением осадка на фильтре, осадок на фильтре сушили с получением соединения 3-4, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

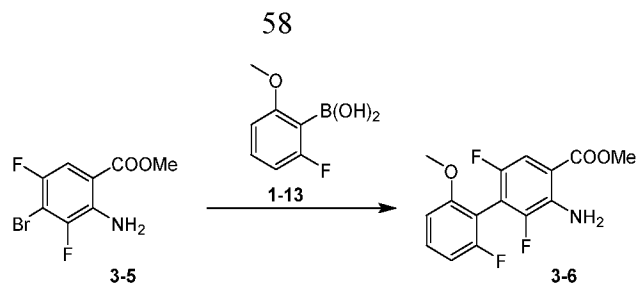
[204] Стадия 4: Получение соединения 3-5



[205] Соединение 3-4 (28 г, 111,11 ммоль) растворяли в метаноле (300 мл), и концентрированную серную кислоту (18,40 г, 187,60 ммоль, 10 мл) добавляли к нему, в атмосфере азота, систему нагревали до 75 °С и реакцию проводили в течение 16 часов. Систему концентрировали и полученный неочищенный продукт отделяли и экстрагировали этилацетатом (200 мл) и водой (300 мл), органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-20%) с получением соединения 3-5.

[206] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,46 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 5,73 (br s, 2H), 3,90 (br d, $J = 2,0$ Гц, 3H)

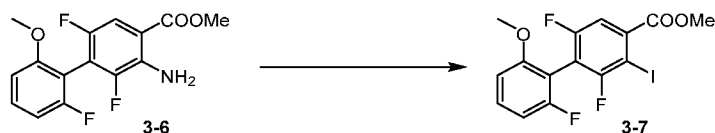
[207] Стадия 5: Получение соединения 3-6



[208] Соединение 3-5 (2,3 г, 8,65 ммоль), соединение 1-13 (2,20 г, 12,97 ммоль), метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-2',6'-ди-*i*-пропокси-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II) (723 мг, 864,53 мкмоль), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-ди-*i*-пропокси-1,1'-бифенил (403 мг, 864,53 мкмоль) и карбонат калия (3,58 г, 25,94 ммоль) растворяли в смешанном растворителе диоксан (25 мл) и вода (5 мл). В атмосфере азота, систему нагревали до 100 °С и перемешивали в течение 16 часов. Систему концентрировали и растворяли этилацетатом (50 мл), фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-20%) с получением соединения 3-6.

[209] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,48 (dd, $J = 2,0, 9,9$ Гц, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 1H), 6,87 - 6,78 (m, 2H), 5,67 (br s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,82 (s, 3H).

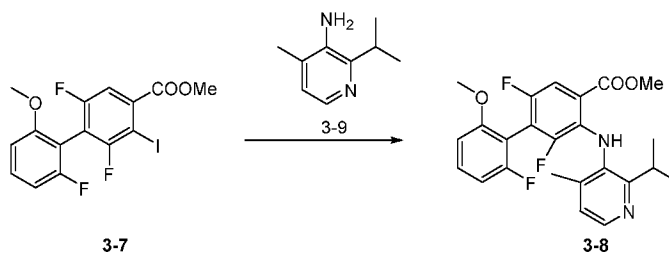
[210] Стадия 6: Получение соединения 3-7



[211] Соединение 3-6 (2 г, 6,43 ммоль), йодид меди (1,24 г, 6,51 ммоль), и йодид калия (2,16 г, 13,01 ммоль) растворяли в ацетонитриле (30 мл), и трет-бутилнитрит (1,39 г, 13,45 ммоль, 1,60 мл) добавляли к нему при 0 °С. В атмосфере азота, систему нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 2 часов. Систему фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-10%) с получением соединения 3-7.

[212] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,50 (dd, $J = 1,5, 9,0$ Гц, 1H), 7,45 - 7,37 (m, 1H), 6,87 - 6,78 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,86 - 3,77 (s, 3H).

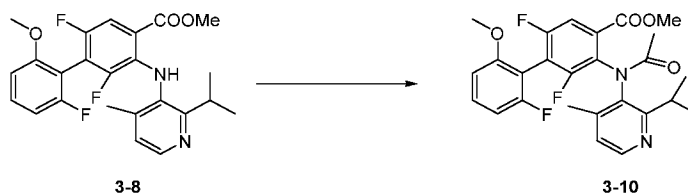
[213] Стадия 7: Получение соединения 3-8



[214] При комнатной температуре (20 °С), соединение 3-7 (1,6 г, 3,79 ммоль), соединение 3-9 (640 мг, 4,26 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (350 мг, 382,21 мкмоль), 4,5-бисдифенилфосфино-9,9-диметилксантен (221 мг, 381,94 мкмоль), карбонат цезия (3,7 г, 11,37 ммоль) растворяли в толуоле (30 мл), в атмосфере азота, систему нагревали до 110 °С и перемешивали в течение 16 часов. Систему охлаждали до комнатной температуры и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-20%) с получением соединения 3-8.

[215] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,90 (d, $J = 3,1$ Гц, 1H), 8,29 (d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 7,64 (dd, $J = 1,9$, 9,6 Гц, 1H), 7,39 - 7,29 (m, 1H), 6,94 (t, $J = 5,1$ Гц, 1H), 6,79 - 6,60 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,74 (d, $J = 15,7$ Гц, 3H), 3,55 - 3,37 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,33 - 1,14 (m, 6H). МС (ИЭР) m/z ($\text{M} + \text{H}$) $^+ = 445,0$.

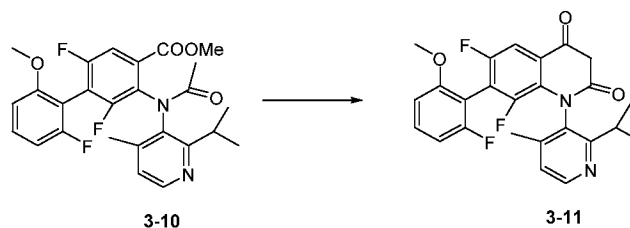
[216] Стадия 8: Получение соединения 3-10



[217] При комнатной температуре (20 °С), соединение 3-8 (1,26 г, 2,83 ммоль) растворяли в N,N -диметилформамиде (15 мл), и гидрид натрия (454 мг, 11,35 ммоль, чистота 60 %) добавляли порциями, по завершении добавления ацетилхлорид (888,59 мг, 11,32 ммоль, 807,81 мкл) добавляли к нему капельно. По завершении добавления в атмосфере азота, систему нагревали до 100 °С и реакцию проводили в течение 8 часов. Реакцию гасили добавлением насыщенного водного раствора хлорида аммония (5 мл) к системе, затем добавляли 30 мл воды и экстрагировали этилацетатом (30 мл \times 2), органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-30%) с получением соединения 3-10.

[218] МС (ИЭР) m/z ($\text{M} + \text{H}$) $^+ = 487,2$.

[219] Стадия 9: Получение соединения 3-11

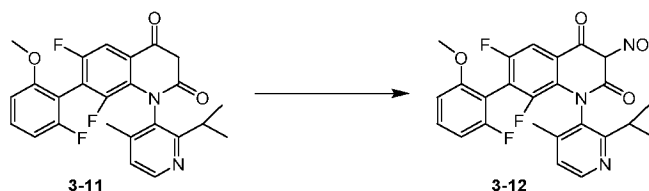


[220] При комнатной температуре (20 °С), соединение 3-10 (800 мг, 1,64 ммоль) растворяли в толуоле (15 мл), и трет-бутоксид калия (1 М, 5,33 мл) добавляли к нему. По завершении добавления в атмосфере азота, реакцию проводили при комнатной температуре (20 °С) в течение 0,5 часов. Реакцию гасили добавлением воды (20 мл) к системе, рН доводили до нейтрального значения 1н соляной кислотой; и смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл \times 3), органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением соединения 3-11, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[221] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,55 (t, $J = 4,5$ Гц, 1H), 7,64 (br d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,39 - 7,27 (m, 1H), 7,19 - 7,06 (m, 1H), 6,79 - 6,65 (m, 2H), 6,41 (s, 1H), 3,72 (s, 1,5H), 3,66 (s, 1,5H), 2,85 - 2,78 (m, 1H), 2,08 (d, $J = 5,7$ Гц, 3H), 1,31 - 1,07 (m, 6H).

[222] МС (ИЭР) m/z ($\text{M} + \text{H}$) $^+ = 455,1$.

[223] Стадия 10: Получение соединения 3-12

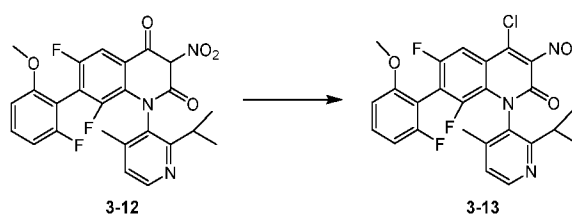


[224] Соединение 3-11 (1 г, 2,20 ммоль) растворяли в ледяной уксусной кислоте (20 мл), и азотную кислоту (2,55 г, 40,40 ммоль, 1,82 мл) добавляли капельно к системе при комнатной температуре (20 °С). По завершении капельного добавления систему нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 2 часов. Систему охлаждали до комнатной температуры, концентрировали для удаления большей части ледяной уксусной кислоты, и остаток вливали в ледяную воду (50 мл), осаждали, фильтровали, и осадок на фильтре промывали водой и сушили с получением соединения 3-12, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки.

[225] ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,72 (d, $J = 5,8$ Гц, 1H), 7,97 - 7,74 (m, 2H), 7,48 (q, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,06 - 6,83 (m, 2H), 3,74 (s, 1,5H), 3,67 (s, 1,5H), 3,18 - 3,05 (m, 1H), 2,25 (d, $J = 7,5$ Гц, 3H), 1,30 - 1,09 (m, 6H).

[226] МС (ИЭР) m/z ($M+H$) $^+$ =500,5.

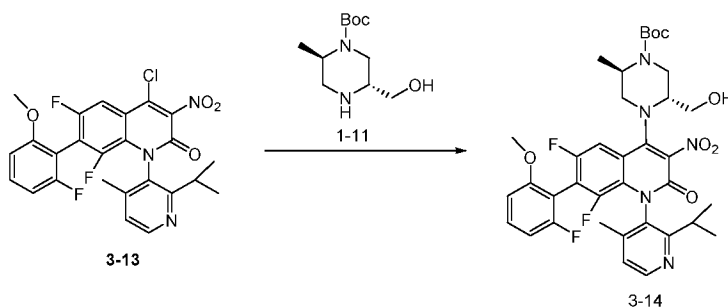
[227] Стадия 11: Получение соединения 3-13



[228] Соединение 3-12 (900 мг, 1,80 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (1,40 г, 10,81 ммоль, 1,88 мл) растворяли в ацетонитриле (10 мл), и при комнатной температуре, оксихлорид фосфора (828,92 мг, 5,41 ммоль, 502,38 мкл) добавляли к нему. По завершении добавления систему нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 2 часов. Систему концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-50%) с получением соединения 3-13.

[229] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,54 (t, $J = 4,3$ Гц, 1H), 7,87 - 7,84 (m, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 1H), 7,10 (t, $J = 4,3$ Гц, 1H), 6,85 - 6,67 (m, 2H), 3,76 (s, 1,5H), 3,70 (s, 1,5H), 2,79 - 2,66 (m, 1H), 2,13 (s, 1,5H), 2,11 (s, 1,5H), 1,28 - 1,15 (m, 6H).

[230] Стадия 12: Получение соединения 3-14

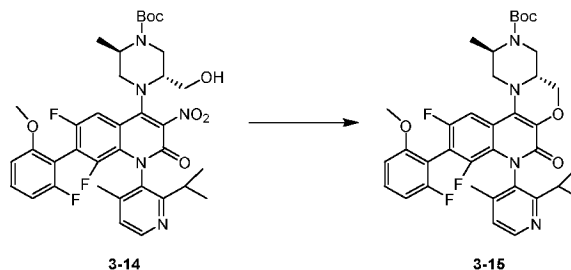


[231] Соединение 3-13 (700 мг, 1,35 ммоль), соединение 1-11 (467 мг, 2,03 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламин (873,44 мг, 6,76 ммоль, 1,18 мл) растворяли в ацетонитриле (10 мл), в атмосфере азота, систему нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 1 часа. Систему концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-60%) с получением соединения 3-14.

[232] ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,57 - 8,36 (m, 1H), 7,77 (br d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,59 - 7,41 (m, 1H), 7,33 - 7,21 (m, 1H), 7,07 - 6,89 (m, 1H), 6,85 - 6,75 (m, 1H), 4,45 (br s, 1H), 4,02 - 3,91 (m, 2H), 3,82 - 3,65 (m, 6H), 3,16 - 3,29 (m, 1H), 2,96 - 2,72 (m, 1H), 2,27 - 2,07 (m, 3H), 1,60 - 1,36 (m, 12H), 1,30 - 1,02 (m, 6H).

[233] МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+$ =712,3.

[234] Стадия 13: Получение соединения 3-15

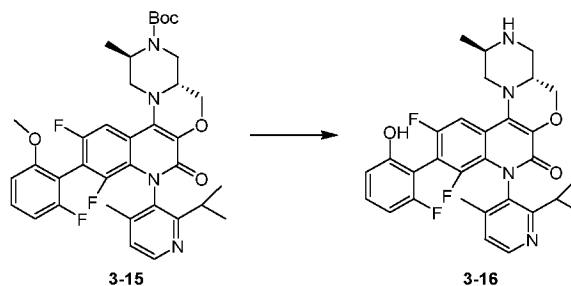


[235] Соединение 3-14 (700 мг, 983,52 мкмоль) и 4 Å молекулярные сита (1 г) растворяли в N-метилпирролидоне (10 мл), и тетрагидрофурановый раствор литийбис(триметилсилил)амида (1 М, 2,10 мл) добавляли к нему при комнатной температуре. По завершении добавления в атмосфере азота, систему нагревали до 130 °С и перемешивали в течение 24 часов. Систему охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (50 мл), и затем экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2); органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-60%) с получением соединения 3-15.

[236] ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,42 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,53 (d, $J = 9,7$ Гц, 1H), 7,46 - 7,34 (m, 1H), 7,24 (br d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 6,94 - 6,85 (m, 1H), 6,79 (t, $J = 9,0$ Гц, 1H), 4,67 - 4,44 (m, 3H), 4,50 - 4,35 (m, 1H), 4,21 - 4,07 (m, 1H), 3,82 - 3,64 (m, 3H), 3,57 - 3,39 (m, 2H), 3,14 - 3,08 (m, 1H), 2,75 - 2,61 (m, 1H), 2,12 - 1,98 (m, 3H), 1,64 (br d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1,51 (s, 9H), 1,23 - 1,04 (m, 6H).

[237] МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+$ =665,3.

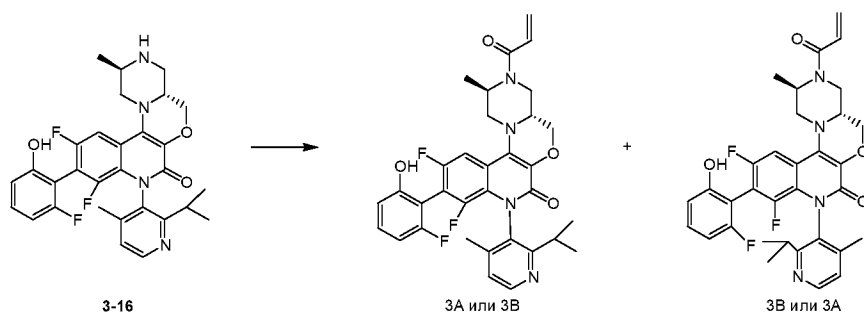
[238] Стадия 14: Получение соединения 3-16



[239] Соединение 3-15 (180 мг, 270,79 мкмоль) растворяли в безводном дихлорметане (3 мл), и дихлорметановый раствор трибромида бора (339,20 мг, 1,35 ммоль, 130,46 мкл) добавляли к нему при 0°C. По завершении добавления в атмосфере азота, систему нагревали до комнатной температуры (20 °С) и перемешивали в течение 2 часов. Метанол (10 мл) добавляли к системе и перемешивали в течение 10 мин. Систему концентрировали и лиофилизировали с получением соединения 3-16 (гидробромид), которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[240] МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+$ =551,3.

[241] Стадия 15: Получение соединений 3А, 3В, 3С, 3D



[242] Соединение 3-16 (180 мг, 285,04 мкмоль, гидробромид) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) и насыщенном водном растворе бикарбоната натрия (2,62 мл), и акриловый ангидрид (43,59 мг, 345,68 мкмоль) добавляли к нему при комнатной температуре (20°C). По завершении добавления систему перемешивали при комнатной температуре (20 °C) в течение 2 часов. Метанол (3 мл) и водный раствор гидроксида лития (21,80 мг, 910,16 мкмоль) добавляли к системе, и смесь перемешивали при комнатной температуре (20 °C) в течение 2 часов. pH системы доводили до нейтрального значения 1н соляной кислотой; и смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл x 2), органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (Условия разделения: хроматографическая колонка: Phenomenex Gemini-NX 80*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM раствор бикарбоната аммония)-ацетонитрил]; ацетонитрил %: 41%-51% 9,5 мин) с получением соединений 3А и 3В.

[243] Соединение 3А

[244] ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,42 (d, *J* = 4,9 Гц, 1H), 7,54 (br d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,31 - 7,16 (m, 2H), 6,86 - 6,79 (m, 1H), 6,73 - 6,59 (m, 2H), 6,27 (dd, *J* = 2,0, 16,8 Гц, 1H), 5,81 (d, *J* = 9,7 Гц, 1H), 4,72 - 4,34 (m, 3H), 4,32 - 4,09 (m, 1H), 3,82 - 3,41 (m, 3H), 3,13 (br s, 1H), 2,81 - 2,60 (m, 1H), 2,20 - 1,99 (m, 3H), 1,87 - 1,63 (m, 3H), 1,17 - 1,04 (m, 6H).

[245] МС (ИЭР) *m/z* (M+H)⁺=605,3.

[246] ВЭЖХ 98,77% чистота; время удерживания 3,72 мин.

[247] Условия разделения: хроматографическая колонка: Ultimate C18 3,0*50 мм, 3 мкм; температура колонки: 40 °C; подвижная фаза: вода (0,0688% раствор трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил (0,0625% раствор трифторуксусной кислоты); ацетонитрил: 10%-80% 6 мин, 80% 2 мин; скорость потока: 1,2 мл/мин.

[248] Соединение 3В

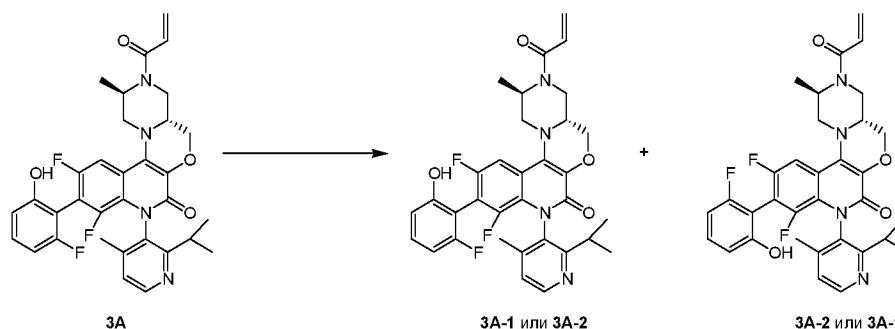
[249] ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,42 (d, *J* = 5,1 Гц, 1H), 7,54 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,33 - 7,14 (m, 2H), 6,83 (dd, *J* = 10,7, 16,6 Гц, 1H), 6,70 - 6,53 (m, 2H), 6,27 (dd, *J* = 2,0, 16,8 Гц, 1H), 5,82 (d, *J* = 10,4 Гц, 1H), 4,74 - 4,33 (m, 3H), 4,31 - 4,04 (m, 1H), 3,84 - 3,36 (m, 3H), 3,15 (br s, 1H), 2,87 - 2,56 (m, 1H), 2,05 (d, *J* = 4,0 Гц, 3H), 1,88 - 1,59 (m, 3H), 1,23 - 0,97 (m, 6H).

[250] МС (ИЭР) *m/z* (M+H)⁺=605,3.

[251] ВЭЖХ 98,77% чистота; время удерживания 3,59 мин.

[252] Условия разделения: хроматографическая колонка: Ultimate C18 3,0*50 мм, 3 мкм; температура колонки: 40 °C; подвижная фаза: вода (0,0688% раствор трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил (0,0625% раствор трифторуксусной кислоты); ацетонитрил: 10%-80% 6 мин, 80% 2 мин; скорость потока: 1,2 мл/мин.

[253] Стадия 16: Разделение изомеров соединения 3А



[254] Диастереомерное соединение 3А очищали методом СФХ (условия разделения: хроматографическая колонка: DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250 мм*30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% раствор аммиака-этанол]; этанол %: 30%-30%; скорость потока: 60 мл/мин). После концентрирования соединение 3А-1 и соединение 3А-2 получали.

[255] Соединение 3А-1

[256] ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,42 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,54 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,37 - 7,10 (m, 2H), 6,82 (dd, $J = 10,7, 16,6$ Гц, 1H), 6,68 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 6,62 (t, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,27 (dd, $J = 1,8, 16,8$ Гц, 1H), 5,81 (d, $J = 10,4$ Гц, 1H), 4,68 - 4,54 (m, 2H), 4,50 - 4,38 (m, 1H), 4,31 - 4,05 (m, 1H), 3,81 - 3,37 (m, 3H), 3,17 - 3,08 (m, 1H), 2,69 - 2,62 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,86 - 1,52 (m, 3H), 1,15 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1,06 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H).

[257] МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+$ =605,3.

[258] ВЭЖХ 97,74% чистота; время удерживания 3,606 мин.

[259] Условия разделения: хроматографическая колонка Xbridge C18, 5 мкм, 2,1*50 мм; температура колонки: 50 °С; подвижная фаза: вода (0,02% раствор аммиака)-ацетонитрил; ацетонитрил: 10%-80% 6 мин, 80% 2 мин; скорость потока: 0,8 мл/мин.

[260] СФХ 100% э.и. Время удерживания 3,864 мин.

[261] Соединение 3А-2

[262] ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,42 (d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 7,54 (br d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,33 - 7,14 (m, 2H), 6,82 (dd, $J = 10,6, 16,8$ Гц, 1H), 6,71 - 6,56 (m, 2H), 6,27 (dd, $J = 1,8, 16,8$ Гц, 1H), 5,81 (br d, $J = 10,8$ Гц, 1H), 4,61 (br s, 2H), 4,53 - 4,09 (m, 2H), 3,81 - 3,40 (m, 3H), 3,14 (br s, 1H), 2,80 - 2,66 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,80 - 1,66 (m, 3H), 1,15 - 1,10 (m, 6H).

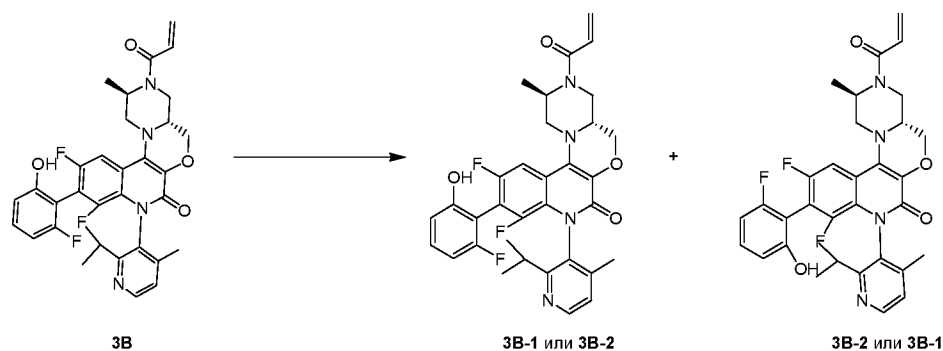
[263] МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+$ =605,3.

[264] ВЭЖХ 95,13% чистота; время удерживания 3,674 мин.

[265] Условия разделения: хроматографическая колонка Xbridge C18, 5 мкм, 2,1*50 мм; температура колонки: 50°С; подвижная фаза: вода (0,02% раствор аммиака)-ацетонитрил; ацетонитрил: 10%-80% 6 мин, 80% 2 мин; скорость потока: 0,8 мл/мин.

[266] СФХ 98,88% э.и. Время удерживания 4,332 мин.

[267] Стадия 17: Разделение изомеров соединения 3В



[268] Диастереомерное соединение 3B очищали методом СФХ (условия разделения: хроматографическая колонка: DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250 мм*30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% раствор аммиака-этанол]; этанол %: 30%-30%; скорость потока: 60 мл/мин). После концентрирования соединения 3B-1 и соединения 3B-2 получали.

[269] Соединение 3B-1

[270] ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,42 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,54 (br d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,34 - 7,12 (m, 2H), 6,82 (dd, $J = 10,7, 16,6$ Гц, 1H), 6,75 - 6,51 (m, 2H), 6,27 (dd, $J = 1,8, 16,8$ Гц, 1H), 5,81 (br d, $J = 10,1$ Гц, 1H), 4,74 - 4,57 (m, 2H), 4,45 (d, $J = 10,1$ Гц, 1H), 4,31 - 4,09 (m, 1H), 3,74 (br d, $J = 9,7$ Гц, 1H), 3,63 - 3,43 (m, 2H), 3,15 - 3,08 (m, 1H), 2,69 - 2,62 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,86 - 1,61 (m, 3H), 1,13 (dd, $J = 6,7, 13,1$ Гц, 6H).

[271] МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+$ =605,3.

[272] ВЭЖХ 95,70% чистота; время удерживания 3,669 мин.

[273] Условия разделения: хроматографическая колонка Xbridge C18, 5 мкм, 2,1*50 мм; температура колонки: 50°C; подвижная фаза: вода (0,02% раствор аммиака)-ацетонитрил; ацетонитрил: 10%-80% 6 мин, 80% 2 мин; скорость потока: 0,8 мл/мин.

[274] СФХ 100% э.и. Время удерживания 3,978 мин.

[275] Соединение 3B-2

[276] ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,42 (d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 7,54 (br d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,31 - 7,14 (m, 2H), 6,82 (dd, $J = 10,8, 16,8$ Гц, 1H), 6,68 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,62 (t, $J = 8,7$ Гц, 1H), 6,27 (br dd, $J = 1,8, 16,8$ Гц, 1H), 5,81 (br d, $J = 10,6$ Гц, 1H), 4,65 (br d, $J = 13,2$ Гц, 1H), 4,56 - 4,34 (m, 2H), 4,27 - 4,07 (m, 1H), 3,83 - 3,43 (m, 3H), 3,15 (br s, 1H), 2,76 - 2,63 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,86 - 1,59 (m, 3H), 1,15 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H), 1,07 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H).

[277] МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+$ =605,3.

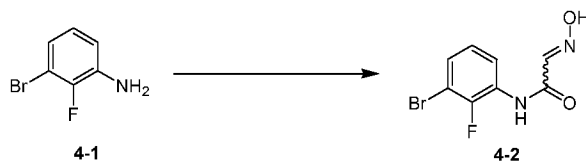
[278] ВЭЖХ 98,65% чистота; время удерживания 3,581 мин.

[279] Условия разделения: хроматографическая колонка Xbridge C18, 5 мкм, 2,1*50 мм; температура колонки: 50°C; подвижная фаза: вода (0,02% раствор аммиака)-ацетонитрил; ацетонитрил: 10%-80% 6 мин, 80% 2 мин; скорость потока: 0,8 мл/мин.

[280] СФХ 100% э.и. Время удерживания 4,607 мин.

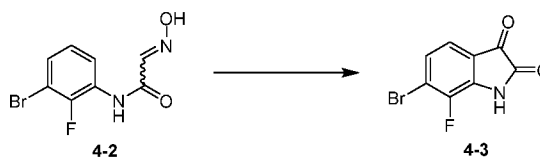
[281] Вариант осуществления 4: Получение соединения 4

[282] Стадия 1: Получение соединения 4-2



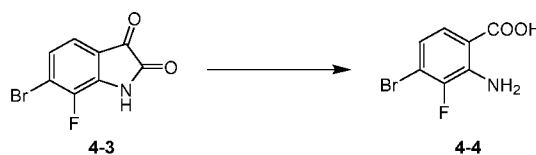
[283] Неочищенные вещества хлоральгидрат (22 г, 133,01 ммоль, 17,32 мл) и сульфат натрия (168,20 г, 1,18 моль, 120,14 мл) растворяли в воде (360 мл), систему нагревали до 35 °С, и водный раствор (120 мл) неочищенного вещества 4-1 (25 г, 131,57 ммоль), соляную кислоту (12 М, 14,80 мл) и гидроксиламингидрохлорид (29,26 г, 421,02 ммоль) добавляли последовательно. По завершении добавления систему нагревали до 90 °С и нагревали в течение 16 часов. Желтый осадок выпадал в системе, систему охлаждали до комнатной температуры и фильтровали с получением осадка на фильтре, осадок на фильтре промывали водой, растворяли этилацетатом (300 мл), фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением соединения 4-2, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки. МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=262,9.

[284] Стадия 2: Получение соединения 4-3



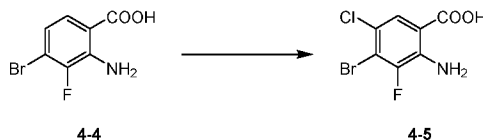
[285] Соединение 4-2 (30,8 г, 117,99 ммоль) добавляли к концентрированной серной кислоте (460,00 г, 4,60 моль, 250 мл, чистота 98%) при 60 °С. По завершении добавления систему нагревали до 90 °С и перемешивали в течение 3 часов. Систему охлаждали до комнатной температуры, вливали в ледяную воду, желтый осадок выпадал, фильтровали с получением желтого твердого 4-3, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[286] Стадия 3: Получение соединения 4-4



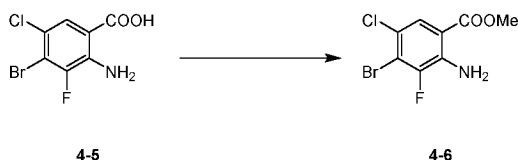
[287] Соединение 4-3 (22 г, 90,16 ммоль) растворяли в водном растворе гидроксида натрия (2 М, 225,39 мл), и пероксид водорода (51,11 г, 450,79 ммоль, 43,31 мл, чистота 30%) добавляли к нему капельно при 0 °С. По завершении капельного добавления систему перемешивали при 0 °С в течение 0,5 часов, и затем нагревали до комнатной температуры (20 °С) и перемешивали в течение 16 часов. Систему вливали в ледяную воду (400 мл), и рН доводили до 6 концентрированной соляной кислотой, в системе выпадал осадок и фильтровали с получением осадка на фильтре, осадок на фильтре сушили с получением соединения 3-4, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[288] Стадия 4: Получение соединения 4-5



[289] Соединение 4-4 (20,5 г, 87,60 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (100 мл), и N-хлорсукцинимид (11,70 г, 87,60 ммоль) добавляли к нему при комнатной температуре (20 °С). По завершении добавления в атмосфере азота, систему нагревали до 70 °С и перемешивали в течение 16 часов. Систему охлаждали до комнатной температуры, затем вливали в ледяную воду, систему осаждали, фильтровали с получением осадка на фильтре, осадок на фильтре промывали и сушили с получением соединения 4-5, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[290] Стадия 5: Получение соединения 4-6

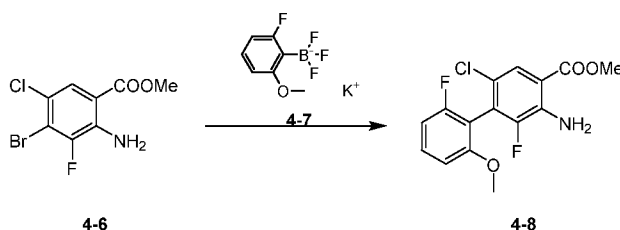


[291] Соединение 4-5 (15 г, 55,87 ммоль) растворяли в метаноле (100 мл), и тионилхлорид (67,50 г, 567,37 ммоль, 41,16 мл) добавляли к нему капельно, в атмосфере азота, систему нагревали до 75°C и перемешивали в течение 16 часов. Систему концентрировали и неочищенный продукт растворяли этилацетатом (200 мл), органическую фазу промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (80 мл) и насыщенным соевым раствором (80 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-10%) с получением соединения 4-6.

[292] ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,68 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,86 (s, 2H), 3,83 (s, 3H).

[293] МС (ИЭР) m/z ($M+H$) $^+$ =283,8.

[294] Стадия 6: Получение соединения 4-8

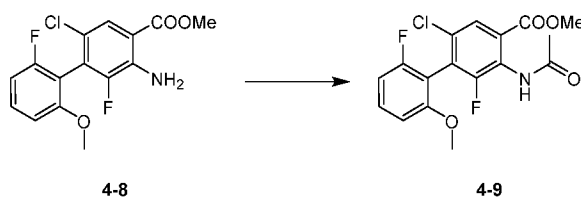


[295] Соединение 4-6 (6 г, 21,24 ммоль), соединение 4-7 (10 г, 43,10 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (840 мг, 1,46 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2,4,6-триизопропилбифенил (2,03 г, 4,25 ммоль), и карбонат калия (7,34 г, 53,10 ммоль) растворяли в смешанном растворителе диоксан (100 мл) и вода (20 мл). В атмосфере азота, систему нагревали до 100 °С и перемешивали в течение 16 часов. Систему концентрировали, затем разделяли и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2) и вода (80 мл), органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-10%) с получением соединения 4-8.

[296] ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,83 - 7,77 (m, 1H), 7,67 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,03 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,96 (t, J = 8,7 Гц, 1H), 6,73 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,77 (s, 3H).

[297] МС (ИЭР) m/z ($M+H$) $^+$ =328,0.

[298] Стадия 7: Получение соединения 4-9



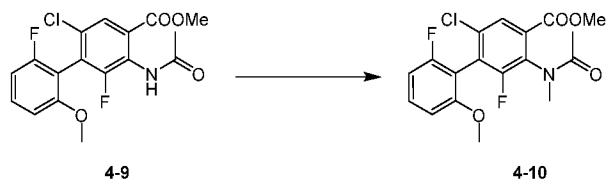
[299] Соединение 4-8 (4,8 г, 14,65 ммоль) растворяли в ледяной уксусной кислоте (50 мл), и уксусный ангидрид (4,49 г, 43,94 ммоль, 4,12 мл) добавляли капельно при 0°C, и систему нагревали до

комнатной температуры (20°C) для обеспечения реакции в течение 36 часов. Систему концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-100%) с получением соединения 4-9.

[300] ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,05 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,54 (q, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,06 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 6,99 (t, $J = 8,7$ Гц, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

[301] МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+ = 370,0$.

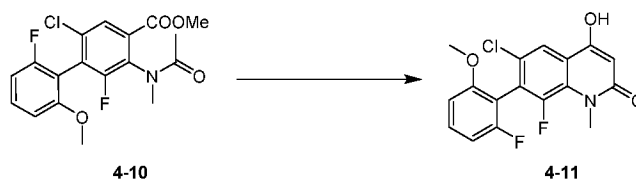
[302] Стадия 8: Получение соединения 4-10



[303] Соединение 4-9 (4 г, 10,82 ммоль) и карбонат калия (4,49 г, 32,45 ммоль) растворяли в N,N -диметилформамиде (40 мл), йодметан (4,61 г, 32,45 ммоль, 2,02 мл) добавляли к нему. Систему перемешивали при комнатной температуре (20 °C) в течение 16 часов. Систему фильтровали, фильтрат вливали в воду (100 мл), экстрагировали этилацетатом (100 мл x 2); органические фазы объединяли, и органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-50%) с получением соединения 4-10.

[304] МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+ = 384,0$.

[305] Стадия 9: Получение соединения 4-11

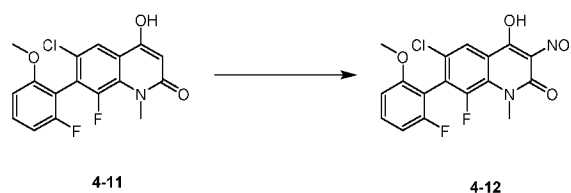


[306] При комнатной температуре (20 °C), соединение 4-10 (4,1 г, 10,68 ммоль) растворяли в толуоле (60 мл), и трет-бутоксид калия (1 М, 21,37 мл) добавляли к нему. По завершении добавления в атмосфере азота, реакцию проводили при комнатной температуре (20 °C) в течение 4 часов. Реакцию гасили добавлением 1 М соляной кислоты к системе, разбавляли водой (80 мл), экстрагировали этилацетатом (80 мл x 3), органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт суспендировали в метаноле с получением соединения 4-11, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[307] ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,88 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,54 (q, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,10 - 6,95 (m, 2H), 5,98 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,65 (d, $J = 9,3$ Гц, 3H).

[308] МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+ = 351,9$.

[309] Стадия 10: Получение соединения 4-12

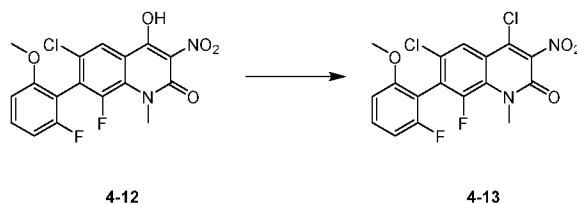


[310] Соединение 4-11 (1 г, 2,84 ммоль) растворяли в ледяной уксусной кислоте (20 мл), и азотную кислоту (2,80 г, 44,44 ммоль, 2 мл) добавляли капельно к системе при комнатной температуре (20 °С). По завершении капельного добавления систему нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 1 часа. Систему охлаждали до комнатной температуры, концентрировали для удаления большей части ледяной уксусной кислоты; остаток вливали в ледяную воду (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 2); органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением соединения 4-12, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки.

[311] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 13,53 (br s, 1H), 8,21 (d, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,47 (t, *J* = 6,8, 8,4 Гц, 1H), 6,91 - 6,83 (m, 2H), 3,87 (d, *J* = 8,8 Гц, 3H), 3,82 (s, 3H).

[312] МС (ИЭР) *m/z* (M+H)⁺=397,0.

[313] Стадия 11: Получение соединения 4-13

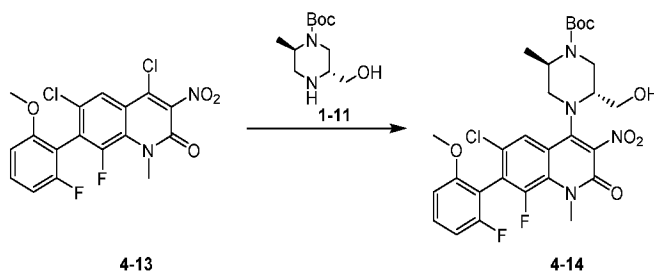


[314] Соединение 4-12 (1,1 г, 2,77 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (1,43 г, 11,09 ммоль, 1,93 мл) растворяли в ацетонитриле (10 мл), и при комнатной температуре, оксихлорид фосфора (1,32 г, 8,61 ммоль, 800 мкл) добавляли к нему. По завершении добавления систему нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 1 часа. Систему охлаждали до комнатной температуры и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-10%) с получением соединения 4-13.

[315] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,07 (d, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,48 (t, *J* = 6,8, 8,4 Гц, 1H), 6,91 - 6,83 (m, 2H), 3,96 (d, *J* = 9,3 Гц, 3H), 3,82 (s, 3H).

[316] МС (ИЭР) *m/z* (M+H)⁺=414,9.

[317] Стадия 12: Получение соединения 4-14

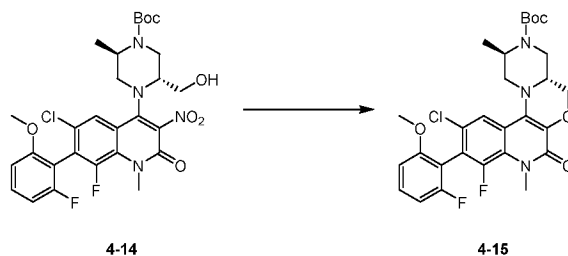


[318] Соединение 4-13 (0,8 г, 1,93 ммоль), соединение 1-11 (621,28 мг, 2,70 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламин (747,10 мг, 5,78 ммоль, 1,01 мл) растворяли в ацетонитриле (10 мл), в атмосфере азота, систему нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 3 часов. Систему концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-30%) с получением соединения 4-14.

[319] ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,91 (s, 1H), 7,52 (dt, *J* = 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6,89 (t, *J* = 8,7 Гц, 1H), 4,38 (br s, 1H), 4,16 (br d, *J* = 13,8 Гц, 1H), 3,88 - 3,74 (m, 8H), 3,72 - 3,52 (m, 3H), 2,98 (br d, *J* = 12,3 Гц, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,34 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H).

[320] МС (ИЭР) *m/z* (M+H)⁺=609,1.

[321] Стадия 13: Получение соединения 4-15

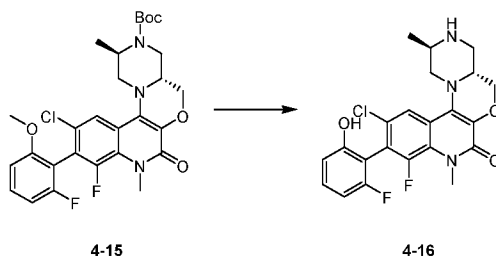


[322] Соединение 4-14 (0,86 г, 1,41 ммоль) и 4 Å молекулярные сита (0,5 г) растворяли в N-метилпирролидоне (10 мл), и тетрагидрофурановый раствор литийбис(триметилсилил)амида (1 М, 2,82 мл) добавляли к нему при комнатной температуре. По завершении добавления в атмосфере азота, систему нагревали до 140 °С и перемешивали в течение 5 часов. Систему охлаждали до комнатной температуры и фильтровали, фильтрат разбавляли этилацетатом (80 мл) и промывали водой (60 мл x 2) и насыщенным соевым раствором (60 мл) последовательно. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-50%) с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: хроматографическая колонка: Phenomenex Gemini-NX 80*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ раствор бикарбоната аммония)-ацетонитрил]; ацетонитрил %: 60%-90% 9,5 мин) с получением соединения 4-15.

[323] ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,76 (s, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 1H), 6,97 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 6,86 (t, $J = 8,5$ Гц, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,51 - 4,39 (m, 2H), 4,33 (dd, $J = 2,8, 10,8$ Гц, 1H), 4,10 (d, $J = 14,8$ Гц, 1H), 3,92 (br s, 1H), 3,88 (d, $J = 9,0$ Гц, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,37 (br d, $J = 12,5$ Гц, 1H), 3,00 (br d, $J = 12,8$ Гц, 1H), 1,60 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H), 1,50 (s, 9H).

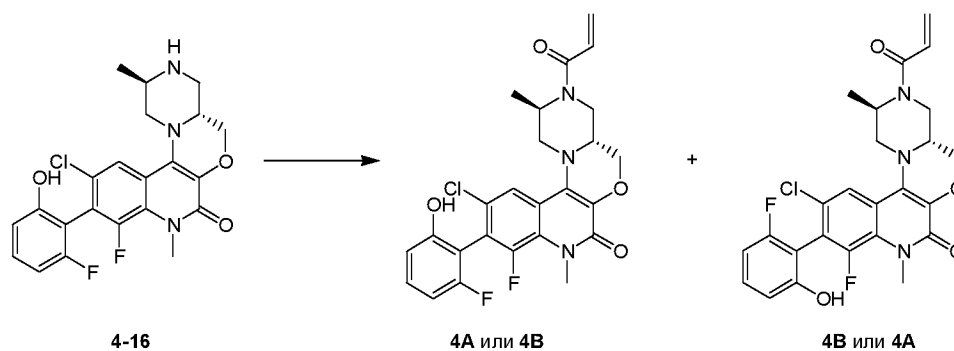
[324] МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+ = 562,1$.

[325] Стадия 14: Получение соединения 4-16



[326] Соединение 4-15 (0,08 г, 142,35 мкмоль) растворяли в безводном дихлорметане (1 мл), и дихлорметановый раствор трибромида бора (260 мг, 1,04 ммоль, 0,1 мл) добавляли к нему при 0°C. По завершении добавления в атмосфере азота, систему нагревали до комнатной температуры (20 °С) и перемешивали в течение 2 часов. Метанол (2 мл) добавляли к системе и перемешивали в течение 10 мин. Систему концентрировали с получением соединения 4-16 (гидробромид), которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[327] Стадия 15: Получение соединений 4А и 4В



[328] Соединение 3-17 (0,1 г, 189,12 мкмоль, гидробромид) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) и насыщенном водном растворе бикарбоната натрия (2,82 мл), и акриловый ангидрид (0,02 г, 158,59 мкмоль) добавляли к нему при комнатной температуре (20°C). По завершении добавления систему перемешивали при комнатной температуре (20 °C) в течение 2 часов. Метанол (3 мл) и водный раствор гидроксида лития (31,74 мг, 756,47 мкмоль) добавляли к системе, и смесь перемешивали при комнатной температуре (20 °C) в течение 2 часов. pH системы доводили до нейтрального значения 1н соляной кислотой; и смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл x 2), органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: хроматографическая колонка: Phenomenex Gemini-NX 80*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM раствор бикарбоната аммония)-ацетонитрил]; ацетонитрил %: 43%-73% 9,5 мин) с получением соединений 4A и 4B.

[329] Соединение 4A

[330] ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,78 (br s, 1H), 7,34 - 7,26 (m, 1H), 6,87 - 6,66 (m, 3H), 6,26 (dd, $J = 1,8, 16,8$ Гц, 1H), 5,80 (br d, $J = 9,5$ Гц, 1H), 4,67 - 4,03 (m, 4H), 3,89 (d, $J = 9,0$ Гц, 3H), 3,72 (br s, 1H), 3,46 (br d, $J = 14,6$ Гц, 2H), 3,03 (br d, $J = 10,0$ Гц, 1H), 1,77 - 1,61 (m, 3H).

[331] МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+$ =502,2.

[332] ВЭЖХ 96,17% чистота; время удерживания 9,28 мин.

[333] Условия разделения: хроматографическая колонка: YMC-Pack ODS-A 150*4,6 мм, 5 мкм; температура колонки: 40 °C; подвижная фаза: вода (0,0688% раствор трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил (0,0625% раствор трифторуксусной кислоты); ацетонитрил: 10%-80% 10 мин, 80% 5 мин; скорость потока: 1,5 мл/мин.

[334] Соединение 4B

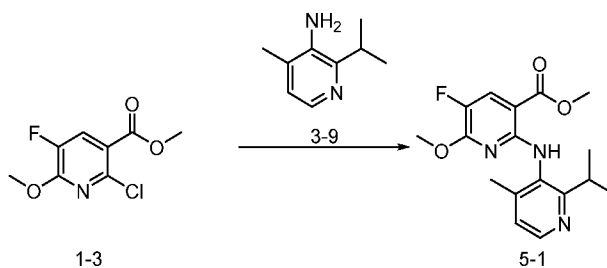
[335] ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,78 (br s, 1H), 7,35 - 7,25 (m, 1H), 6,86 - 6,67 (m, 3H), 6,26 (dd, $J = 1,9, 16,7$ Гц, 1H), 5,81 (br s, 1H), 4,69 - 4,04 (m, 4H), 3,89 (d, $J = 9,0$ Гц, 3H), 3,70 (br d, $J = 15,3$ Гц, 1H), 3,47 (br d, $J = 11,8$ Гц, 2H), 3,03 (br s, 1H), 1,78 - 1,62 (m, 3H). МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+$ =502,2.

[336] ВЭЖХ 97,7% чистота; время удерживания 9,60 мин.

[337] Условия разделения: хроматографическая колонка: YMC-Pack ODS-A 150*4,6 мм, 5 мкм; температура колонки: 40 °C; подвижная фаза: вода (0,0688% раствор трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил (0,0625% раствор трифторуксусной кислоты); ацетонитрил: 10%-80% 10 мин, 80% 5 мин; скорость потока: 1,5 мл/мин.

[338] Вариант осуществления 5: Получение соединения 5

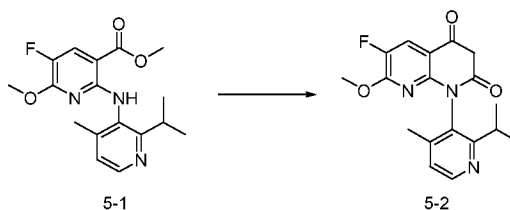
[339] Стадия 1: Получение соединения 5-1



[340] При комнатной температуре (20 °С), соединение 1-3 (29,57 г, 135,0 ммоль, 1,0 экв.), соединение 3-9 (20,25 г, 135,0 ммоль, 1,0 экв.), ацетат палладия (3,038 г, 13,5 ммоль, 0,1 экв.), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (7,817 г, 13,5 ммоль, 0,1 экв.), карбонат цезия (88,02 г, 270,0 ммоль, 2,0 экв.) растворяли в безводном диоксане (270 мл), в атмосфере азота, систему нагревали до 120 °С и перемешивали в течение 3 часов. Систему охлаждали до комнатной температуры, гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (1 л), экстрагировали этилацетатом (3 x 500 мл); затем органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-10%) с получением соединения 5-1.

[341] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ = 334,1.

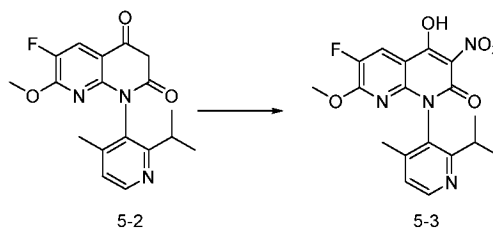
[342] Стадия 2: Получение соединения 5-2



[343] Соединение 5-1 (13,32 г, 40 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в N,N-диметилформамиде (150 мл), и гидрид натрия (4,8 г, 120 ммоль, 3,0 экв.) добавляли порциями при комнатной температуре (20 °С), по завершении добавления систему перемешивали при комнатной температуре (20 °С) в течение 10 мин, ацетилхлорид (7,02 г, 120 ммоль, 3,0 экв.) добавляли к нему капельно. По завершении капельного добавления систему нагревали до 100 °С и перемешивали в течение 2 часов. Систему охлаждали до комнатной температуры, насыщенный водный раствор хлорида аммония (50 мл) добавляли для гашения реакции, разбавляли 1000 мл воды, экстрагировали этилацетатом (3 x 500 мл); органические фазы объединяли, и органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали; фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии среднего давления (ацетонитрил/вода (об./об.) = 30-45%) с получением соединения 5-2.

[344] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ = 344,1.

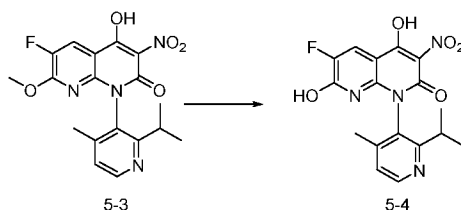
[345] Стадия 3: Получение соединения 5-3



[346] Соединение 5-2 (688 мг, 2 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (10 мл), и концентрированную азотную кислоту (2 мл) добавляли к нему капельно при комнатной температуре; по завершении капельного добавления систему нагревали до 50 °С и перемешивали в течение 1 часа. Систему охлаждали до комнатной температуры и вливали в ледяную воду (100 мл), рН доводили до нейтрального значения 10н гидроксидом натрия, экстрагировали этилацетатом (4 x 100 мл), органические фазы объединяли, и органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением соединения 5-3, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[347] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=389,40.

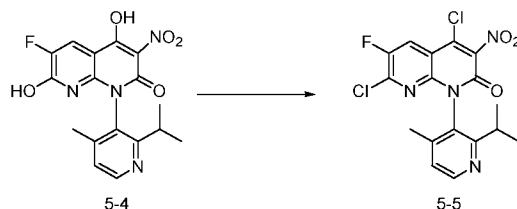
[348] Стадия 4: Получение соединения 5-4



[349] Соединение 5-3 (300 мг, 0,77 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (3 мл), и бромистоводородную кислоту (48%, 1,5 мл) добавляли к нему при комнатной температуре. По завершении добавления систему нагревали до 100 °С и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали с получением неочищенного соединения 5-4, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[350] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=375,00.

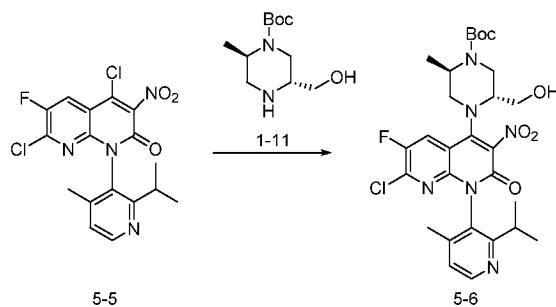
[351] Стадия 5: Получение соединения 5-5



[352] Соединение 5-4 (290 мг, 0,77 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (0,77 мл, 4,64 ммоль) растворяли в ацетонитриле (10 мл), и оксихлорид фосфора (0,44 мл) добавляли к нему при комнатной температуре, и реакционная система приобретала черную окраску. Систему нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 1 часа. Систему концентрировали, и неочищенный продукт растворяли в этилацетате (10 мл), затем промывали водой, оставляли расслаиваться; и органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-15%) с получением соединения 5-5.

[353] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=411,00.

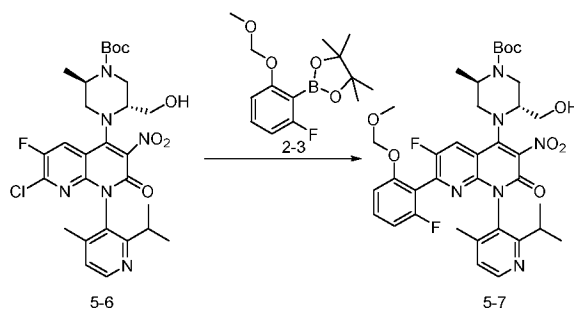
[354] Стадия 6: Получение соединения 5-6



[355] Соединение 5-5 (120 мг, 0,3 ммоль), соединение 1-11 (73 мг, 0,315 ммоль), йодид меди (57,3 мг, 0,3 ммоль), и карбонат цезия (197 мг, 0,6 ммоль) растворяли в диоксане (4 мл), в атмосфере азота, систему нагревали до 100 °С и перемешивали в течение 2 часов. Систему фильтровали через диатомит, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-40%) с получением соединения 5-6.

[356] МС (ИЭР) m/z (M+N)⁺=605,20.

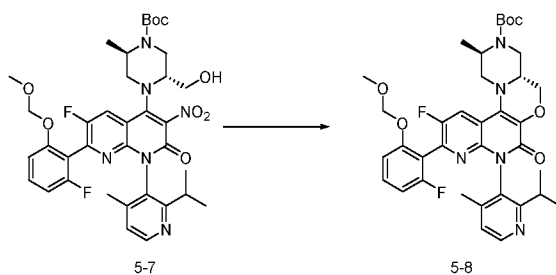
[357] Стадия 7: Получение соединения 5-7



[358] Соединение 5-6 (100 мг, 0,165 ммоль), соединение 2-13 (94 мг, 0,332 ммоль), 1,1-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладийдихлорид (12,3 мг, 0,0169 ммоль), карбонат калия (46,6 мг, 0,338 ммоль) растворяли в смешанном растворителе тетрагидрофуран (3 мл) и вода (0,3 мл), в атмосфере азота, систему нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 1 часа. Систему концентрировали, и остаток растворяли в этилацетате (10 мл), затем промывали водой, оставляли расслаиваться, и органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-40%) с получением соединения 5-7.

[359] МС (ИЭР) m/z (M+N)⁺=725,40.

[360] Стадия 8: Получение соединения 5-8

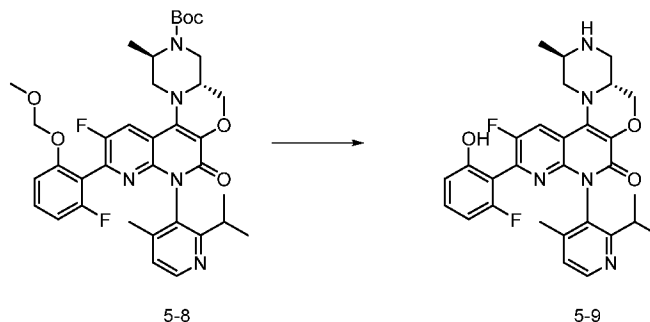


[361] Соединение 5-7 (25 мг, 0,034 ммоль) растворяли в N,N-диметилацетамиде (2 мл), и тетрагидрофурановый раствор литийбис(триметилсилил)амида (24%, 0,5 мл) добавляли к нему при комнатной температуре, в атмосфере азота, систему нагревали до 160 °С и перемешивали в течение 10 часов.

Систему охлаждали до комнатной температуры, концентрировали, и остаток растворяли в этилацетате (3 мл), затем промывали водой, оставляли расслаиваться; и органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-40%) с получением соединения 5-8.

[362] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=678,40.

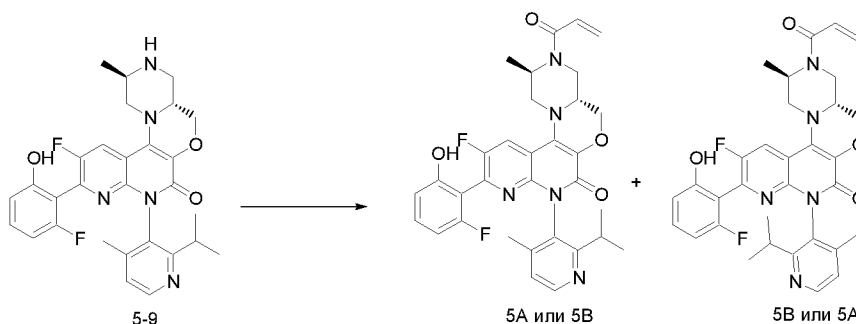
[363] Стадия 9: Получение соединения 5-9



[364] Соединение 5-8 (13 мг, 0,0192 ммоль), соляную кислоту (6н, 1 мл) добавляли к смешанному растворителю метанол (0,9 мл) и тетрагидрофуран (0,1 мл). Систему нагревали до 55 °С и перемешивали в течение 15 мин. Систему концентрировали с получением неочищенного продукта соединения 5-9, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[365] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺= 534,20.

[366] Стадия 10: Получение соединений 5А и 5В



[367] Соединение 5-9 (12 мг, 0,0192 ммоль) растворяли в дихлорметане (1 мл), и триэтиламин (2,52 мг, 0,0252 ммоль) и акрилоилхлорид (2,27 мг, 0,0252 ммоль) добавляли к нему капельно при 0°С. По завершении капельного добавления систему нагревали до комнатной температуры (20 °С) и реакцию проводили в течение 30 мин. Реакционную смесь промывали водой (5 мл), экстрагировали дихлорметаном (3 мл); органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: хроматографическая колонка Welch Xtimate C18 10*250 мм, 5 мкм; температура колонки 25°С; подвижная фаза: вода (10 мМ/л водный раствор бикарбоната аммония)-ацетонитрил; ацетонитрил 32%-47% 16 мин; скорость потока 8 мл/мин) с получением соединения 5А и соединения 5В.

[368] Соединение 5А:

[369] ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,00 (s, 1H), 8,36 (d, *J* = 4,9 Гц, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 7,24 – 7,06 (m, 2H), 6,87 – 6,71 (m, 1H), 6,68 – 6,51 (m, 2H), 6,10 (d, *J* = 16,7 Гц, 1H), 5,69 (d, *J* = 10,5 Гц, 1H),

4,51 – 4,07 (m, 3H), 3,67 – 3,42 (m, 4H), 2,65 – 2,48 (m, 2H), 1,73 (s, 3H), 1,55 – 1,48 (m, 3H), 0,98 (d, $J = 6,7$ Гц, 3H), 0,84 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H).

[370] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=588,20.

[371] ВЭЖХ 100% чистота; время удерживания 4,917 мин.

[372] Условия разделения: хроматографическая колонка: Waters Xbridge C18 3,5 мкм, 100*4,6 мм; температура колонки: 40°C; подвижная фаза: вода (10 мМ водный раствор бикарбоната аммония)-ацетонитрил; ацетонитрил: 5%-95% 7 мин, 95% 8 мин; скорость потока: 1,2 мл/мин.

[373] Соединение 5В:

[374] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,38 (brs, 1H), 8,44 (d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 7,92 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,37 – 7,18 (m, 2H), 6,97 – 6,80 (m, 1H), 6,79 – 6,62 (m, 2H), 6,21 (dd, $J = 16,7, 2,1$ Гц, 1H), 5,82 (d, $J = 10,6$ Гц, 1H), 4,51 – 4,07 (m, 3H), 3,67 – 3,42 (m, 4H), 2,65 – 2,48 (m, 1H), 2,48 – 2,42 (m, 1H), 1,91 (s, 3H), 1,72 – 1,53 (m, 3H), 1,05 (d, $J = 6,7$ Гц, 3H), 0,90 (d, $J = 6,7$ Гц, 3H).

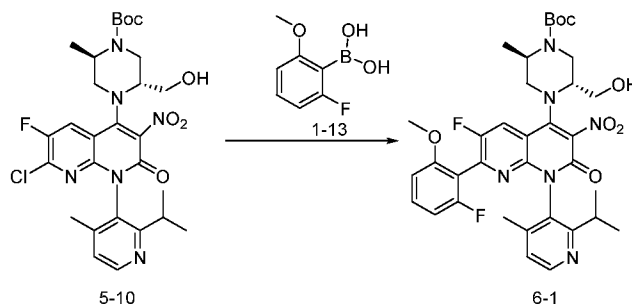
[375] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=588,20.

[376] ВЭЖХ 100% чистота; время удерживания 4,975 мин.

[377] Условия разделения: хроматографическая колонка: Waters Xbridge C18 3,5 мкм, 100*4,6 мм; температура колонки: 40°C; подвижная фаза: вода (10 мМ водный раствор бикарбоната аммония)-ацетонитрил; ацетонитрил: 5%-95% 7 мин, 95% 8 мин; скорость потока: 1,2 мл/мин.

[378] Вариант осуществления 6: Получение соединения 6

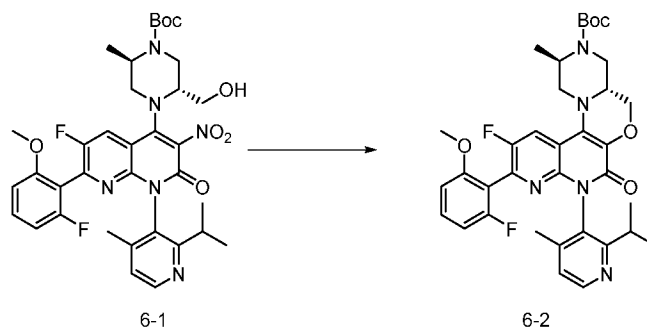
[379] Стадия 1: Получение соединения 6-1



[380] Соединение 5-10 (90 мг, 0,15 ммоль), соединение 1-13 (51 мг, 0,30 ммоль), 1,1-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладийдихлорид (11 мг, 0,015 ммоль), карбонат калия (41 мг, 0,3 ммоль) растворяли в смешанном растворителе тетрагидрофуран (3 мл) и вода (0,3 мл), в атмосфере азота, систему нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 1 часа. Систему концентрировали, и остаток растворяли в этилацетате (10 мл), затем промывали водой, оставляли расслаиваться; и органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-40%) с получением соединения 6-1.

[381] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=695,40.

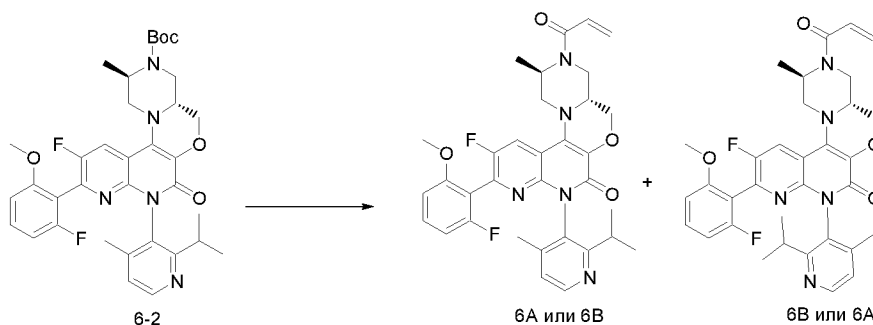
[382] Стадия 2: Получение соединения 6-2



[383] Соединение 6-1 (40 мг, 0,058 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилацетамиде (2 мл), и тетрагидрофурановый раствор литийбис(триметилсилил)амида (24%, 0,5 мл) добавляли к нему при комнатной температуре, в атмосфере азота, систему нагревали до 160 °С и перемешивали в течение 10 часов. Систему охлаждали до комнатной температуры, концентрировали, и остаток растворяли в этилацетате (3 мл), затем промывали водой, оставляли расслаиваться; и органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-40%) с получением соединения 6-2.

[384] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=648,40.

[385] Стадия 3: Получение соединений 6А и 6В



[386] Соединение 6-2 (14 мг, 0,022 ммоль) растворяли в дихлорметане (1 мл), трифторуксусную кислоту (1 мл) добавляли к нему при комнатной температуре, и смесь перемешивали при комнатной температуре (20 °С) в течение 1 часа. Систему концентрировали и остаток растворяли в дихлорметане (2 мл); и систему охлаждали до 0 °С, затем триэтиламин (0,014 мл, 0,1 ммоль) и акрилоилхлорид (4 мг, 0,04 ммоль) добавляли к нему капельно. По завершении капельного добавления систему нагревали до комнатной температуры (20 °С) и реакцию проводили в течение 30 мин. Реакционную смесь промывали водой (5 мл), экстрагировали дихлорметаном (3 мл); органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: хроматографическая колонка Welch Xtimate C18 10*250 мм, 5 мкм; температура колонки 25°С; подвижная фаза: вода (10 мМ водный раствор бикарбоната аммония)-ацетонитрил; ацетонитрил 28%-50% 19 мин; скорость потока 8 мл/мин) с получением соединения 6А и соединения 6В.

[387] Соединение 6А:

[388] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,44 – 8,24 (m, 1H), 7,80 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,51 – 7,31 (m, 1H), 7,15 (dd, *J* = 4,9, 0,8 Гц, 1H), 6,97 – 6,64 (m, 3H), 6,10 (d, *J* = 16,6 Гц, 1H), 5,70 (d, *J* = 15,0 Гц, 1H), 4,87 – 4,09 (m, 2H), 3,59 (d, *J* = 3,5 Гц, 3H), 3,55 – 3,45 (m, 5H), 2,56 – 2,50 (m, 2H), 1,72 (d, *J* = 8,1 Гц, 3H), 1,62 – 1,39 (m, 3H), 1,09 – 0,94 (m, 3H), 0,92 – 0,72 (m, 3H).

[389] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=602,20.

[390] ВЭЖХ 100% чистота; время удерживания 5,388 мин.

[391] Условия разделения: хроматографическая колонка: Waters Xbridge C18 3,5 мкм, 100*4,6 мм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: вода (10 мМ водный раствор бикарбоната аммония)-ацетонитрил; ацетонитрил: 5%-95% 7 мин, 95% 8 мин; скорость потока: 1,2 мл/мин.

[392] Соединение 6В:

[393] ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,67 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,35 (q, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,27 – 7,14 (m, 1H), 6,72 (d, *J* = 8,5 Гц, 2H), 6,66 – 6,50 (m, 1H), 6,40 (d, *J* = 16,4 Гц, 1H), 5,83 (d, *J* = 10,3 Гц, 1H), 4,52 – 4,27 (m, 2H), 3,78 – 3,58 (m, 5H), 3,58 – 3,37 (m, 2H), 3,10 (d, *J* = 12,6 Гц, 1H), 2,82 – 2,59 (m, 1H), 2,13 – 1,98 (m, 1H), 1,74 (s, 3H), 1,31 – 0,96 (m, 9H).

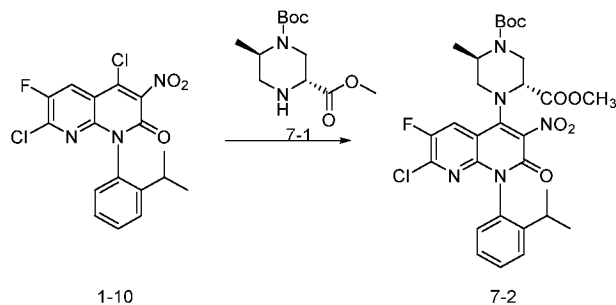
[394] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=602,20.

[395] ВЭЖХ 100% чистота; время удерживания 5,455 мин.

[396] Условия разделения: хроматографическая колонка: Waters Xbridge C18 3,5 мкм, 100*4,6 мм; температура колонки: 40°С; подвижная фаза: вода (10 мМ водный раствор бикарбоната аммония)-ацетонитрил; ацетонитрил: 5%-95% 7 мин, 95% 8 мин; скорость потока: 1,2 мл/мин.

[397] Вариант осуществления 7: Получение соединения 7

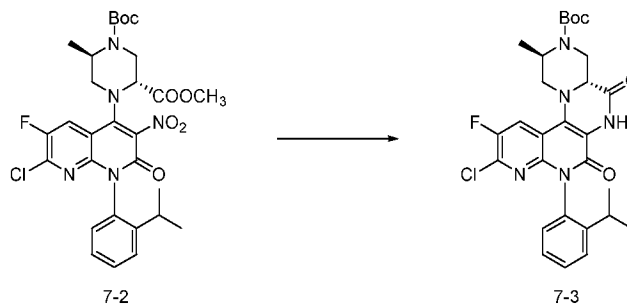
[398] Стадия 1: Получение соединения 7-2



[399] Соединение 1-10 (2000 мг, 5,063 ммоль), соединение 7-1 (2000 мг, 7,751 ммоль), йодид меди (470,0 мг, 2,46 ммоль), и карбонат цезия (3280 мг, 10 ммоль) растворяли в диоксане (30 мл), в атмосфере азота, систему нагревали до 100 °С и перемешивали в течение 1 часа. Систему фильтровали через диатомит, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-30%) с получением соединения 7-2.

[400] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=618,2.

[401] Стадия 2: Получение соединения 7-3

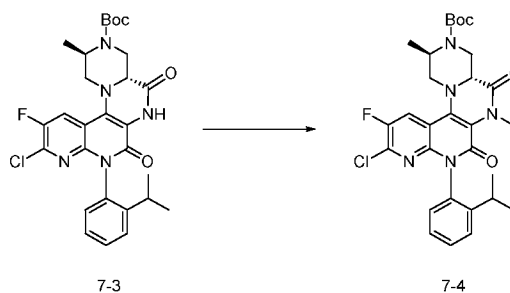


[402] Соединение 7-2 (320 мг, 0,517 ммоль) и порошок железа (115 мг, 2,068 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (10 мл), и систему нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 1 часа в атмосфере азота.

Систему фильтровали через диатомит, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта соединения 7-3, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[403] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=556,2.

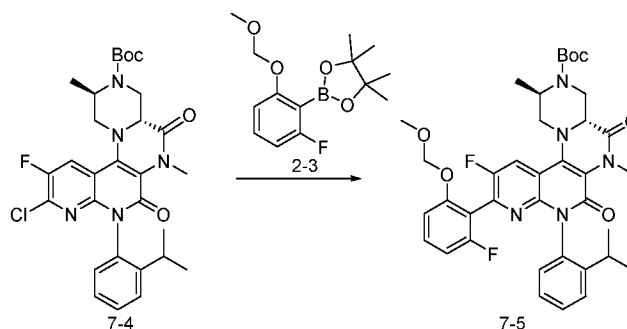
[404] Стадия 3: Получение соединения 7-4



[405] Соединение 7-3 (287 мг, 0,517 ммоль) и карбонат калия (276 мг, 2 ммоль) растворяли в ацетоне (20 мл), и метилиодид (284 мг, 2 ммоль) добавляли к нему при комнатной температуре (20°C). По завершении добавления в атмосфере азота, систему нагревали до 45 °С и перемешивали в течение 3 часов. Систему охлаждали до комнатной температуры и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-30%) с получением соединения 7-4.

[406] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=570,2.

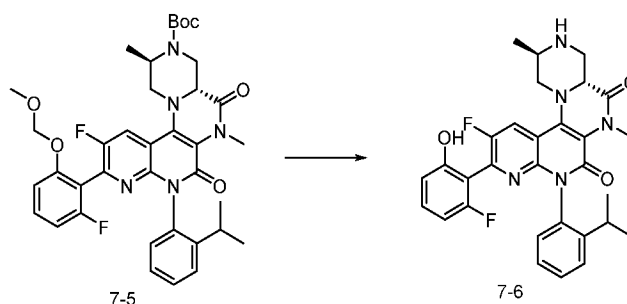
[407] Стадия 4: Получение соединения 7-5



[408] Соединение 7-4 (120 мг, 0,210 ммоль), соединение 2-3 (177 мг, 0,627 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладий (240 мг, 0,207 ммоль) и карбонат натрия (90 мг, 0,849 ммоль) растворяли в диоксане (5 мл) и воде (0,5 мл). В атмосфере азота, систему нагревали до 100 °С и перемешивали в течение 1 часа. Систему концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-50%) с получением соединения 7-5.

[409] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=690,3.

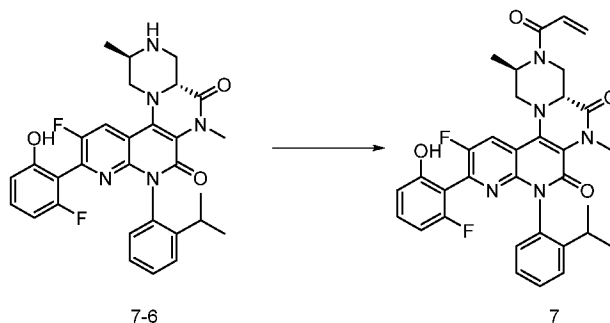
[410] Стадия 5: Получение соединения 7-6



[411] Соединение 7-5 (180 мг, 0,261 ммоль), соляную кислоту (6н, 2 мл) добавляли к смешанному растворителю метанол (10 мл) и тетрагидрофуран (1 мл). Систему нагревали до 55 °С и перемешивали в течение 1 часа. Систему концентрировали с получением неочищенного продукта соединения 7-6, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

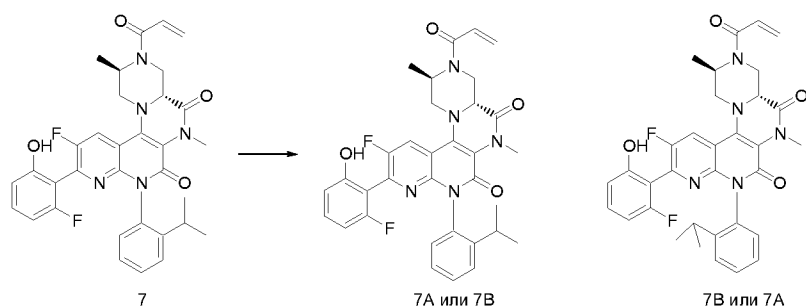
[412] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=546,2.

[413] Стадия 6: Получение соединения 7



[414] Соединение 7-6 (140 мг, 0,256 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл), и систему охлаждали до 0 °С, триэтиламин (78 мг, 0,771 ммоль) и акрилоилхлорид (46 мг, 0,514 ммоль) добавляли к нему капельно, реакцию проводили при 0 °С в течение 0,5 часов. Систему разделяли и экстрагировали водой (5 мл) и дихлорметаном (3 мл), и органическую фазу концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растворяли в смешанном растворителе тетрагидрофуран (5 мл) и вода (10 мл), гидроксида лития (40 мг) добавляли к нему, по завершении добавления систему перемешивали при комнатной температуре (20 °С) в течение 30 мин. Систему экстрагировали этилацетатом (50 мл), органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали; и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: хроматографическая колонка Phenomenex Gemini-NX 80*30 мм*3 мкм, подвижная фаза: вода (10 мМ водный раствор бикарбоната аммония)-ацетонитрил; ацетонитрил 51%-81% 9,5 мин; скорость потока 30 мл/мин) с получением соединения 7.

[415] Стадия 7: Получение соединений 7А и 7В



[416] Диастереомерное соединение 7 очищали методом СФХ (условия разделения: хроматографическая колонка: DAICEL CHIRALCEL OD (250 мм*30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% раствор аммиака-этанол]; этанол %: 40%-40%; скорость потока: 70 мл/мин). После концентрирования соединения 7А и соединения 7В получали.

[417] Соединение 7А

[418] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,20 – 7,90 (m, 1H), 7,54 – 7,41 (m, 2H), 7,34 (t, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,20 (p, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,16 – 7,07 (m, 1H), 6,71 – 6,48 (m, 2H), 6,24 (d, *J* = 17,1 Гц, 1H), 5,82 (d, *J* = 11,1

Гц, 1H), 4,75 (d, $J = 14,3$ Гц, 1H), 4,65 – 4,46 (m, 1H), 4,01 – 3,82 (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,00 – 2,84 (m, 1H), 2,45 – 2,32 (m, 1H), 1,67 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1,12 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 0,96 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H).

[419] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=600,0.

[420] ВЭЖХ 100% чистота; время удерживания 5,05 мин.

[421] Условия разделения: хроматографическая колонка: Ultimate C18 3,0*50 мм, 3 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: вода (0,0688% водный раствор трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил (0,0625% раствор трифторуксусной кислоты); ацетонитрил: 10%-80% 6 мин, 80% 2 мин; скорость потока: 1,2 мл/мин.

[422] СФХ 100% э.и. Время удерживания 3,939 мин.

[423] Условия разделения: хроматографическая колонка Chiralcel OD-3 3 мкм, 100*4,6 мм; температура колонки: 35 °С; подвижная фаза: CO₂-этанол (0,05% DEA); этанол: 5%-40% 4 мин, 40% 2,5 мин, 5% 1,5 мин; скорость потока: 2,8 мл/мин.

[424] Соединение 7В

[425] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,06 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,58 – 7,40 (m, 2H), 7,36 – 7,26 (m, 1H), 7,25 – 7,16 (m, 1H), 7,11 (dd, $J = 16,9, 10,7$ Гц, 1H), 7,06 – 6,95 (m, 1H), 6,67 – 6,44 (m, 2H), 6,22 (dd, $J = 16,9, 1,9$ Гц, 1H), 5,80 (dd, $J = 10,7, 2,0$ Гц, 1H), 4,74 (d, $J = 13,9$ Гц, 1H), 4,67 – 4,52 (m, 1H), 3,99 – 3,81 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,93 (dd, $J = 12,4, 3,8$ Гц, 1H), 2,68 (p, $J = 7,0$ Гц, 1H), 1,65 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H), 1,17 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H), 1,05 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H).

[426] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=600,0.

[427] ВЭЖХ 100% чистота; время удерживания 5,00 мин.

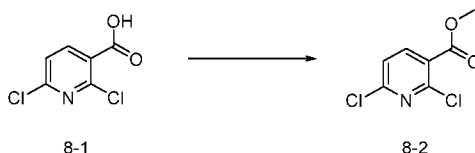
[428] Условия разделения: хроматографическая колонка: Ultimate C18 3,0*50 мм, 3 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: вода (0,0688% водный раствор трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил (0,0625% раствор трифторуксусной кислоты); ацетонитрил: 10%-80% 6 мин, 80% 2 мин; скорость потока: 1,2 мл/мин.

[429] СФХ 100% э.и. Время удерживания 4,329 мин

[430] Условия разделения: хроматографическая колонка Chiralcel OD-3 3 мкм, 100*4,6 мм; температура колонки: 35 °С; подвижная фаза: CO₂-этанол (0,05% DEA); этанол: 5%-40% 4 мин, 40% 2,5 мин, 5% 1,5 мин; скорость потока: 2,8 мл/мин.

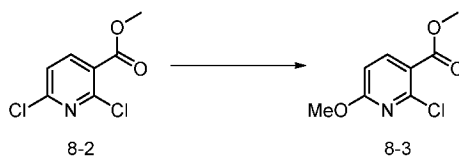
[431] Вариант осуществления 8: Получение соединения 8

[432] Стадия 1: Получение соединения 8-2



[433] Неочищенное вещество 8-1 (10 г, 52,351 ммоль) растворяли в тионилхлориде (30 мл), и систему нагревали до 85°С для обеспечения реакции в течение 16 часов. Систему концентрировали и остаток растворяли в 1,4-диоксане (30 мл); раствор медленно добавляли к перемешиваемому метанолу при 0 °С, и систему нагревали до 70 °С в течение 2 часов. Систему концентрировали с получением соединения 8-2.

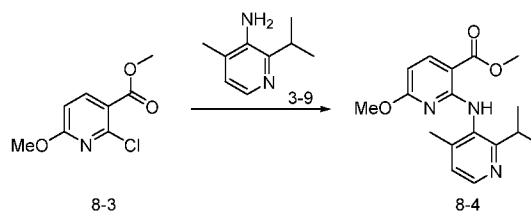
[434] Стадия 2: Получение соединения 8-3



[435] Соединение 8-2 (4 г, 19,4 ммоль) растворяли в метаноле (50 мл), и метанольный раствор метоксида натрия (4 мл, 21,3 ммоль) добавляли к нему капельно, реакцию проводили при комнатной температуре (20 °С) в течение 3 часов. Систему концентрировали, вливали в воду (50 мл), экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3), объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта 8-3.

[436] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=202,0.

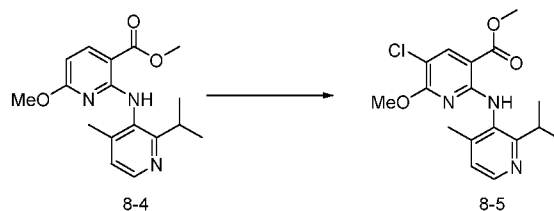
[437] Стадия 3: Получение соединения 8-4



[438] При комнатной температуре (20 °С), соединение 8-3 (1,48 г, 7,36 ммоль), соединение 3-9 (1,11 г, 7,36 ммоль), ацетат палладия (165 мг, 0,736 ммоль), 4,5-бисдифенилфосфино-9,9-диметилксантен (425 мг, 0,735 ммоль), карбонат цезия (4,8 г, 14,73 ммоль) растворяли в диоксане (15 мл), в атмосфере азота, систему нагревали до 110 °С и перемешивали в течение 4 часов. Систему охлаждали до комнатной температуры и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-20%) с получением соединения 8-4.

[439] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=316,0.

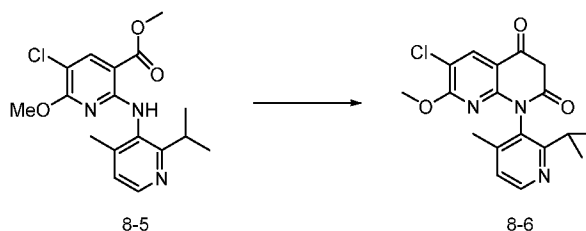
[440] Стадия 4: Получение соединения 8-5



[441] Соединение 8-4 (1,58 г, 4,80 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (15 мл), и N-хлорсукцинимид (0,706 г, 5,28 ммоль) добавляли к нему, и систему нагревали до 80 °С в течение 5 часов. Систему охлаждали до комнатной температуры, вливали в воду (50 мл), экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3), органические фазы объединяли, и органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-5%) с получением соединения 8-5.

[442] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺= 350,0

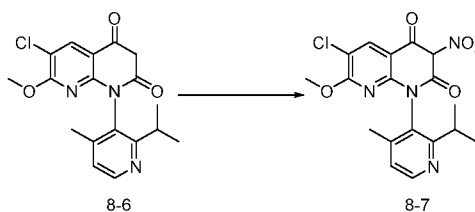
[443] Стадия 5: Получение соединения 8-6



[444] Соединение 8-5 (6,3 г, 7,82 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (30 мл) при комнатной температуре (20 °С), и гидрид натрия (2,17 г, 54,15 ммоль) добавляли к нему порциями при 0°С, по завершении добавления реакцию проводили при 0 °С в течение 30 мин, и ацетилхлорид (3,85 г, 54,15 ммоль) добавляли к нему капельно. Воду (30 мл) и насыщенный водный раствор карбоната калия добавляли к системе последовательно, реакцию проводили при комнатной температуре (20 °С) в течение 3 часов. После экстракции смеси ЭА (100 мл x 2), водную фазу доводили до рН 4-5 соляной кислотой (4н), и затем экстрагировали этилацетатом (100 мл x 4), объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (метанол/дихлорметан (об./об.) = 0-5%) с получением соединения 8-6.

[445] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=360,0.

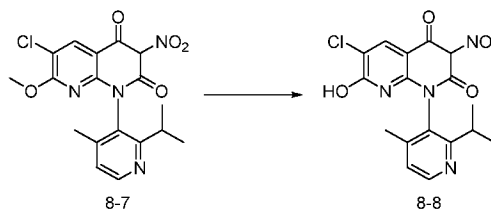
[446] Стадия 6: Получение соединения 8-7



[447] Соединение 8-6 (1,86 г, 5,18 ммоль) растворяли в ледяной уксусной кислоте (30 мл), и азотную кислоту (15 мл) добавляли капельно к системе при комнатной температуре (20 °С). По завершении добавления систему перемешивали при комнатной температуре (20 °С) в течение 2 часов. Систему концентрировали для удаления большей части ледяной уксусной кислоты, и остаток вливали в ледяную воду (25 мл), рН доводили до 5-6; затем смесь фильтровали, и осадок на фильтре промывали водой и сушили с получением соединения 8-7.

[448] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=405,0.

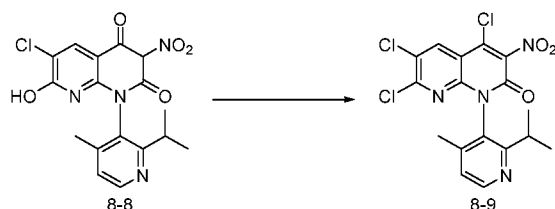
[449] Стадия 7: Получение соединения 8-8



[450] Соединение 8-7 (1 г, 2,47 ммоль) растворяли в смешанном растворителе уксусной кислоты (6 мл) и бромистоводородной кислоты (8 мл). Систему нагревали до 100 °С и перемешивали в течение 16 часов. Систему сушили в центробежной сушилке с получением соединения 8-8.

[451] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=391,0.

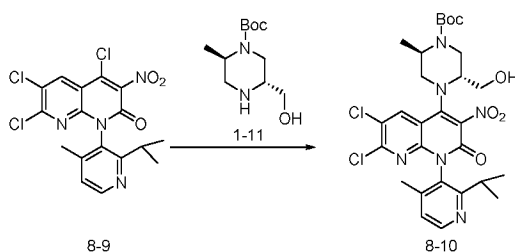
[452] Стадия 8: Получение соединения 8-9



[453] Соединение 8-8 (2,0 г, 5,13 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (5 мл, 30,7 ммоль) растворяли в ацетонитриле (6 мл), и оксихлорид фосфора (7 мл, 77 ммоль) добавляли к нему при комнатной температуре (20 °С). По завершении добавления систему нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 2 часов. Систему концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-50%) с получением соединения 8-9.

[454] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=427,0.

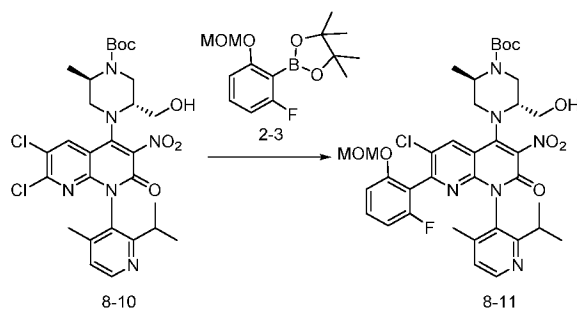
[455] Стадия 9: Получение соединения 8-10



[456] Соединение 8-9 (754 мг, 1,77 ммоль), соединение 1-11 (447 мг, 1,955 ммоль), карбонат цезия (1,15 г, 3,54 ммоль) и йодид меди (67 мг, 0,354 ммоль) растворяли в диоксане (5 мл). В атмосфере азота, систему нагревали до 100 °С и перемешивали в течение 3 часов. Систему концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-30%) с получением соединения 8-10.

[457] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=621,2.

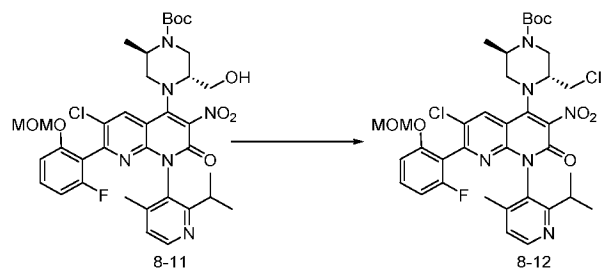
[458] Стадия 10: Получение соединения 8-11



[459] Соединение 8-10 (345 мг, 0,556 ммоль), соединение 2-3 (470 мг, 1,669 ммоль), 1,1-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладийдихлорид (23,4 мг, 0,032 ммоль), карбонат калия (44 мг, 0,321 ммоль) растворяли в смешанном растворителе диоксан (4 мл) и вода (1 мл), в атмосфере азота, систему нагревали до 100 °С и перемешивали в течение 6 часов. Систему концентрировали, и остаток растворяли в этилацетате (20 мл), затем промывали водой, оставляли расслаиваться; и органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-70%) с получением соединения 8-11.

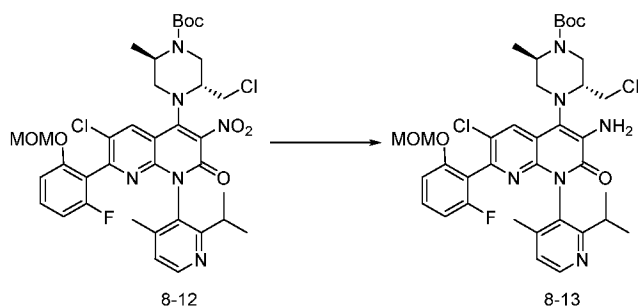
[460] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=741,2.

[461] Стадия 11: Получение соединения 8-12



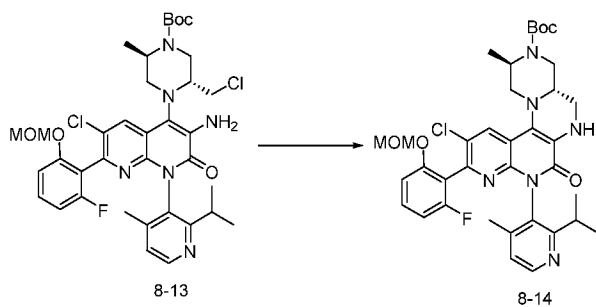
[462] Соединение 8-11 (230 мг, 0,311 ммоль) растворяли в безводном 1,2-дихлорэтано (10 мл), и трифенилфосфин (244 мг, 0,932 ммоль), имидазол (42 мг, 0,622 ммоль) и тетрачлорид углерода (143 мг, 0,932 ммоль) добавляли к нему при комнатной температуре (20 °С). По завершении добавления в атмосфере азота, систему нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 2 часов. Систему концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-50%) с получением соединения 8-12.

[463] Стадия 12: Получение соединения 8-13



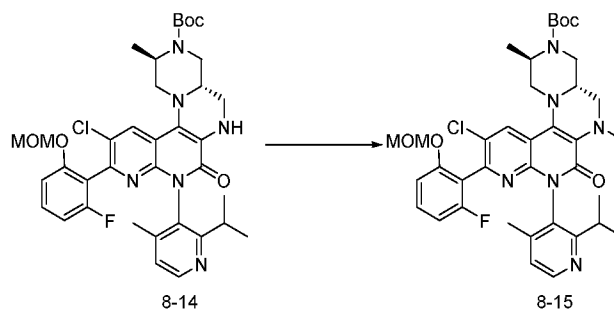
[464] Соединение 8-12 (150 мг, 0,198 ммоль) растворяли в ледяной уксусной кислоте (4 мл), и порошок железа (112 мг, 1,98 ммоль) добавляли к нему, реакцию проводили при комнатной температуре (20 °С) в течение 1 часа. Систему концентрировали, остаток растворяли в этилацетате, органическую фазу промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением соединения 8-13.

[465] Стадия 13: Получение соединения 8-14



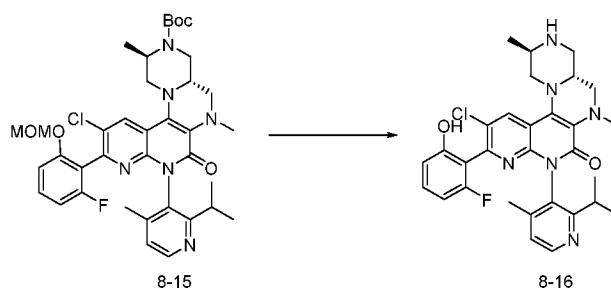
[466] Соединение 8-13 (90 мг, 0,124 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (48 мг, 0,371 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (2 мл), и систему нагревали до 120 °С в течение 4 часов. Систему охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (50 мл), и затем экстрагировали этилацетатом (15 мл x 3); объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-50%) с получением соединения 8-14.

[467] Стадия 14: Получение соединения 8-15



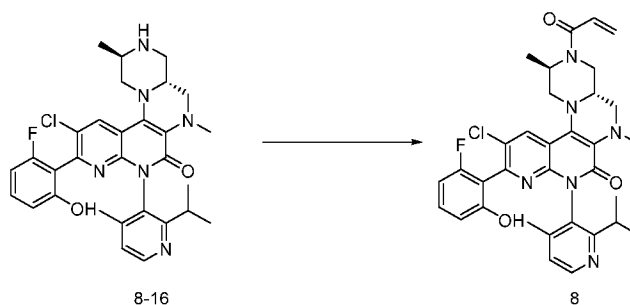
[468] Соединение 8-14 (40 мг, 0,0578 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (2 мл), и гидрид натрия (5 мг, 0,1156 ммоль) добавляли к нему при 0°C. По завершении добавления систему нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. Йодметан (12,3 мг, 0,086 ммоль) добавляли к системе, по завершении добавления систему перемешивали при комнатной температуре (20°C) в течение 2 часов. Воду (5 мл) добавляли к системе для гашения реакции, смесь экстрагировали этилацетатом (15 мл x 4), объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-50%) с получением соединения 8-15.

[469] Стадия 15: Получение соединения 8-16



[470] Соединение 8-15 (16 мг, 0,02266 ммоль), соляную кислоту (6н, 1 мл) добавляли к смешанному растворителю метанол (0,9 мл) и тетрагидрофуран (0,1 мл). Систему нагревали до 55 °С и перемешивали в течение 15 мин. Систему концентрировали с получением неочищенного продукта 8-16.

[471] Стадия 16: Получение соединения 8



[472] Соединение 8-16 (13 мг) растворяли в дихлорметане (2 мл), и триэтиламин (11 мг, 0,112 ммоль) и акрилоилхлорид (7 мг, 0,084 ммоль) добавляли к нему капельно при комнатной температуре (20°C). По завершении добавления систему перемешивали при комнатной температуре (20 °C) в течение 2 часов. Тетрагидрофуран (4 мл), воду (1 мл) и водный раствор гидроксида лития (31,74 мг, 756,47 ммоль) добавляли к системе, и смесь перемешивали при комнатной температуре (20 °C) в течение 2 часов. pH системы доводили до нейтрального значения 1н соляной кислотой; и смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл x 2),

органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: хроматографическая колонка: Agilent 10 Prep-C8 250×21,2 мм; температура колонки: 25°C; подвижная фаза: вода (0,1%FA)-ацетонитрил; доля ацетонитрила в подвижной фазе 30%-50% в 16 мин; скорость потока 30 мл/мин) с получением соединения 8.

[473] Соединение 8:

[474] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,56 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,57 (s, 3H), 6,34 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,67 (s, 0,5H), 4,30 (s, 0,5H), 3,53 (s, 2H), 3,37 – 2,84 (m, 7H), 2,67 (s, 1H), 1,93 (s, 3H), 1,19 (s, 6H), 1,05 (s, 3H).

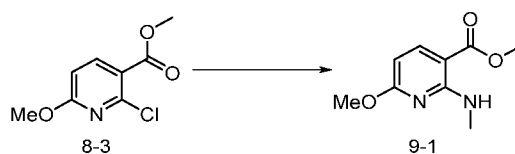
[475] МС (ИЭР) m/z ($M+H$) $^+$ = 617,3.

[476] ВЭЖХ 99% чистота; время удерживания 5,46 мин.

[477] Условия разделения: хроматографическая колонка: Waters X-bridge C18, 4,6*100 мм, 3,5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ водный раствор бикарбоната аммония)-ацетонитрил]; ацетонитрил: 5%- 95% 7 мин; скорость потока: 1,2 мл/мин.

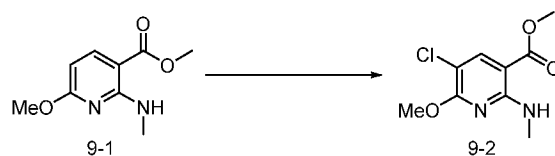
[478] Вариант осуществления 9: Получение соединения 9

[479] Стадия 1: Получение соединения 9-1



[480] Соединение 8-3 (6 г, 29,8 ммоль) и этанольный раствор метиламина (15 мл) растворяли в этаноле (30 мл), затем ацетилхлорид (2,5 г, 2,36 мл, 31 ммоль) добавляли к нему капельно, и по завершении капельного добавления систему нагревали до 100 °С в течение 2 часов. Систему концентрировали, и остаток растворяли в этилацетате (200 мл), промывали насыщенным соевым раствором (80 мл), органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-20%) с получением соединения 9-1.

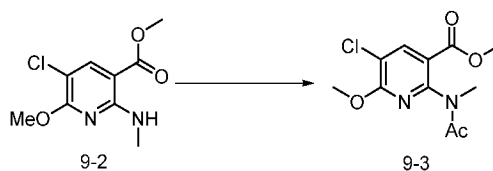
[481] Стадия 2: Получение соединения 9-2



[482] Соединение 9-1 (2,02 г, 10,3 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (10 мл), и *N*-хлорсукцинимид (1,5 г, 11,3 ммоль) добавляли к нему, и систему нагревали до 80 °С в течение 2 часов. Систему охлаждали до комнатной температуры, вливали в воду (50 мл), экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3), органические фазы объединяли, и органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-5%) с получением соединения 9-2.

[483] МС (ИЭР) m/z ($M+H$) $^+$ = 231,0.

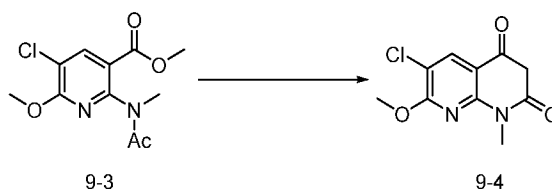
[484] Стадия 3: Получение соединения 9-3



[485] Соединение 9-2 (1,8 г, 7,82 ммоль) и триэтиламин (4,8 г, 6,6 мл, 47 ммоль) растворяли в дихлорметане (30 мл), ацетилхлорид (2,5 г, 2,36 мл, 31 ммоль) добавляли к нему капельно. По завершении капельного добавления систему нагревали до 50 °С и реакцию проводили в течение 16 часов. Систему концентрировали, и остаток растворяли в этилацетате (100 мл), промывали насыщенным солевым раствором (80 мл), органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-10%) с получением соединения 9-3.

[486] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=273,2.

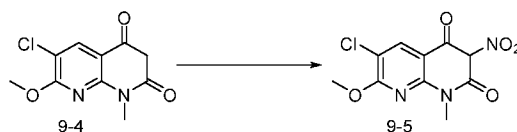
[487] Стадия 4: Получение соединения 9-4



[488] При комнатной температуре (20 °С), соединение 9-3 (1,3 г, 1,91 ммоль) растворяли в толуоле (20 мл), и трет-бутоксид калия (1,28 г, 11,46 ммоль) добавляли к нему. По завершении добавления в атмосфере азота, реакцию проводили при комнатной температуре (20 °С) в течение 4 часов. Реакцию гасили добавлением 1 М соляной кислоты к системе, разбавляли водой (40 мл), экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3), органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт суспендировали в метаноле с получением соединения 9-4.

[489] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=241,0.

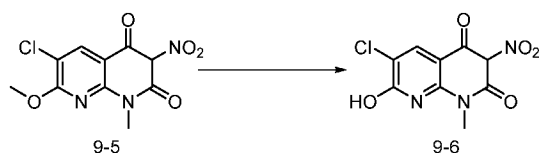
[490] Стадия 5: Получение соединения 9-5



[491] Соединение 9-4 (1 г, 2,84 ммоль) растворяли в ледяной уксусной кислоте (20 мл), и азотную кислоту (2,80 г, 44,44 ммоль, 2 мл) добавляли капельно к системе при комнатной температуре (20 °С). По завершении капельного добавления систему нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 1 часа. Систему охлаждали до комнатной температуры, концентрировали для удаления большей части ледяной уксусной кислоты, остаток вливали в ледяную воду (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 2); органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением соединения 9-5.

[492] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=286,0.

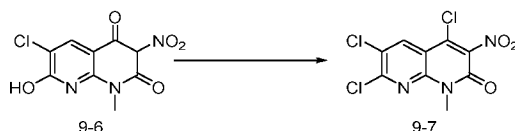
[493] Стадия 6: Получение соединения 9-6



[494] Соединение 9-5 (320 мг, 1,12 ммоль) растворяли в смешанном растворителе ледяной уксусной кислоты (10 мл) и бромистоводородной кислоты (5 мл), и систему нагревали до 100 °С для обеспечения реакции в течение 8 часов. Систему сушили в центробежной сушилке с получением соединения 9-6.

[495] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=272,0.

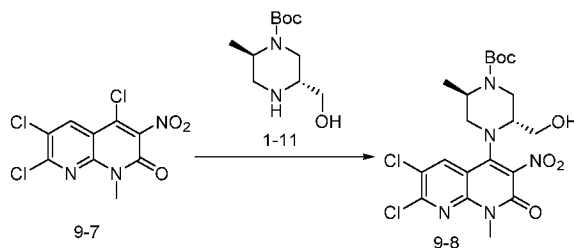
[496] Стадия 7: Получение соединения 9-7



[497] Соединение 9-6 (300 г, 1,05 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (781 мг, 6,06 ммоль) растворяли в ацетонитриле (2 мл), и при комнатной температуре, оксихлорид фосфора (2,46 г, 16,12 ммоль) добавляли к нему. По завершении добавления систему нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 1 часа. Систему охлаждали до комнатной температуры и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-20%) с получением 150 мг желтого твердого соединения 9-7.

[498] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=308,3.

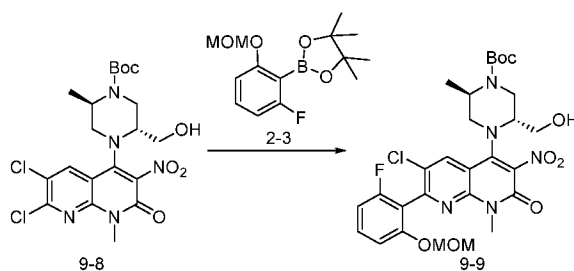
[499] Стадия 8: Получение соединения 9-8



[500] Соединение 9-7 (130 мг, 0,423 ммоль), соединение 1-11 (107 мг, 0,465 ммоль), карбонат цезия (275 мг, 0,846 ммоль) и йодид меди (16 мг, 0,0846 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (3 мл). В атмосфере азота, систему нагревали до 100 °С и перемешивали в течение 3 часов. Систему концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-30%) с получением соединения 9-8.

[501] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=502,2.

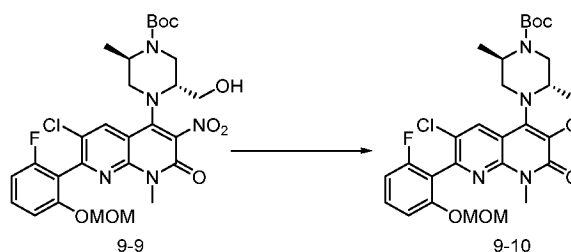
[502] Стадия 9: Получение соединения 9-9



[503] Соединение 9-8 (80 мг, 0,16 ммоль), соединение 2-3 (58,5 мг, 0,207 ммоль), 1,1-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладийдихлорид (23,4 мг, 0,032 ммоль), карбонат калия (44 мг, 0,321 ммоль) растворяли в смешанном растворителе тетрагидрофуран (4 мл) и вода (1 мл). В атмосфере азота, систему нагревали до 100 °С и реакцию проводили в течение 6 часов. Систему концентрировали, затем разделяли и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 2) и водой (10 мл), органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-70%) с получением соединения 9-9.

[504] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=622,2.

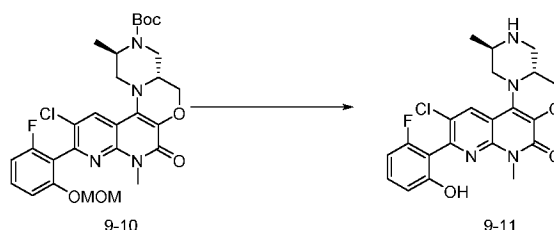
[505] Стадия 10: Получение соединения 9-10



[506] Соединение 9-9 (86 мг, 0,138 ммоль) растворяли в N-диметилацетамиде (3 мл), и тетрагидрофурановый раствор литийбис(триметилсилил)амида (1 М, 0,8 мл) добавляли к нему при комнатной температуре. По завершении добавления в атмосфере азота, систему нагревали до 160 °С и перемешивали в течение 5 часов. Систему охлаждали до комнатной температуры и фильтровали, фильтрат разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали водой (10 мл x 2) и насыщенным солевым раствором (10 мл) последовательно. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-40%) с получением соединения 9-10.

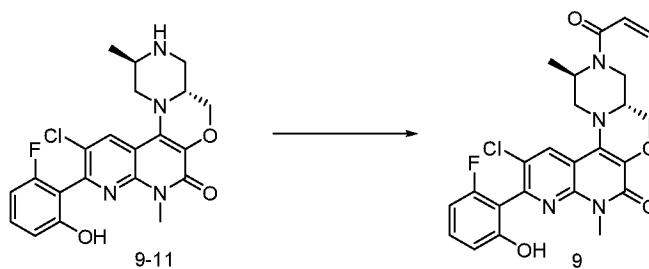
[507] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=575,2.

[508] Стадия 11: Получение соединения 9-11



[509] Соединение 9-10 (32 мг, 0,0577 ммоль), соляную кислоту (6 N, 1 мл) добавляли к смешанному растворителю метанол (0,9 мл) и тетрагидрофуран (0,1 мл). Систему нагревали до 55 °С и перемешивали в течение 15 мин. Систему концентрировали с получением неочищенного продукта 9-11.

[510] Стадия 12: Получение соединения 9



[511] Соединение 9-11 (24 мг, 0,056 ммоль) растворяли в дихлорметане (2 мл), и триэтиламин (11 мг, 0,112 ммоль) и акрилоилхлорид (7 мг, 0,084 ммоль) добавляли к нему капельно при комнатной температуре (20 °С). По завершении добавления систему перемешивали при комнатной температуре (20 °С) в течение 2 часов. Тетрагидрофуран (4 мл), воду (1 мл) и водный раствор гидроксида лития (31,74 мг, 756,47 мкмоль) добавляли к системе, и смесь перемешивали при комнатной температуре (20 °С) в течение 2 часов. рН системы доводили до нейтрального значения 1н соляной кислотой; и смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл x 2), органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: хроматографическая колонка: Agilent 10 Prep-C8 250×21,2 мм; подвижная фаза: [вода (0,1% FA)-ацетонитрил]; ацетонитрил %: 30%-50% 9 мин, скорость потока 30 мл/мин) с получением соединения 9.

[512] Соединение 9:

[513] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,11 (s, 1H), 7,35 (td, *J* = 8,3, 6,5 Гц, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6,78 (t, *J* = 9,1 Гц, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,38 (d, *J* = 17,0 Гц, 1H), 5,80 (d, *J* = 11,3 Гц, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,64 (s, 1H), 3,38 (d, *J* = 13,4 Гц, 2H), 2,99 (d, *J* = 13,0 Гц, 1H), 1,72 (s, 3H).

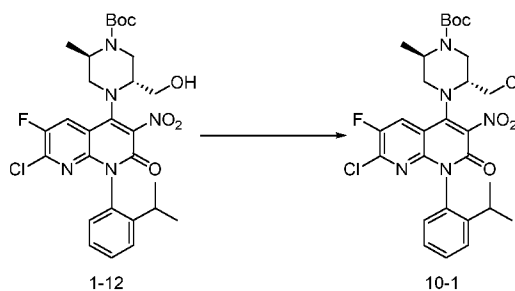
[514] МС (ИЭР) *m/z* (M+H)⁺=485,2.

[515] ВЭЖХ 99% чистота; время удерживания 5,27 мин.

[516] Условия разделения: хроматографическая колонка: Waters XSelect CSH C18, 4,6*100 мм, 3,5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,01% трифторуксусную кислоту)-ацетонитрил (0,01% трифторуксусную кислоту)]; ацетонитрил: 5%- 95% 7 мин; скорость потока: 1,2 мл/мин.

[517] Вариант осуществления 10: Получение соединения 10

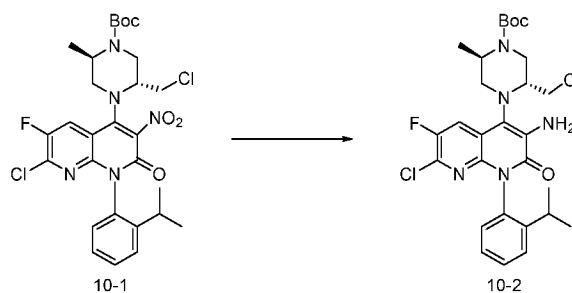
[518] Стадия 1: Получение соединения 10-1



[519] Соединение 1-12 (470 мг, 0,798 ммоль), трифенилфосфин (630 мг, 2,4 ммоль) добавляли к 1,2-дихлорэтану (20 мл), в атмосфере азота, тетрахлорид углерода (370 мг, 2,4 ммоль) добавляли к нему. По завершении добавления систему нагревали до 80 °С и реакцию проводили в течение 1 часа. Систему концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-30%) с получением соединения 10-1.

[520] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=608,2.

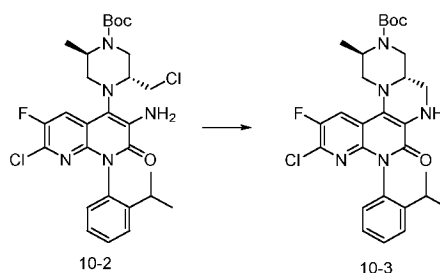
[521] Стадия 2: Получение соединения 10-2



[522] Соединение 10-1 (330 мг, 0,54 ммоль) растворяли в ледяной уксусной кислоте (10 мл), порошок железа (300 мг, 5,4 ммоль) добавляли к нему, и систему нагревали до 80°C в течение 1 часа. Систему концентрировали, остаток растворяли в этилацетате, фильтровали через диатомит, фильтровали, фильтрат концентрировали в вакууме, и очищали методом колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-40%) с получением соединения 10-2.

[523] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ = 578,2

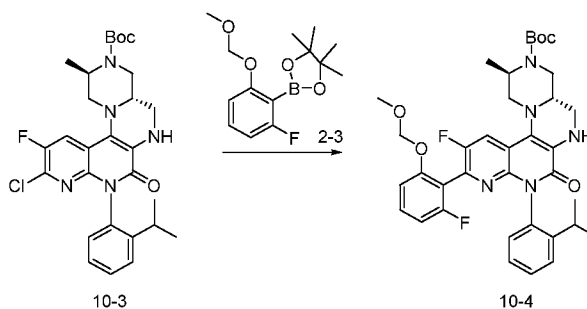
[524] Стадия 3: Получение соединения 10-3



[525] Соединение 10-2 (200 мг, 0,347 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (400 мг, 3,47 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (5 мл), систему нагревали до 150°C в течение 3 часов. Систему охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (50 мл), и затем экстрагировали этилацетатом (15 мл x 3); объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-30%) с получением соединения 10-3.

[526] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=542,2.

[527] Стадия 4: Получение соединения 10-4

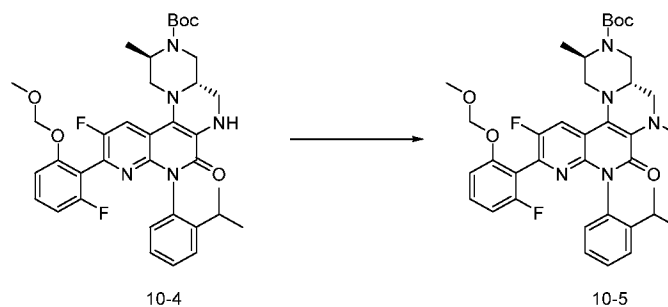


[528] Соединение 10-3 (130 мг, 0,24 ммоль), соединение 2-3 (135 мг, 0,48 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (138 мг, 0,12 ммоль), карбонат натрия (234 мг, 0,72 ммоль) растворяли в смешанном растворителе диоксан (5 мл) и вода (0,5 мл), в атмосфере азота, систему нагревали до 100 °C и

перемешивали в течение 1 часа. Систему концентрировали, и остаток растворяли в этилацетате (10 мл), затем промывали водой, оставляли расслаиваться; и органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-40%) с получением соединения 10-4.

[529] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=662,2.

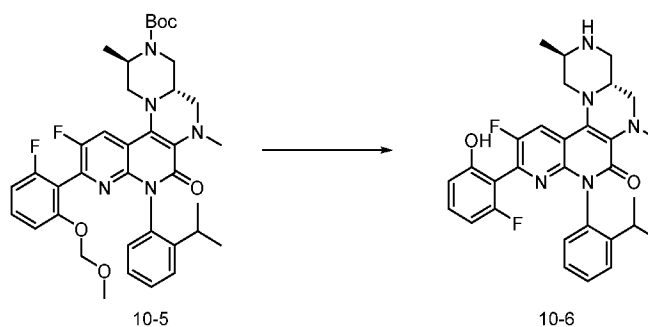
[530] Стадия 5: Получение соединения 10-5



[531] Соединение 10-4 (40 мг, 0,06 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (2 мл), и гидрид натрия (7,2 мг, 0,18 ммоль) добавляли к нему при 0°C. По завершении добавления систему нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. Йодметан (17 мг, 0,12 ммоль) добавляли к системе, по завершении добавления систему перемешивали при комнатной температуре (20°C) в течение 1 часа. Воду (5 мл) добавляли к системе для гашения реакции, смесь экстрагировали этилацетатом (15 мл x 4), объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-30%) с получением соединения 10-5.

[532] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=676,2.

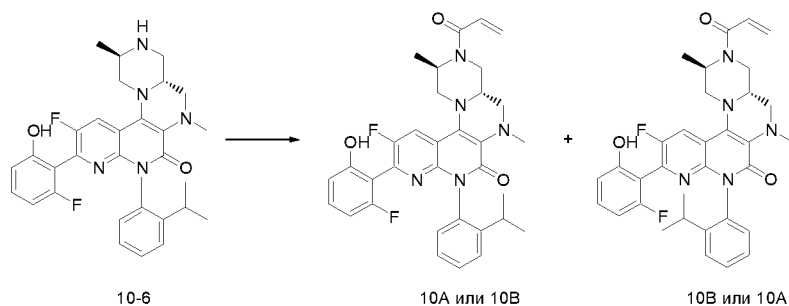
[533] Стадия 6: Получение соединения 10-6



[534] Соединение 10-5 (30 мг, 0,044 ммоль), соляную кислоту (6н, 2 мл) добавляли к смешанному растворителю метанол (10 мл) и тетрагидрофуран (1 мл). Систему нагревали до 55 °С и перемешивали в течение 15 мин. Систему концентрировали с получением неочищенного продукта 10-6.

[535] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=532,4.

[536] Стадия 7: Получение соединения 10



[537] Соединение 10-6 (15 мг, 0,060 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл), и систему охлаждали до 0 °С, триэтиламин (10 мг, 0,100 ммоль) и акрилоилхлорид (5 мг, 0,055 ммоль) добавляли к нему капельно. По завершении капельного добавления систему нагревали до комнатной температуры (20 °С) и реакцию проводили в течение 30 мин. Реакционную смесь промывали водой (5 мл), экстрагировали дихлорметаном (3 мл); органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: хроматографическая колонка: Welch Ultimate XB-C18 10×250 мм 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% FA)-ацетонитрил]; ацетонитрил %: 50%-60% 10 мин, 60% 20 мин; скорость потока 8 мл/мин). После концентрирования соединения 10А и соединения 10В получали.

[538] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=586,2.

[539] Соединение 10А:

[540] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 7,83 (d, *J* = 9,8 Гц, 1H), 7,47 – 7,30 (m, 2H), 7,23 (td, *J* = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,10 (td, *J* = 8,3, 6,5 Гц, 1H), 6,96 (dd, *J* = 7,9, 1,3 Гц, 1H), 6,74 (dd, *J* = 16,7, 10,7 Гц, 1H), 6,58 – 6,43 (m, 2H), 6,18 (dd, *J* = 16,8, 2,0 Гц, 1H), 5,72 (d, *J* = 10,6 Гц, 1H), 5,24 (td, *J* = 4,5, 2,2 Гц, 1H), 4,41 (m, 2H), 4,06 (d, *J* = 20,7 Гц, 1H), 3,69 – 3,57 (m, 1H), 3,48 – 3,35 (m, 2H), 3,07 (m, 3H), 3,073 (m, 1H), 2,92 (d, *J* = 12,3 Гц, 1H), 2,51 – 2,34 (m, 1H), 1,63 (m, 3H), 1,04 (m, 3H), 0,89 (m, 3H).

[541] ВЭЖХ 93% чистота; время удерживания 6,397 мин.

[542] Условия разделения: хроматографическая колонка: Waters X-bridge C18, 4,6*100 мм, 3,5 мкм; подвижная фаза: вода (10 mM водный раствор бикарбоната аммония)-ацетонитрил; ацетонитрил: 5%- 95% 7 мин; скорость потока: 1,2 мл/мин.

[543] Соединение 10В:

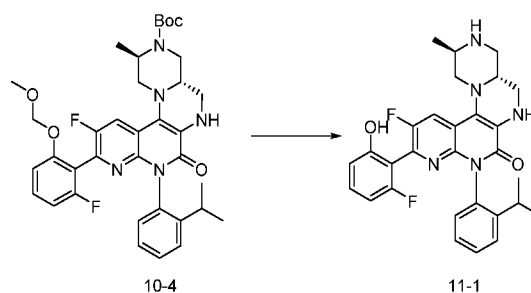
[544] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 7,83 (d, *J* = 9,8 Гц, 1H), 7,48 – 7,30 (m, 2H), 7,22 (td, *J* = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,09 (td, *J* = 8,3, 6,5 Гц, 1H), 7,01 (dd, *J* = 7,9, 1,3 Гц, 1H), 6,74 (dd, *J* = 16,8, 10,6 Гц, 1H), 6,62 – 6,38 (m, 2H), 6,18 (dd, *J* = 16,8, 2,0 Гц, 1H), 5,72 (d, *J* = 10,7 Гц, 1H), 5,24 (td, *J* = 4,5, 2,2 Гц, 1H), 4,52 (m, 2H), 4,06 (d, *J* = 19,0 Гц, 1H), 3,72 – 3,57 (m, 1H), 3,47 – 3,33 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,05 – 3,00 (m, 1H), , 2,51 – 2,34 (m, 1H), 1,63 (d, *J* = 26,2 Гц, 3H), 1,04 (d, *J* = 6,9 Гц, 3H), 0,89 (d, *J* = 6,9 Гц, 3H).

[545] ВЭЖХ 95% чистота; время удерживания 6,580 мин.

[546] Условия разделения: хроматографическая колонка: Waters X-bridge C18, 4,6*100 мм, 3,5 мкм; подвижная фаза: вода (10 mM водный раствор бикарбоната аммония)-ацетонитрил; ацетонитрил: 5%- 95% 7 мин; скорость потока: 1,2 мл/мин.

[547] Вариант осуществления 11: Получение соединения 11

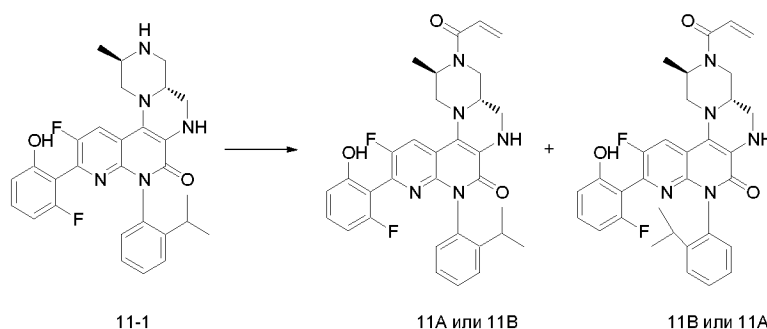
[548] Стадия 1: Получение соединения 11-1



[549] Соединение 10-4 (40 мг, 0,06 ммоль), соляную кислоту (бн, 1 мл) добавляли к смешанному растворителю метанол (3 мл) и тетрагидрофуран (0,5 мл). Систему нагревали до 55 °С и перемешивали в течение 15 мин. Систему концентрировали с получением неочищенного продукта 11-1.

[550] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=518,2.

[551] Стадия 2: Получение соединения 11



[552] Соединение 11-1 (15 мг, 0,060 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл), и систему охлаждали до 0 °С, триэтиламин (10 мг, 0,100 ммоль) и акрилоилхлорид (5 мг, 0,055 ммоль) добавляли к нему капельно. По завершении капельного добавления систему нагревали до комнатной температуры (20 °С) и реакцию проводили в течение 30 мин. Реакционную смесь промывали водой (5 мл), экстрагировали дихлорметаном (3 мл); органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: хроматографическая колонка: Welch Ultimate XB-C18 10×250 мм 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% FA)-ацетонитрил]; ацетонитрил %: 50%-60% 10 мин, 60% 20 мин; скорость потока 8 мл/мин) с получением соединения 11А и соединения 11В.

[553] Соединение 11А:

[554] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 7,85 (dd, $J = 10,0, 6,7$ Гц, 1H), 7,54 – 7,40 (m, 2H), 7,33 (td, $J = 7,5, 1,8$ Гц, 1H), 7,17 (td, $J = 8,3, 6,5$ Гц, 1H), 7,11 – 7,04 (m, 1H), 6,83 (dd, $J = 16,8, 10,7$ Гц, 2H), 6,59 (td, $J = 8,5, 1,3$ Гц, 2H), 6,26 (dd, $J = 16,8, 2,0$ Гц, 1H), 5,80 (ddd, $J = 10,7, 6,5, 2,0$ Гц, 1H), 5,33 (td, $J = 4,4, 2,2$ Гц, 1H), 4,70 – 4,55 (m, 2H), 4,24 – 4,05 (m, 1H), 3,84 – 3,61 (m, 2H), 3,53 – 3,31 (m, 2H), 3,04 (ddd, $J = 16,8, 12,4, 3,7$ Гц, 1H), 2,47 (td, $J = 6,9, 2,6$ Гц, 1H), 1,73 (dd, $J = 31,0, 6,8$ Гц, 3H), 1,11 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H), 0,96 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H).

[555] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=572,2.

[556] ВЭЖХ 95% чистота; время удерживания 6,180 мин.

[557] Условия разделения: хроматографическая колонка: Waters X-bridge C18, 4,6*100 мм, 3,5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM водный раствор бикарбоната аммония)-ацетонитрил]; ацетонитрил: 5%- 95% 7 мин; скорость потока: 1,2 мл/мин.

[558] Соединение 11В:

[559] ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,75 (dd, $J = 9,9, 6,5$ Гц, 1H), 7,47 – 7,30 (m, 2H), 7,23 (td, $J = 7,5, 1,7$ Гц, 1H), 7,16 – 6,95 (m, 1H), 6,74 (ddd, $J = 16,8, 10,6, 2,6$ Гц, 1H), 6,55 – 6,41 (m, 2H), 6,17 (dd, $J = 16,8, 1,9$ Гц, 1H), 5,71 (ddd, $J = 10,7, 6,5, 2,0$ Гц, 1H), 5,24 (td, $J = 4,5, 2,2$ Гц, 1H), 4,59 – 4,48 (m, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,14 – 3,92 (m, 1H), 3,72 – 3,54 (m, 2H), 3,46 – 3,28 (m, 2H), 2,93 (ddd, $J = 16,6, 12,5, 3,7$ Гц, 1H), 2,30 (q, $J = 6,9$ Гц, 1H), 1,64 (dd, $J = 30,9, 6,8$ Гц, 3H), 1,02 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H), 0,89 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H).

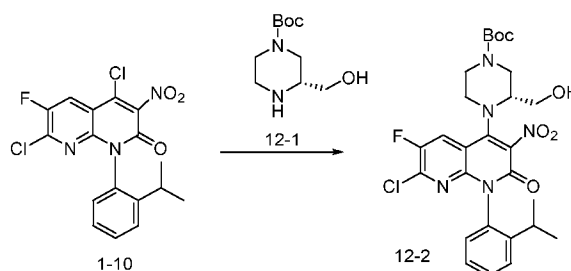
[560] МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+ = 572,2$.

[561] ВЭЖХ 95% чистота; время удерживания 6,328 мин.

[562] Условия разделения: хроматографическая колонка: Waters X-bridge C18, 4,6*100 мм, 3,5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ водный раствор бикарбоната аммония)-ацетонитрил]; ацетонитрил: 5%- 95% 7 мин; скорость потока: 1,2 мл/мин.

[563] Вариант осуществления 12: Получение соединения 12

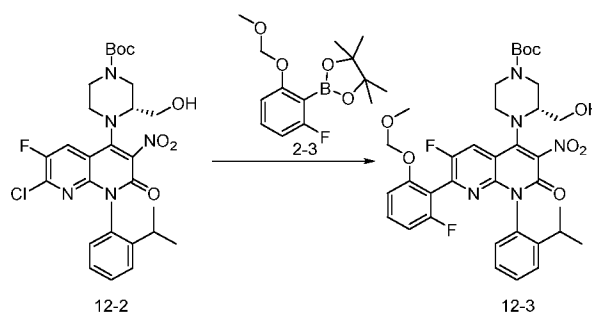
[564] Стадия 1: Получение соединения 12-2



[565] Соединение 1-10 (1,37 г, 3,46 ммоль), соединение 12-1 (900 мг, 4,16 ммоль), йодид меди (395 мг, 0,5 ммоль), и карбонат цезия (2,26 г, 6,92 ммоль) растворяли в диоксане (20,0 мл), в атмосфере азота, систему нагревали до 100 °С и перемешивали в течение 1 часа. Систему фильтровали через диатомит, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-33%) с получением соединения 12-2.

[566] МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+ = 576,20$.

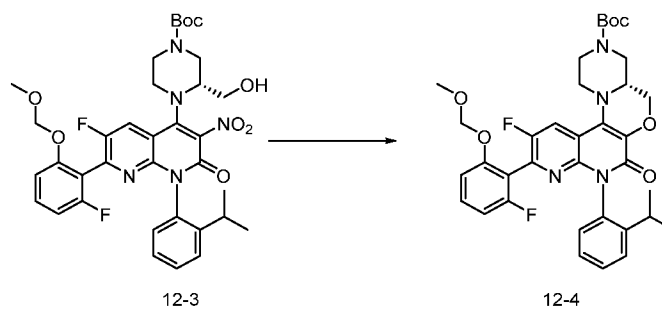
[567] Стадия 2: Получение соединения 12-3



[568] Соединение 12-2 (700 мг, 1,2 ммоль), соединение 2-3 (508 мг, 1,8 ммоль), 1,1-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладийдихлорид (176 мг, 0,24 ммоль), карбонат калия (323 мг, 2,4 ммоль) растворяли в смешанном растворителе диоксан (20 мл) и вода (2 мл), в атмосфере азота, систему нагревали до 100 °С и перемешивали в течение 2 часов. Систему концентрировали, и остаток растворяли в этилацетате (10 мл), затем промывали водой, оставляли расслаиваться; и органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-50%) с получением соединения 12-3.

[569] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=696,40.

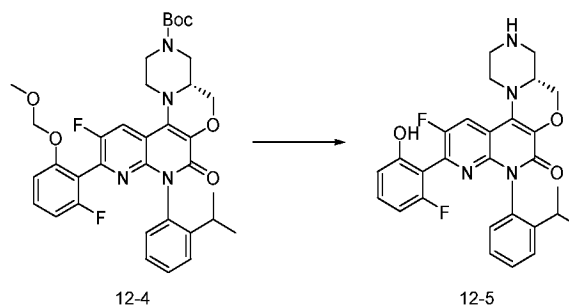
[570] Стадия 3: Получение соединения 12-4



[571] Соединение 12-3 (50 мг) растворяли в N,N-диметилацетамиде (1 мл), и тетрагидрофурановый раствор литийбис(триметилсилил)амида (24%, 0,5 мл) добавляли к нему при комнатной температуре, в атмосфере азота, систему нагревали до 150 °С и перемешивали в течение 4 часов. Систему охлаждали до комнатной температуры, концентрировали, и остаток растворяли в этилацетате (3 мл), затем промывали водой, оставляли расслаиваться; и органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-50%) с получением соединения 12-4.

[572] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=649,40.

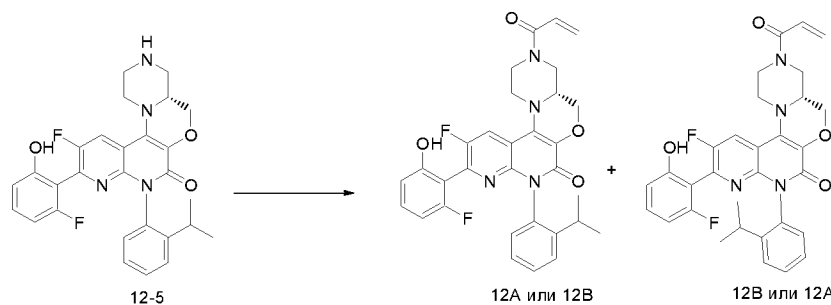
[573] Стадия 4: Получение соединения 12-5



[574] Соединение 12-4 (60,0 мг), соляную кислоту (6 N, 1 мл) добавляли к смешанному растворителю метанол (0,9 мл) и тетрагидрофуран (0,1 мл). Систему нагревали до 55 °С и перемешивали в течение 15 мин. Систему концентрировали с получением неочищенного продукта 12-5.

[575] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺= 505,20.

[576] Стадия 5: Получение соединений 12А и 12В



[577] Соединение 12-5 (45 мг, 0,09 ммоль) растворяли в дихлорметане (1 мл), и триэтиламин (22 мкл, 0,27 ммоль) и акрилоилхлорид (39мкл, 0,27 ммоль) добавляли к нему капельно при 0°С. По завершении капельного добавления систему нагревали до комнатной температуры (20 °С) и реакцию проводили в течение

30 мин. Реакционную смесь промывали водой (5 мл), экстрагировали дихлорметаном (3 мл); органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением промежуточного продукта. Затем промежуточный продукт растворяли в тетрагидрофуране (2,0 мл) и воде (1,0 мл), гидроксид лития (18,9 мг, 0,45 ммоль) добавляли, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. pH реакционной смеси доводили до 5-6 разбавленной соляной кислотой (3,0н), и затем неочищенный продукт получали путем экстрагирования этилацетатом и концентрирования. Неочищенный продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: хроматографическая колонка: Agilent 10 Prep-C8 250×21,2 мм; температура колонки: 25°C; подвижная фаза: вода (0,1% FA)-ацетонитрил; доля ацетонитрила в подвижной фазе 40%-52% в 12 мин, 52%-52% 16 мин; скорость потока 30 мл/мин) с получением соединения 12В.

[578] Соединение 12А:

[579] ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,94 (d, *J* = 9,9 Гц, 1H), 7,61 – 7,50 (m, 2H), 7,47 – 7,34 (m, 1H), 7,22 (td, *J* = 8,3, 6,4 Гц, 1H), 7,05 (d, *J* = 7,5 Гц, 1H), 6,73 – 6,57 (m, 3H), 6,41 (dd, *J* = 16,8, 1,7 Гц, 1H), 5,85 (d, *J* = 10,1 Гц, 1H), 4,68 – 4,30 (m, 4H), 3,81 – 3,35 (m, 4H), 3,16 (s, 1H), 2,57 (q, *J* = 6,8 Гц, 1H), 1,19 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H), 0,99 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H).

[580] МС (ИЭР) *m/z* (M+H)⁺=559,20.

[581] ВЭЖХ 100% чистота; время удерживания 5,483 мин.

[582] Условия разделения: хроматографическая колонка: Waters X-bridge C18, 4,6*100 мм, 3,5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM водный раствор бикарбоната аммония)-ацетонитрил]; ацетонитрил: 5%- 95% 7 мин; скорость потока: 1,2 мл/мин.

[583] Соединение 12В:

[584] ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,93 (d, *J* = 9,9 Гц, 1H), 7,63 – 7,48 (m, 2H), 7,44 – 7,33 (m, 1H), 7,25 – 7,17 (m, 1H), 7,13 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 6,70 – 6,56 (m, 3H), 6,41 (dd, *J* = 16,7, 1,7 Гц, 1H), 5,84 (d, *J* = 10,4 Гц, 1H), 4,62 – 4,23 (m, 3H), 4,07 – 4,00 (m, 1H), 3,79 – 3,47 (m, 4H), 3,21 – 3,03 (m, 1H), 2,47 (q, *J* = 6,8 Гц, 1H), 1,18 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H), 0,98 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H).

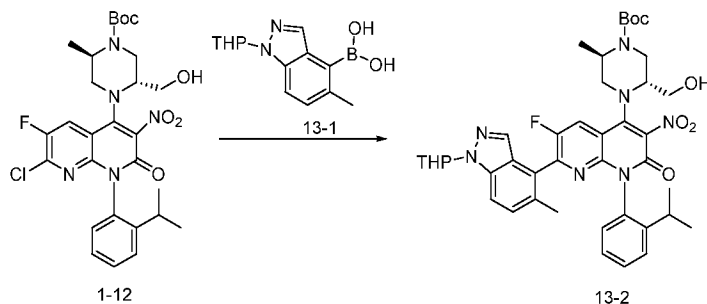
[585] МС (ИЭР) *m/z* (M+H)⁺=559,20.

[586] ВЭЖХ 100% чистота; время удерживания 5,555 мин.

[587] Условия разделения: хроматографическая колонка: Waters X-bridge C18, 4,6*100 мм, 3,5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM водный раствор бикарбоната аммония)-ацетонитрил]; ацетонитрил: 5%- 95% 7 мин; скорость потока: 1,2 мл/мин.

[588] Вариант осуществления 13: Получение соединения 13

[589] Стадия 1: Получение соединения 13-2

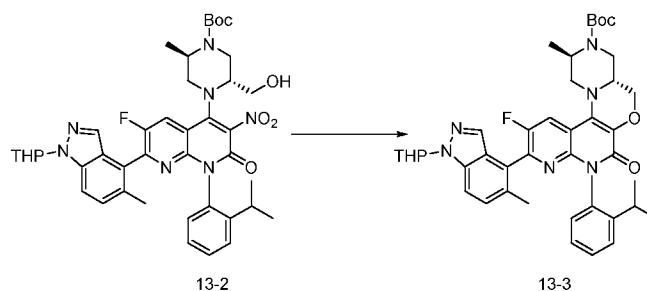


[590] Соединение 1-12 (766 мг, 1,3 ммоль), соединение 13-1 (534 мг, 1,56 ммоль), 1,1-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладийдихлорид (96 мг, 0,13 ммоль), карбонат калия (359 мг, 2,6 ммоль)

растворяли в смешанном растворителе тетрагидрофуран (20 мл) и вода (2 мл), в атмосфере азота, систему нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 2 часов. Систему концентрировали, и остаток растворяли в этилацетате (10 мл), затем промывали водой, оставляли расслаиваться; и органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-33%) с получением соединения 13-2.

[591] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=770,20.

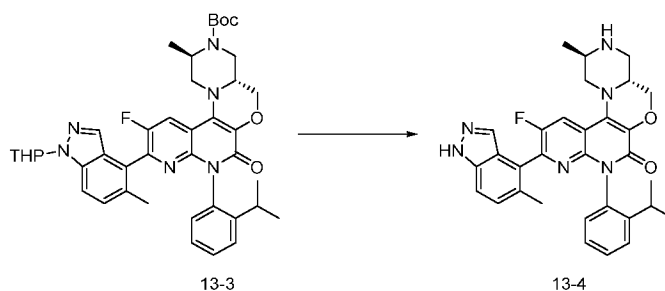
[592] Стадия 2: Получение соединения 13-3



[593] Соединение 13-2 (300 мг) растворяли в N,N-диметилформамиде (6 мл), и тетрагидрофурановый раствор литийбис(триметилсилил)амида (24%, 3,0 мл) добавляли к нему при комнатной температуре, систему нагревали до 150 °С и перемешивали в течение 16 часов. Систему охлаждали до комнатной температуры, концентрировали, и остаток растворяли в этилацетате (3 мл), затем промывали водой, оставляли расслаиваться; и органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-50%) с получением соединения 13-3.

[594] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=723,30.

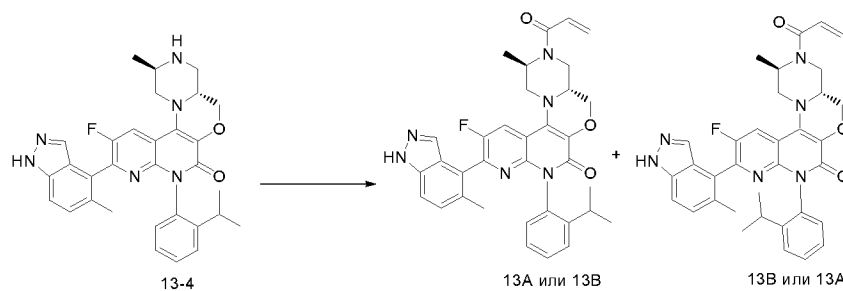
[595] Стадия 3: Получение соединения 13-4



[596] Соединение 13-3 (214,0 мг), соляную кислоту (6 N, 4,0 мл) добавляли к смешанному растворителю метанол (3,6 мл) и тетрагидрофуран (0,4 мл). Систему нагревали до 55 °С и перемешивали в течение 15 мин. Систему концентрировали с получением неочищенного продукта 13-4.

[597] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺= 539,20

[598] Стадия 4: Получение соединений 13А и 13В



[599] Соединение 13-4 (159 мг, 0,29 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (5 мл) и *N,N*-диизопропилэтиламине (0,072 мл, 0,58 ммоль), НАТУ (165,0 мг, 0,435 ммоль) и акриловую кислоту (25,0 мг, 0,348 ммоль) добавляли к нему капельно при комнатной температуре. По завершении капельного добавления систему нагревали до комнатной температуры (20 °С) и реакцию проводили в течение 30 мин. Реакционную смесь промывали водой (30 мл), экстрагировали этилацетатом (30 мл); органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (хроматографическая колонка: Agilent 10 Prep-C8 250×21,2 мм; температура колонки: 25°С; подвижная фаза: вода (0,1% FA)-ацетонитрил; доля ацетонитрила в подвижной фазе 25 %-40 % в 9 мин, 40 %-45 % в 12 мин; скорость потока 30 мл/мин) с получением соединения 13А и соединения 13В.

[600] Соединение 13А:

[601] ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,84 (d, *J* = 9,1 Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,40 – 7,33 (m, 2H), 7,33 – 7,26 (m, 2H), 7,07 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 6,70 – 6,53 (m, 1H), 6,40 (d, *J* = 16,3 Гц, 1H), 5,87 – 5,76 (m, 1H), 5,19 – 4,70 (m, 1H), 4,53 – 4,29 (m, 2H), 4,19 – 3,91 (m, 1H), 3,76 – 3,34 (m, 3H), 3,16 (d, *J* = 12,2 Гц, 1H), 2,59 (p, *J* = 6,9 Гц, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,89 – 1,63 (m, 3H), 1,15 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H), 0,86 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H).

[602] ВЭЖХ 100% чистота; время удерживания 5,069 мин.

[603] Условия разделения: хроматографическая колонка: Waters X-bridge C18, 4,6*100 мм, 3,5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ водный раствор бикарбоната аммония)-ацетонитрил]; ацетонитрил: 5%- 95% 7 мин; скорость потока: 1,2 мл/мин.

[604] Соединение 13В:

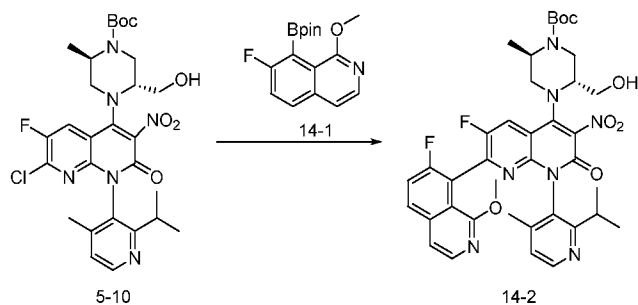
[605] ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,84 (d, *J* = 9,1 Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,43 – 7,32 (m, 3H), 7,26 – 7,16 (m, 2H), 7,11 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 6,73 – 6,55 (m, 1H), 6,40 (d, *J* = 16,5 Гц, 1H), 5,82 (dd, *J* = 10,5, 1,7 Гц, 1H), 5,15 – 4,68 (m, 1H), 4,42 (d, *J* = 26,9 Гц, 2H), 4,23 – 3,93 (m, 1H), 3,77 – 3,42 (m, 3H), 3,12 (d, *J* = 12,2 Гц, 1H), 2,49 (p, *J* = 6,8 Гц, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,75 (d, *J* = 23,3 Гц, 3H), 1,15 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H), 0,84 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H).

[606] ВЭЖХ 100% чистота; время удерживания 5,279 мин.

[607] Условия разделения: хроматографическая колонка: Waters X-bridge C18, 4,6*100 мм, 3,5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ водный раствор бикарбоната аммония)-ацетонитрил]; ацетонитрил: 5%- 95% 7 мин; скорость потока: 1,2 мл/мин.

[608] Вариант осуществления 14: Получение соединения 14

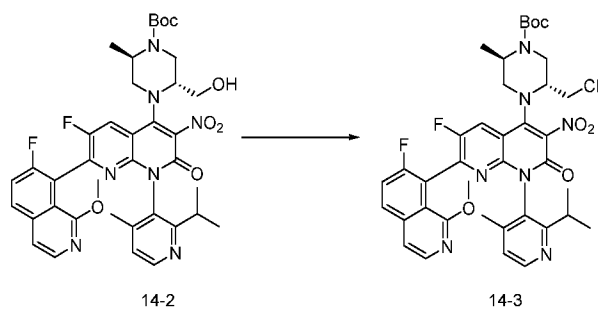
[609] Стадия 1: Получение соединения 14-2



[610] Соединение 5-10 (504 мг, 0,84 ммоль), соединение 14-1 (500 мг, 1,67 ммоль), 1,1-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладийдихлорид (62 мг, 0,084 ммоль), карбонат калия (232 мг, 1,68 ммоль) растворяли в смешанном растворителе тетрагидрофуран (20 мл) и вода (2 мл), в атмосфере азота, систему нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 6 часов. Систему концентрировали, и остаток растворяли в этилацетате (10 мл), затем промывали водой, оставляли расслаиваться; и органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-60%) с получением соединения 14-2.

[611] МС (ИЭР) m/z (M+N)⁺=746,20.

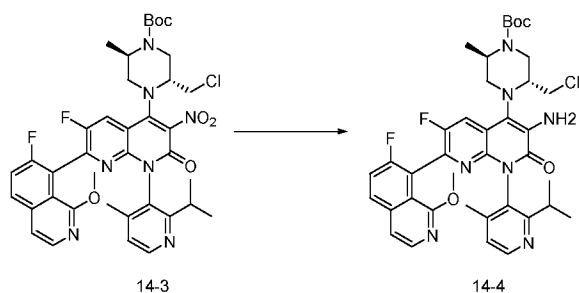
[612] Стадия 2: Получение соединения 14-3



[613] Соединение 14-2 (200 мг, 0,268 ммоль), трифенилфосфин (213 мг, 0,8 ммоль) добавляли к 1,2-дихлорэтану (4 мл), в атмосфере азота, тетрахлорид углерода (130 мг, 0,8 ммоль) добавляли к нему. По завершении добавления систему нагревали до 80 °С и реакцию проводили в течение 1 часа. Систему концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-50%) с получением соединения 14-3.

[614] МС (ИЭР) m/z (M+N)⁺=764,20.

[615] Стадия 3: Получение соединения 14-4

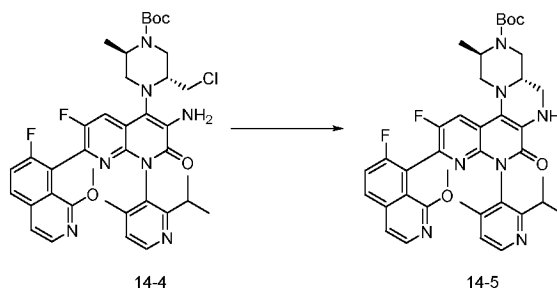


[616] Соединение 14-3 (40 мг, 0,05 ммоль) растворяли в ледяной уксусной кислоте (3 мл), порошок железа (30,0 мг, 0,054 ммоль) добавляли к нему, и систему нагревали до 80°С в течение 1 часа. Систему концентрировали, остаток растворяли в этилацетате, фильтровали через диатомит, фильтровали, фильтрат

концентрировали в вакууме, и очищали методом колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-50%) с получением соединения 14-4.

[617] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=734,20.

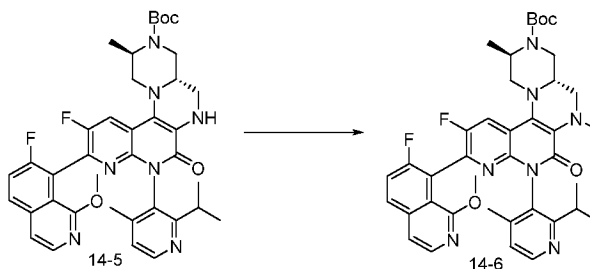
[618] Стадия 4: Получение соединения 14-5



[619] Соединение 14-4 (60 мг, 0,082 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (0,4 мл) и йодид калия (14 мг, 0,082 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (4 мл), систему нагревали до 120 °С в течение 7 часов. Систему охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (50 мл), и затем экстрагировали этилацетатом (15 мл x 3); объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-50%) с получением соединения 14-5.

[620] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=698,40.

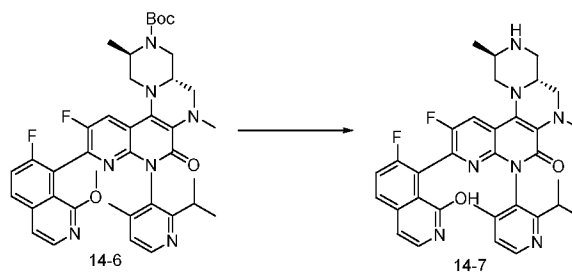
[621] Стадия 5: Получение соединения 14-6



[622] Соединение 14-5 (33 мг, 0,047 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (2 мл), и гидрид натрия (7,2 мг, 0,18 ммоль) добавляли к нему при 0°С. По завершении добавления систему нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. Йодметан (17 мг, 0,12 ммоль) добавляли к системе, по завершении добавления систему перемешивали при комнатной температуре (20°С) в течение 1 часа. Воду (5 мл) добавляли к системе для гашения реакции, смесь экстрагировали этилацетатом (15 мл x 4), объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-50%) с получением соединения 14-6.

[623] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=712,50.

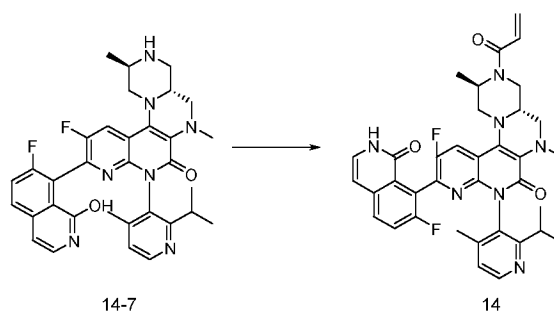
[624] Стадия 6: Получение соединения 14-7



[625] Соединение 14-6 (40 мг, 0,056 ммоль), литий хлорид (10 мг, 0,25 ммоль), п-толуолсульфоновую кислоту (45 мг, 0,25 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (1,5 мл). Систему нагревали до 120 °С с протеканием реакции при микроволновом облучении в течение 30 мин. Систему концентрировали и остаток растворяли в дихлорметане (4 мл), трифторуксусную кислоту (0,4 мл) добавляли к нему, реакцию проводили в течение 1 часа при комнатной температуре (20 °С). Систему концентрировали с получением неочищенного продукта 14-7.

[626] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=598,30.

[627] Стадия 7: Получение соединения 14



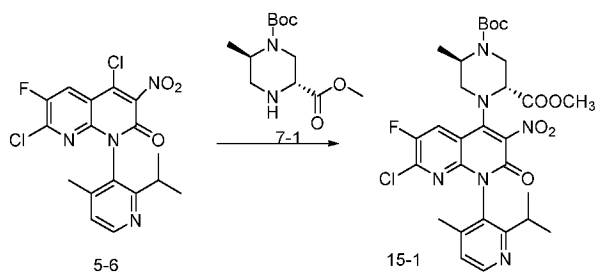
[628] Соединение 14-7 (30 мг, 0,05 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл), и триэтиламин (25,2 мг, 0,0252 ммоль) и акрилоилхлорид (10 мг, 0,1 ммоль) добавляли к нему капельно при 0°С. По завершении капельного добавления систему нагревали до комнатной температуры (20 °С) и реакцию проводили в течение 30 мин. Реакционную смесь промывали водой (5 мл), экстрагировали дихлорметаном (3 мл); органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: хроматографическая колонка: Kinetex® 5 мкм F5 100 Å колонка для ЖХ 150 x 21,2 мм; температура колонки: 25°С; подвижная фаза: вода (0,1% FA)-ацетонитрил; ацетонитрил: 20%-35% в 10 мин; скорость потока 30 мл/мин) с получением соединения 14.

[629] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,37 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 4,9 Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 10,4 Гц, 1H), 7,78 (d, *J* = 9,9 Гц, 1H), 7,46 (d, *J* = 6,7 Гц, 1H), 7,18 (d, *J* = 4,9 Гц, 1H), 7,11 (t, *J* = 6,2 Гц, 1H), 6,90 – 6,75 (m, 1H), 6,40 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,11 (d, *J* = 16,7 Гц, 1H), 5,78 – 5,64 (m, 1H), 4,52 – 4,04 (m, 1H), 3,29 – 4,00 (m, 6H), 3,08 (s, 3H), 1,97 – 1,89 (m, 1H), 1,76 (s, 3H), 1,53 (d, *J* = 26,4 Гц, 3H), 1,00 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H), 0,88 (d, *J* = 6,6 Гц, 3H).

[630] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=652,40.

[631] Вариант осуществления 15: Получение соединения 15

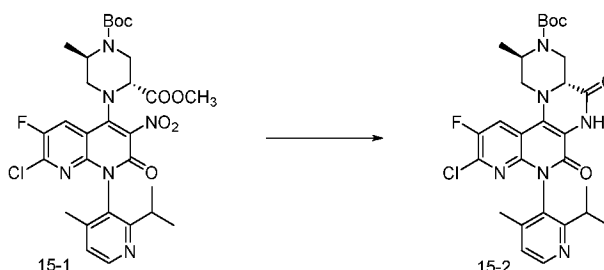
[632] Стадия 1: Получение соединения 15-1



[633] Соединение 5-6 (2000 мг, 5,063 ммоль), соединение 7-1 (2000 мг, 7,751 ммоль), йодид меди (470,0 мг, 2,46 ммоль), и карбонат цезия (3280 мг, 10 ммоль) растворяли в диоксане (30 мл), в атмосфере азота, систему нагревали до 100 °С и перемешивали в течение 1 часа. Систему фильтровали через диатомит, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-30%) с получением соединения 15-1.

[634] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=633,2.

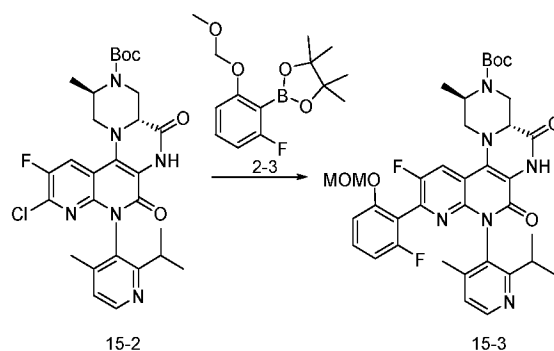
[635] Стадия 2: Получение соединения 15-2



[636] Соединение 15-1 (320 мг, 0,517 ммоль) и порошок железа (115 мг, 2,068 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (10 мл), и систему нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 1 часа в атмосфере азота. Систему фильтровали через диатомит, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта 15-2.

[637] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=571,2.

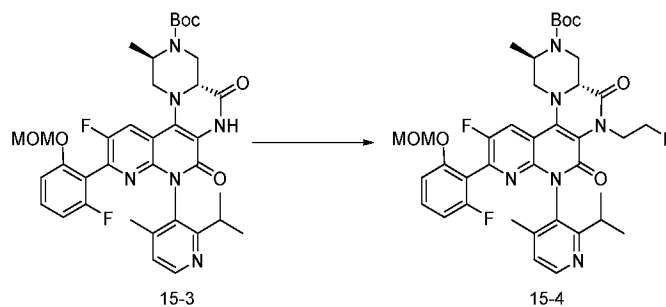
[638] Стадия 3: Получение соединения 15-3



[639] Соединение 15-2 (100 мг, 0,17 ммоль), соединение 2-3 (100 мг, 0,34 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (50 мг, 0,04 ммоль) и карбонат калия (50 мг, 0,34 ммоль) растворяли в диоксане (5 мл) и воде (0,5 мл). В атмосфере азота, систему нагревали до 100 °С и перемешивали в течение 2 часов. Систему концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-50%) с получением соединения 15-3.

[640] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=691,40.

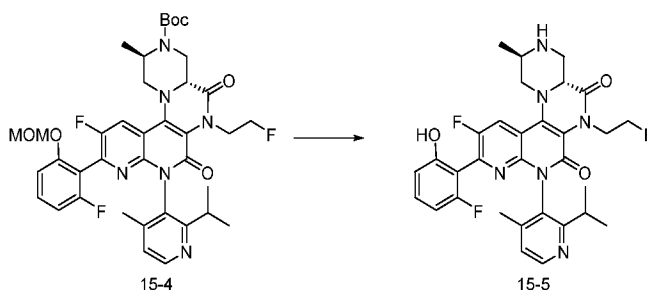
[641] Стадия 4: Получение соединения 15-4



[642] Соединение 15-3 (57 мг, 0,07 ммоль) и карбонат калия (30 мг, 0,2 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (2 мл), и 1-фтор-2-бромэтан (30 мг, 0,2 ммоль) добавляли к нему при комнатной температуре (20°C). По завершении добавления в атмосфере азота, систему нагревали до 100 °С и перемешивали в течение 1 часа. Систему охлаждали до комнатной температуры и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-50%) с получением соединения 15-4.

[643] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=737,5.

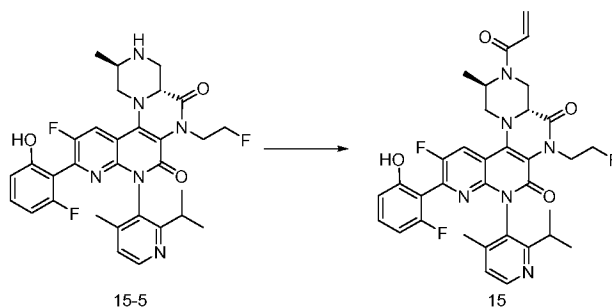
[644] Стадия 5: Получение соединения 15-5



[645] Соединение 15-4 (25 мг, 0,035 ммоль), соляную кислоту (6н, 2 мл) добавляли к смешанному растворителю метанол (2 мл) и тетрагидрофуран (0,2 мл). Систему нагревали до 55 °С и перемешивали в течение 1 часа. Систему концентрировали с получением неочищенного соединения 15-5.

[646] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=593,40.

[647] Стадия 6: Получение соединения 15



[648] Соединение 15-5 (25 мг, 0,04 ммоль) растворяли в дихлорметане (3 мл), и систему охлаждали до 0 °С, триэтиламин (0,1 мл) и акрилоилхлорид (4,6 мг, 0,0514 ммоль) добавляли к нему капельно, реакцию проводили при 0 °С в течение 0,5 часов. Систему разделяли и экстрагировали водой (5 мл) и дихлорметаном (3 мл), и органическую фазу концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: хроматографическая колонка: Kinetex® 5 мкм F5 100 Å колонка для ЖХ 150 x 21,2 мм; температура колонки:

25°C; подвижная фаза: вода (0,1% FA)-ацетонитрил; ацетонитрил: 15%-35% в 10 мин, 35%-35% в 16 мин; скорость потока 30 мл/мин) с получением соединения 15.

[649] ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,38 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 7,95 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,30 – 7,12 (m, 2H), 6,95 (dd, $J = 16,8, 10,6$ Гц, 1H), 6,82 – 6,53 (m, 2H), 6,08 (dd, $J = 16,8, 2,4$ Гц, 1H), 5,69 (dd, $J = 10,5, 2,5$ Гц, 1H), 4,58 – 4,43 (m, 3H), 3,96 (dd, $J = 23,4, 4,0$ Гц, 1H), 3,69 (dd, $J = 14,2, 4,3$ Гц, 1H), 3,50 – 3,32 (m, 3H), 2,83 – 2,71 (m, 1H), 2,71 – 2,54 (m, 1H), 1,81 (d, $J = 55,9$ Гц, 3H), 1,48 (dd, $J = 6,8, 2,1$ Гц, 3H), 1,08 – 0,63 (m, 6H).

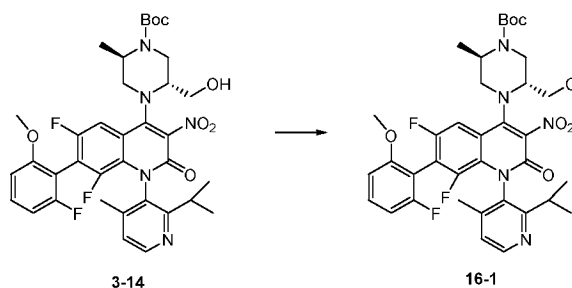
[650] МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+$ =647,4.

[651] ВЭЖХ 90% чистота; время удерживания 5,224 мин.

[652] Условия разделения: хроматографическая колонка: Waters Xbridge C18 3,5 мкм, 100*4,6 мм; температура хроматографической колонки: 40°C; подвижная фаза: вода (10 мМ водный раствор бикарбоната аммония)-ацетонитрил; ацетонитрил: 5%-95% 7 мин, 95% 8 мин; скорость потока: 1,2 мл/мин.

[653] Вариант осуществления 16: Получение соединения 16

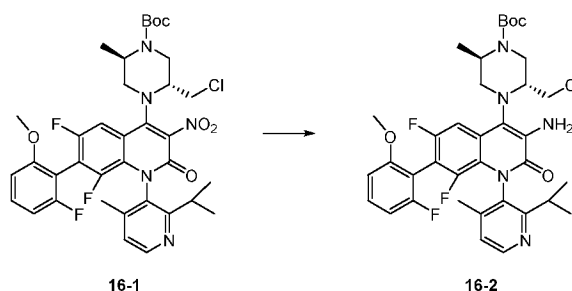
[654] Стадия 1: Получение соединения 16-1



[655] В атмосфере азота, соединение 3-14 (100 мг, 140,50 мкмоль) растворяли в 1, 2-дихлорэтане (3 мл), и трифенилфосфин (112 мг, 427,01 мкмоль) и тетрахлорид углерода (80 мг, 520,08 мкмоль, 0,05 мл) добавляли последовательно, и смесь нагревали до 80 °С и реакцию проводили в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и неочищенный продукт очищали методом препаративной хроматографии на силикагелевой пластине (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 100 %) с получением соединения 16-1.

[656] МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+$ = 730,3.

[657] Стадия 2: Получение соединения 16-2

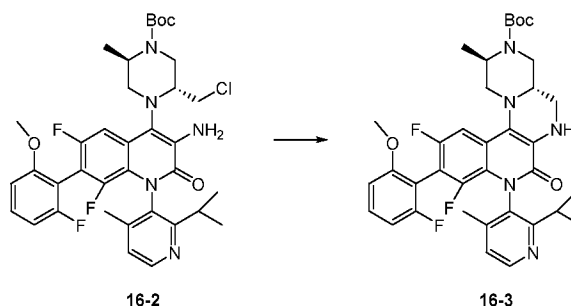


[658] Соединение 16-1 (80 мг, 109,56 мкмоль) растворяли в уксусной кислоте (1 мл), порошок железа (31 мг, 555,11 мкмоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при 80 °С. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и фильтровали; фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления; неочищенный продукт растворяли в этилацетате (10 мл), промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, и фильтровали; фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и неочищенный продукт очищали методом

препаративной хроматографии на силикагелевой пластине (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 100%) с получением соединения 16-2.

[659] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ = 700,2.

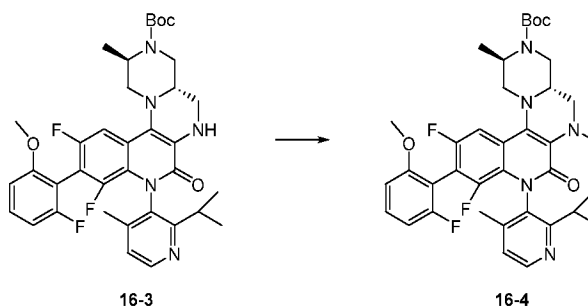
[660] Стадия 3: Получение соединения 16-3



[661] Соединение 16-2 (60 мг, 85,69 мкмоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (1 мл), и диизопропилэтиламин (37,10 мг, 287,06 мкмоль, 0,05 мл) добавляли, и реакционную смесь перемешивали при 120 °С в течение 6 часов в закупоренной пробирке. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и неочищенный продукт очищали методом препаративной хроматографии на силикагелевой пластине (метанол/дихлорметан (об./об.) = 1/15) с получением соединения 16-3.

[662] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ = 664,1.

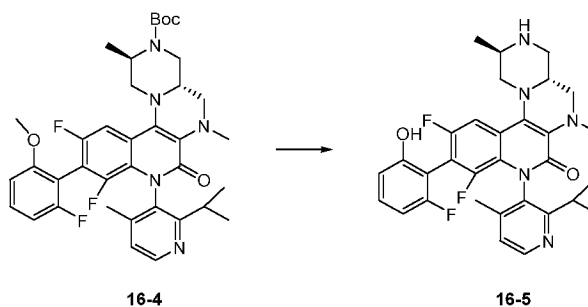
[663] Стадия 4: Получение соединения 16-4



[664] Соединение 16-3 (40 мг, 60,27 мкмоль) растворяли в тетрагидрофуране (1 мл), и гидрид натрия (5 мг, 125,01 мкмоль, 60 %) и йодметан (10 мг, 70,45 мкмоль) добавляли последовательно, и реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили 2 каплями насыщенного раствора хлорида аммония, разбавляли этилацетатом (20 мл), промывали водой (20 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл) последовательно, и органическую фазу сушили безводным сульфатом натрия и фильтровали; фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного продукта 16-4.

[665] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ = 678,4.

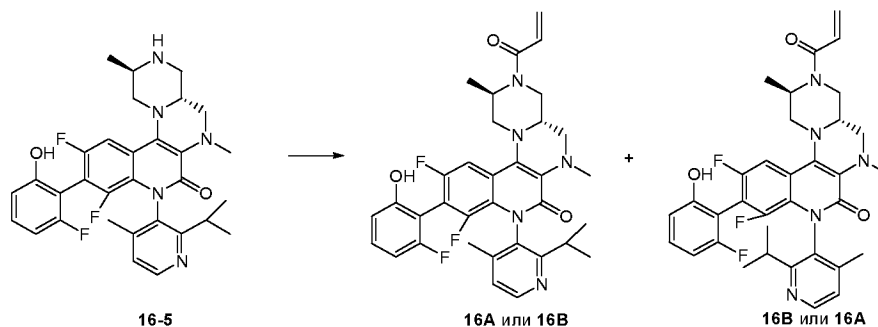
[666] Стадия 5: Получение соединения 16-5



[667] Соединение 16-4 (40 мг, 59,02 мкмоль) растворяли в дихлорметане (1 мл) и трибромид бора (73,93 мг, 295,09 мкмоль, 28,43 мкл) добавляли, и реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 3 часов. Реакционную смесь гасили метанолом (10 мл), перемешивали в течение 10 мин, и концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного продукта 16-5.

[668] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ = 564,0.

[669] Стадия 6: Получение соединения 16



[670] Соединение 16-5 (50 мг, 77,58 мкмоль) растворяли в тетрагидрофуране (1 мл), затем насыщенный раствор бикарбоната натрия (2,16 г, 25,71 ммоль, 1 мл) и акриловый ангидрид (11 мг, 87,23 мкмоль) добавляли последовательно, и реакционную смесь перемешивали при 20°С в течение 1 часа. Метанол (1 мл) и водный раствор карбоната калия (2 М, 1 мл) добавляли и перемешивали в течение 1,5 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл), экстрагировали этилацетатом (20 мл x 2); органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления; затем неочищенный продукт отделяли методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: хроматографическая колонка: Phenomenex Gemini-NX 80*30 мм* 3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ раствор бикарбоната аммония)-ацетонитрил]; ацетонитрил %: 36 % - 66 %, 9,5 мин) с получением соединения 16А (пик 1) и соединения 16В (пик В).

[671] Соединение 16А:

[672] ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,41 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,55 (br d, J = 9,7 Гц, 1H), 7,28 - 7,16 (m, 2H), 6,84 (dd, J = 10,7, 16,6 Гц, 1H), 6,71 - 6,57 (m, 2H), 6,28 (dd, J = 1,9, 16,6 Гц, 1H), 5,82 (br d, J = 10,8 Гц, 1H), 5,04 - 4,91 (m, 2H), 4,60 - 4,53 (m, 1H), 4,13 (br s, 1H), 3,74 (br s, 1H), 3,59 - 3,43 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,02 (br s, 1H), 2,81 - 2,57 (m, 1H), 2,05 (d, J = 15,7 Гц, 3H), 1,83 - 1,65 (m, 3H), 1,18 - 1,06 (m, 6H).

[673] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ = 618,2.

[674] ВЭЖХ 97% чистоты; время удерживания составляло: 4,00 мин + 4,051 мин.

[675] Условия разделения: хроматографическая колонка Xbridge Shield RP-18, 5 мкм, 2,1*50 мм; температура колонки: 50°С; подвижная фаза: [вода (0,02% раствор аммиака)-ацетонитрил]; ацетонитрил: 10%-80% 6 мин, 80% 2 мин; скорость потока: 0,8 мл/мин.

[676] Соединение 16В:

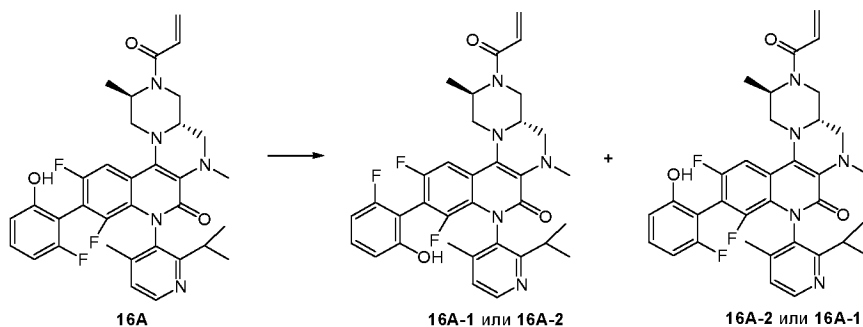
[677] ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,41 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,54 (br d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,30 - 7,14 (m, 2H), 6,84 (dd, J = 10,9, 16,6 Гц, 1H), 6,71 - 6,55 (m, 2H), 6,35 - 6,21 (m, 1H), 5,81 (br d, J = 9,5 Гц, 1H), 5,01 - 4,90 (m, 2H), 4,66 - 4,50 (m, 1H), 4,15 (br d, J = 15,4 Гц, 1H), 3,71 (br s, 1H), 3,62 - 3,42 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,01 (br s, 1H), 2,81 - 2,56 (m, 1H), 2,12 - 1,95 (m, 3H), 1,83 - 1,61 (m, 3H), 1,19 - 1,02 (m, 6H).

[678] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ = 618,3.

[679] ВЭЖХ 94% чистоты; время удерживания составляло: 4,082 мин.

[680] Условия разделения: хроматографическая колонка Xbridge Shield RP-18, 5 мкм, 2,1*50 мм; температура колонки: 50°C; подвижная фаза: [вода (0,02% раствор аммиака)-ацетонитрил]; ацетонитрил: 10%-80% 6 мин, 80% 2 мин; скорость потока: 0,8 мл/мин.

[681] Стадия 7: Получение соединений 16A-1 и 16A-2



[682] Диастереомерное соединение 16A очищали методом СФХ (условия разделения: хроматографическая колонка: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 мм*30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [CO₂-изопропанол (0,1% аммиака)]; изопропанол %:35%). После концентрирования соединение 16A-1 и соединение 16A-2 получали.

[683] Соединение 16A-1:

[684] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,42 (br d, *J* = 4,9 Гц, 1H), 7,40 (br s, 1H), 7,29 - 7,07 (m, 2H), 6,85 (br d, *J* = 10,3 Гц, 1H), 6,75 - 6,53 (m, 2H), 6,16 (br d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 5,74 (br d, *J* = 10,0 Гц, 1H), 4,79 (br s, 1H), 4,46 (br d, *J* = 14,4 Гц, 1H), 4,16 (br d, *J* = 14,2 Гц, 1H), 3,89 (br d, *J* = 14,7 Гц, 1H), 3,51 - 3,36 (m, 2H), 3,23 - 3,15 (m, 2H), 3,08 (s, 2H), 2,98 - 2,85 (m, 2H), 2,66 (br d, *J* = 1,7 Гц, 1H), 1,90 (s, 3H), 1,72 - 1,47 (m, 3H), 1,26 - 0,88 (m, 6H).

[685] МС (ИЭР) *m/z* (M+H)⁺=618,3.

[686] СФХ время удерживания 1,516 мин.

[687] Условия разделения: хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3 50 x 4,6 мм I.D., 3 мкм; температура колонки: 35 °С; подвижная фаза: CO₂-изопропанол (0,05% DEA); изопропанол: 5%-40% 2 мин, 40% 1,2 мин, 5% 0,8 мин; скорость потока: 4 мл/мин.

[688] Соединение 16A-2:

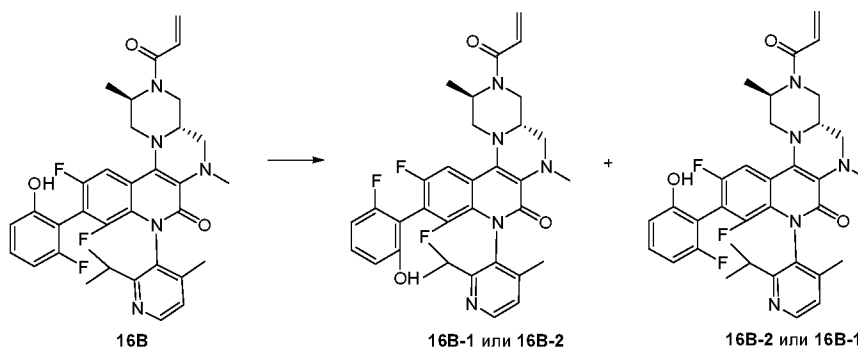
[689] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,41 (br d, *J* = 4,9 Гц, 1H), 7,55 (br d, *J* = 11,0 Гц, 1H), 7,30 - 7,10 (m, 2H), 6,84 (br dd, *J* = 10,5, 16,6 Гц, 1H), 6,71 - 6,51 (m, 2H), 6,27 (br dd, *J* = 1,8, 16,8 Гц, 1H), 5,82 (br d, *J* = 10,6 Гц, 1H), 4,96 - 4,92 (m, 1H), 4,61 (br s, 2H), 4,26 - 4,13 (m, 1H), 3,72 (br s, 1H), 3,52 - 3,38 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,99 (br s, 1H), 2,62 (td, *J* = 6,8, 13,7 Гц, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,85 - 1,59 (m, 3H), 1,39 - 1,03 (m, 6H).

[690] МС (ИЭР) *m/z* (M+H)⁺=618,3.

[691] СФХ время удерживания 1,644 мин.

[692] Условия разделения: хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3 50 x 4,6 мм I.D., 3 мкм; температура колонки: 35 °С; подвижная фаза: CO₂-изопропанол (0,05% DEA); изопропанол: 5%-40% 2 мин, 40% 1,2 мин, 5% 0,8 мин; скорость потока: 4 мл/мин.

[693] Стадия 8: Получение соединений 16B-1 и 16B-2



[694] Диастереомерное соединение 16B очищали методом СФХ (условия разделения: хроматографическая колонка: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 мм*30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [CO₂-изопропанол (0,1% аммиака)]; изопропанол %:35%). После концентрирования соединение 16B-1 и соединение 16B-2 получали.

[695] Соединение 16B-1:

[696] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,43 (br d, *J* = 4,9 Гц, 1H), 7,41 (br s, 1H), 7,29 - 7,14 (m, 2H), 6,86 (br d, *J* = 11,0 Гц, 1H), 6,75 - 6,59 (m, 2H), 6,19 (br s, 1H), 5,75 (br d, *J* = 10,8 Гц, 1H), 4,80 (br s, 1H), 4,47 (br d, *J* = 14,4 Гц, 1H), 4,15 (br s, 1H), 3,90 (br d, *J* = 17,1 Гц, 1H), 3,55 - 3,40 (m, 2H), 3,21 (br d, *J* = 11,2 Гц, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,97 - 2,81 (m, 2H), 1,89 (s, 3H), 1,68 - 1,51 (m, 3H), 1,19 - 0,90 (m, 6H).

[697] МС (ИЭР) *m/z* (M+H)⁺=618,3.

[698] СФХ время удерживания 1,521 мин.

[699] Условия разделения: хроматографическая колонка: колонка: Chiralpak AD-3 50 x 4,6 мм I.D., 3 мкм; температура колонки: 35 °С; подвижная фаза: CO₂-изопропанол (0,05% DEA); изопропанол: 5%-40% 2 мин, 40% 1,2 мин, 5% 0,8 мин; скорость потока: 4 мл/мин.

[700] Соединение 16B-2:

[701] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,41 (br d, *J* = 5,1 Гц, 1H), 7,55 (br d, *J* = 10,4 Гц, 1H), 7,34 - 7,13 (m, 2H), 6,84 (br dd, *J* = 10,7, 16,6 Гц, 1H), 6,73 - 6,53 (m, 2H), 6,28 (br dd, *J* = 1,8, 16,8 Гц, 1H), 5,81 (br s, 1H), 4,98 - 4,93 (m, 1H), 4,61 (br s, 2H), 4,15 (br s, 1H), 3,72 (br s, 1H), 3,47 (br d, *J* = 13,9 Гц, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,06 - 2,94 (m, 1H), 2,68 - 2,57 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,87 - 1,63 (m, 3H), 1,36 - 1,01 (m, 6H).

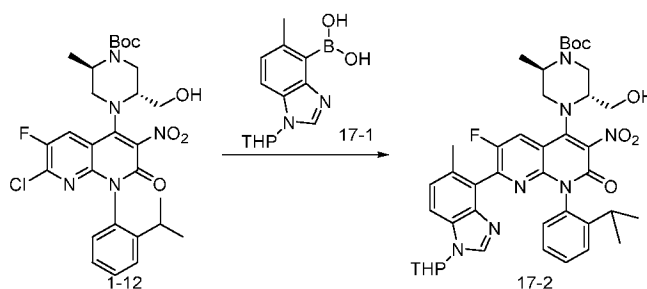
[702] МС (ИЭР) *m/z* (M+H)⁺=618,3.

[703] СФХ время удерживания 1,652 мин.

[704] Условия разделения: хроматографическая колонка: колонка: Chiralpak AD-3 50 x 4,6 мм I.D., 3 мкм; температура колонки: 35 °С; подвижная фаза: CO₂-изопропанол (0,05% DEA); изопропанол: 5%-40% 2 мин, 40% 1,2 мин, 5% 0,8 мин; скорость потока: 4 мл/мин.

[705] Вариант осуществления 17: Получение соединения 17

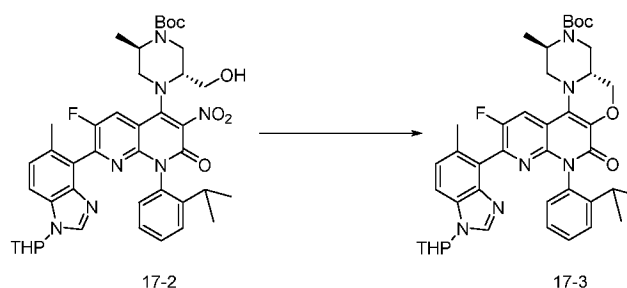
[706] Стадия 1: Получение соединения 17-2



[707] Соединение 1-12 (450 мг, 0,76 ммоль), соединение 17-1 (240 мг, 0,92 ммоль), 1,1-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладийдихлорид (65 мг, 0,076 ммоль), карбонат калия (210 мг, 1,5 ммоль) растворяли в смешанном растворителе диоксан (20 мл) и вода (2 мл), в атмосфере азота, систему нагревали до 90 °С и перемешивали в течение 3 часов. Систему концентрировали, и остаток растворяли в этилацетате (10 мл), затем промывали водой, оставляли расслаиваться; и органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-30%) с получением соединения 17-2.

[708] MS(ESI) m/z :(M+H)⁺=770,1.

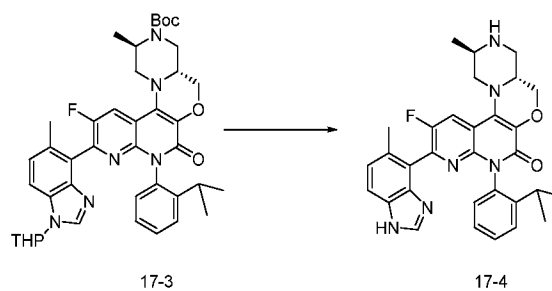
[709] Стадия 2: Получение соединения 17-3



[710] Соединение 17-2 (50 мг, 0,065 ммоль) растворяли в N,N-диметилацетамиде (5 мл), и тетрагидрофурановый раствор литийбис(триметилсилил)амида (24%, 0,65 мл) добавляли к нему при комнатной температуре, в атмосфере азота, систему нагревали до 160 °С и перемешивали в течение 8 часов. Систему охлаждали до комнатной температуры, концентрировали, и остаток растворяли в этилацетате (3 мл), затем промывали водой, оставляли расслаиваться; и органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-40%) с получением соединения 17-3.

[711] MS(ESI) m/z :(M+H)⁺=723,3.

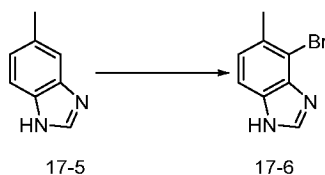
[712] Стадия 3: Получение соединения 17-4



[713] Соединение 17-3 (30 мг, 0,041 ммоль) растворяли в метаноле (3 мл), и концентрированную соляную кислоту (12н, 2 мл) добавляли к нему. По завершении добавления систему нагревали до 70 °С и реакцию проводили в течение 3 часов. Систему концентрировали с получением желтого масла 17-4, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[714] MS (ИЭР) m/z (M+H)⁺=539,2.

[715] Стадия 4: Получение соединения 17-6



[716] Соединение 17-5 (2 г, 15,2 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (10 мл), *N*-бромсукцинимид (3 г, 16,7 ммоль) добавляли к нему. По завершении добавления без доступа воздуха, систему нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 1 часа. Систему концентрировали, и насыщенный водный раствор бикарбоната натрия добавляли для установления pH > 7; затем смесь экстрагировали этилацетатом; органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (метанол/дихлорметан (об./об.) = 0-10%) с получением соединения 17-6.

[717] MS(ESI) m/z : (M+H)⁺=212,8.

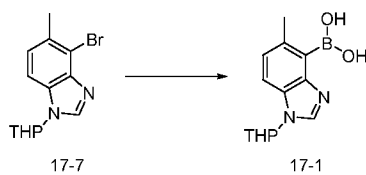
[718] Стадия 5: Получение соединения 17-7



[719] Соединение 17-6 (350 мг, 1,66 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (20 мл), и тетрагидропиран (420 мг, 5,0 ммоль) и *p*-толуолсульфоновую кислоту (65 мг, 0,33 ммоль) добавляли к нему. По завершении добавления систему нагревали до 80 °С и нагревали с обратным холодильником в течение 24 часов. Систему концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (метанол/дихлорметан (об./об.) = 0-1%) с получением соединения 17-7.

[720] MS(ESI) m/z : (M+H)⁺=297,0.

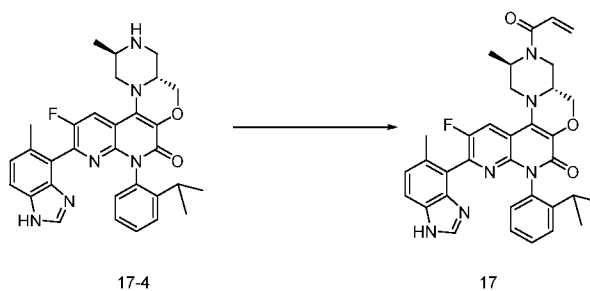
[721] Стадия 6: Получение соединения 17-1



[722] Соединение 17-7 (300 мг, 1,0 ммоль), бис(пинаколато)дибор (500 мг, 2,0 ммоль), ацетат калия (300 мг, 3,0 ммоль) и дихлорбис(трициклогексилфосфин)палладий(II) (74 мг, 0,1 ммоль) растворяли в смешанном растворителе *N,N*-диметилацетамид (10 мл) и вода (1 мл). В атмосфере азота, систему нагревали до 155 °С и перемешивали в течение 2 часов. Систему охлаждали до комнатной температуры, вливали в воду, экстрагировали этилацетатом; органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением соединения 17-1, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[723] MS(ESI) m/z : (M+H)⁺=261,0.

[724] Стадия 7: Получение соединения 17



[725] Соединение 17-4 (20 мг, 0,037 ммоль) растворяли в дихлорметане (1 мл) при комнатной температуре, и систему охлаждали до 0 °С, триэтиламин (10 мг, 0,1 ммоль) и акрилоилхлорид (5 мг, 0,05 ммоль) добавляли к нему капельно. По завершении капельного добавления систему нагревали до комнатной температуры (20 °С) и реакцию проводили в течение 30 мин. Реакционную смесь промывали водой (5 мл), экстрагировали дихлорметаном (3 мл); органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: хроматографическая колонка: Agilent 10 Prep-C8 250×21,2 мм; температура колонки: 25°С; подвижная фаза: вода (0,1% FA FA)-ацетонитрил; ацетонитрил: 20 %-40 % в 12 мин; скорость потока 30 мл/мин) с получением соединения 17.

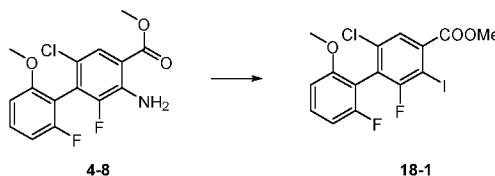
[726] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=593,3.

[727] ВЭЖХ:95%, 4,875 мин + 5,087 мин.

[728] Условия разделения: хроматографическая колонка: Waters X-bridge C18, 4,6*100 мм, 3,5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ водный раствор бикарбоната аммония)-ацетонитрил]; ацетонитрил: 5%- 95% 7 мин; скорость потока: 1,2 мл/мин.

[729] Вариант осуществления 18: Получение соединений 18А-1/18А-2/18В-1 и 18В-2

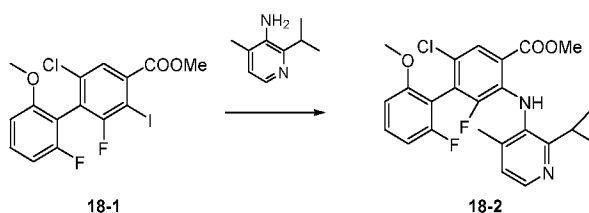
[730] Стадия 1: Получение соединения 18-1



[731] При 0°С и в атмосфере азота, соединение 4-8 (8,6 г, 26,24 ммоль) растворяли в ацетонитриле (40 мл), и йодид меди (5,05 г, 26,51 ммоль) и йодид калия (8,84 г, 53,27 ммоль) и трет-бутилнитрит (5,66 г, 54,85 ммоль, 6,52 мл) добавляли последовательно, затем реакционную смесь нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления; остаток растворяли в этилацетате (80 мл), промывали насыщенным раствором тиосульфата натрия (80 мл x 2); органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 1/0-2/3) с получением соединения 18-1.

[732] ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,77 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,46 - 7,38 (m, 1H), 6,87 - 6,77 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,80 (s, 3H).

[733] Стадия 2: Получение соединения 18-2

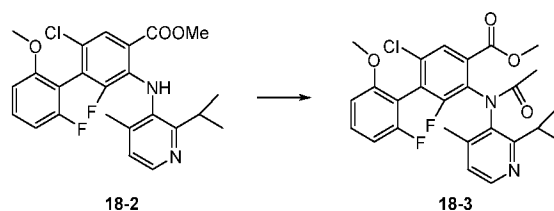


[734] В атмосфере азота, соединение 18-1 (6,5 г, 14,82 ммоль) и 2-изопропил-4-метилпирдин-3-амин (2,60 г, 17,31 ммоль) растворяли в толуоле (10 мл), и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (950 мг, 1,64 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (1,5 г, 1,64 ммоль) и карбонат цезия (14,49 г, 44,46 ммоль) добавляли последовательно, и реакционную смесь нагревали до 100 °С и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл), фильтровали, фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 1/0-2/3) с получением соединения 18-2.

[735] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ = 460.

[736] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,08 (br s, 1H), 8,29 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 8,04 - 7,92 (m, 1H), 7,36 - 7,28 (m, 1H), 6,94 (t, J = 5,4 Гц, 1H), 6,78 - 6,68 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,74 (d, J = 17,4 Гц, 3H), 3,52 - 3,41 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,27 - 1,24 (m, 3H), 1,21 (d, J = 6,6 Гц, 3H).

[737] Стадия 9: Получение соединения 18-3

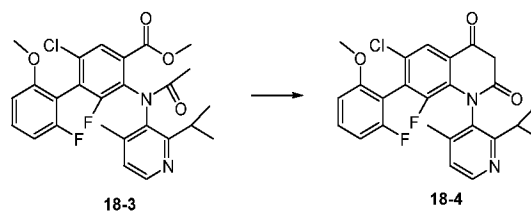


[738] При 0 °С, соединение 18-2 (3,2 г, 6,94 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (30 мл), гидрид натрия (1,39 г, 34,71 ммоль, 60 %) добавляли и перемешивали в течение 20 мин, затем ацетилхлорид (2,73 г, 34,71 ммоль, 2,48 мл) добавляли и реакционную смесь нагревали до 25 °С и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили водой (100 мл), насыщенным раствором карбоната калия (100 мл) добавляли и перемешивали в течение 1 часа; и смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл x 2); органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали, затем неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 1/0-0/1) с получением соединения 18-3.

[739] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ = 503,1.

[740] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,49 - 8,43 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,37 - 7,30 (m, 1H), 7,07 - 7,01 (m, 1H), 6,80 - 6,64 (m, 2H), 4,04 - 3,89 (m, 3H), 3,80 - 3,74 (m, 1H), 3,74 - 3,42 (m, 4H), 2,33 (br d, J = 3,1 Гц, 3H), 1,97 (br d, J = 4,9 Гц, 3H), 1,29 (br d, J = 6,4 Гц, 3H), 0,88 - 0,71 (m, 3H).

[741] Стадия 10: Получение соединения 18-4

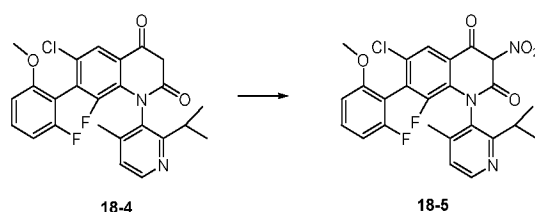


[742] В атмосфере азота, соединение 18-3 (580 мг, 1,15 ммоль) растворяли в толуоле (10 мл), и трет-бутоксид калия (1,0 М тетрагидрофурановый раствор, 3,74 мл) добавляли для обеспечения реакции при 25°C и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили водой (20 мл), pH доводили до 7,0 добавлением 1,0 М соляной кислоты; и смесь экстрагировали добавлением этилацетата (30 мл x 3); органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного продукта 18-4, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[743] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ = 471,2.

[744] ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,64 - 8,51 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 1H), 7,13 (t, *J* = 4,1 Гц, 1H), 6,79 - 6,70 (m, 2H), 6,43 (s, 1H), 3,75 - 3,66 (m, 3H), 2,85 - 2,71 (m, 1H), 2,12 - 2,07 (m, 3H), 1,26 - 1,22 (m, 3H), 1,17 - 1,11 (m, 3H).

[745] Стадия 11: Получение соединения 18-5

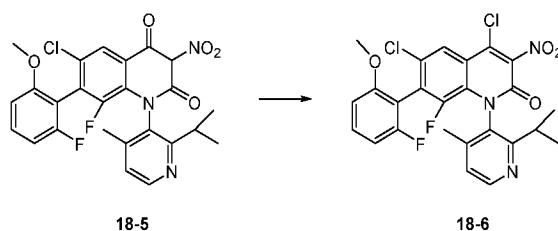


[746] В атмосфере азота, соединение 18-4 (500 мг, 1,06 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (10 мл), затем концентрированную азотную кислоту (1,23 г, 19,51 ммоль, 878,20 мкл) добавляли, и реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления для удаления большей части уксусной кислоты, охлаждали до 0 °C, добавляли воду (50 мл), фильтровали, и осадок на фильтре сушили в вакууме с получением неочищенного продукта 18-5, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[747] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ = 516,2.

[748] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,57 - 8,55 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,67 - 7,38 (m, 2H), 7,03 - 6,77 (m, 2H), 3,74 - 3,61 (m, 1H), 3,58 - 3,50 (m, 3H), 2,53 - 2,51 (m, 3H), 2,15 (br d, *J* = 6,0 Гц, 1H), 1,33 - 0,94 (m, 6H).

[749] Стадия 12: Получение соединения 18-6

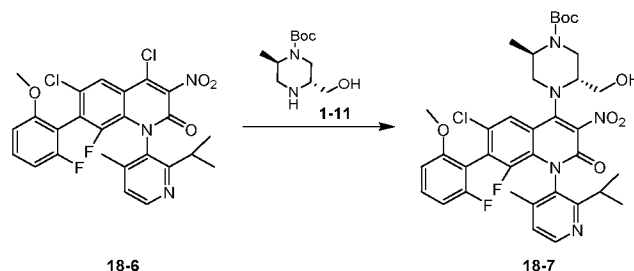


[750] В атмосфере азота, соединение 18-5 (600 мг, 1,16 ммоль) растворяли в ацетонитриле (10 мл), диизопропилэтиламин (901,86 мг, 6,98 ммоль, 1,22 мл) и оксихлорид фосфора (534,98 мг, 3,49 ммоль, 324,23 мкл) добавляли к нему последовательно, и реакционную смесь нагревали до 80 °C и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали в условиях пониженного давления, и неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 1/0-1/1) с получением соединения 18-6.

[751] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ = 534.

[752] ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,57 - 8,51 (m, 1H), 8,17 (t, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,43 - 7,34 (m, 1H), 7,09 (t, $J = 4,2$ Гц, 1H), 6,81 - 6,71 (m, 2H), 3,81 - 3,65 (m, 4H), 2,77 - 2,67 (m, 1H), 2,13 (d, $J = 6,0$ Гц, 3H), 1,35 - 1,17 (m, 6H).

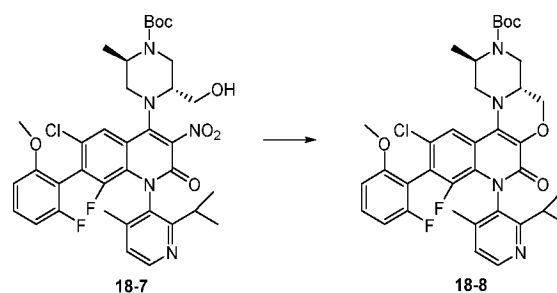
[753] Стадия 13: Получение соединения 18-7



[754] В атмосфере азота, соединение 18-6 (320 мг, 598,87 мкмоль) растворяли в ацетонитриле (8 мл), диизопропилэтиламин (387,76 мг, 3,00 ммоль, 522,59 мкл) и соединение 1-11 (206,88 мг, 898,31 мкмоль) добавляли к нему последовательно, и температуру реакции повышали до 80 °С и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 1/0-2/3) с получением соединения 18-7.

[755] МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+$ = 728,2.

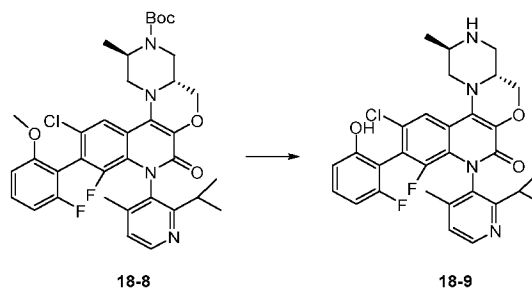
[756] Стадия 14: Получение соединения 18-8



[757] В атмосфере азота, соединение 18-7 (350 мг, 480,65 мкмоль) растворяли в N-метилпирролидоне (10 мл), и 4А молекулярные сита (500 мг) и литийбис(триметилсилил)амин (1 М тетрагидрофурановый раствор, 1,44 мл) добавляли к нему последовательно, и реакционную смесь нагревали до 130 °С и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления для удаления растворителя, разбавляли этилацетатом (50 мл), фильтровали и фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и неочищенный продукт очищали методом препаративной тонкослойной хроматографии (дихлорметан/метанол (об./об.) = 10/1) с получением соединения 18-8.

[758] МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+$ = 681,3.

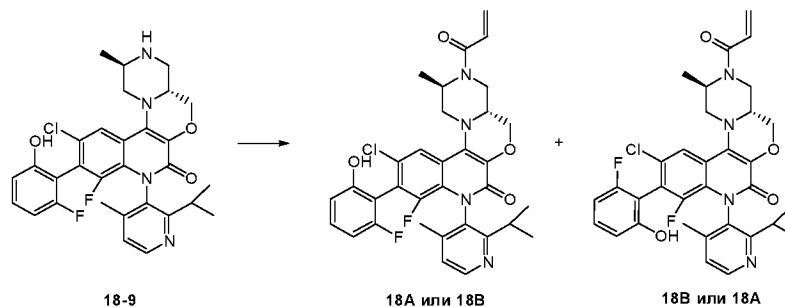
[759] Стадия 15: Получение соединения 18-9



[760] В атмосфере азота, соединение 18-8 (150 мг, 220,21 мкмоль) растворяли в дихлорметане (3 мл) и трибромид бора (275,84 мг, 1,10 ммоль, 106,09 мкл) добавляли, и реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили добавлением метанола (10 мл), перемешивали в течение 10 мин, и концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного продукта 18-9, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[761] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ = 567,1.

[762] Стадия 16: Получение соединений 18А и 18В



[763] Соединение 18-9 (128,49 мг, 226,60 мкмоль) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл), бикарбонат натрия (3,79 г, 45,14 ммоль, 1,76 мл) и акриловый ангидрид (28,58 мг, 226,60 мкмоль) добавляли к нему последовательно, и реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 30 мин, затем метанол (2 мл) и насыщенный водный раствор карбоната калия (2 мл) добавляли и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл), экстрагировали этилацетатом (10 мл x 2); органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления; затем неочищенный продукт отделяли и очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: хроматографическая колонка: Phenomenex Gemini-NX 80*30 мм* 3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM раствор бикарбоната аммония)-ацетонитрил]; ацетонитрил %: 50 % - 80 %, 9 мин, с получением:

[764] Соединение 18А (Время удерживания ВЭЖХ 3,747, 3,871 мин).

[765] Соединение 18В (Время удерживания ВЭЖХ 3,835, 3,916 мин).

[766] Условия анализа ВЭЖХ: хроматографическая колонка: Xbridge Shield RP-18, 5 мкм, 2,1 * 50 мм; подвижная фаза: [вода (0,02 % раствор аммиака об./об.)-ацетонитрил]; ацетонитрил %: 10 % - 80 %, температура колонки: 50 °С.

[767] Соединение 18А:

[768] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ = 621,2.

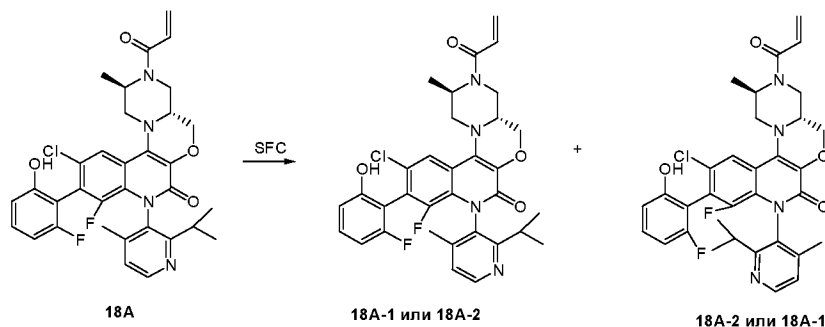
[769] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,42 (d, *J* = 4,9 Гц, 1H), 7,89 (br s, 1H), 7,26 - 7,17 (m, 2H), 6,83 (dd, *J* = 10,6, 16,8 Гц, 1H), 6,69 - 6,58 (m, 2H), 6,27 (br d, *J* = 16,8 Гц, 1H), 5,82 (br d, *J* = 10,1 Гц, 1H), 5,04 - 4,93 (m, 1H), 4,72 - 4,10 (m, 4H), 3,74 (br s, 1H), 3,65 - 3,44 (m, 2H), 3,14 (br s, 1H), 2,66 (td, *J* = 6,6, 13,8 Гц, 1H), 2,12 - 2,01 (m, 3H), 1,84 - 1,64 (m, 3H), 1,19 - 1,03 (m, 6H).

[770] Соединение 18В:

[771] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ = 621,2.

[772] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,42 (d, *J* = 4,9 Гц, 1H), 7,89 (br s, 1H), 7,27 - 7,16 (m, 2H), 6,83 (dd, *J* = 10,8, 16,8 Гц, 1H), 6,71 - 6,58 (m, 2H), 6,27 (dd, *J* = 1,7, 16,9 Гц, 1H), 5,82 (br d, *J* = 10,6 Гц, 1H), 5,04 - 4,92 (m, 1H), 4,73 - 4,10 (m, 4H), 3,74 (br s, 1H), 3,66 - 3,47 (m, 2H), 3,15 (br d, *J* = 10,4 Гц, 1H), 2,77 - 2,58 (m, 1H), 2,05 (d, *J* = 2,9 Гц, 3H), 1,84 - 1,62 (m, 3H), 1,17 - 1,02 (m, 6H).

[773] Стадия 17: Разделение соединений 18A-1 и 18A-2



[774] Соединение 18A разделяли и очищали методом СФХ (условия разделения: хроматографическая колонка: REGIS (s, s) WHELK-O1 (250 мМ * 30 мМ, 5 мкм); подвижная фаза: [сверхкритический диоксид углерода-этанол]; этанол %: 50%-50%), с получением:

[775] Соединение 18A-1 (Время удерживания ВЭЖХ 8,29 мин; э.и.: 99,24 %).

[776] Соединение 18A-2 (Время удерживания ВЭЖХ 8,37 мин; э.и.: 99,38 %).

[777] Условия анализа ВЭЖХ: хроматографическая колонка: WELCH Ultimate LP-C18 150 * 4,6 мМ, 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,06875 % раствор трифторуксусной кислоты об./об.) - ацетонитрил (0,0625 % раствор трифторуксусной кислоты об./об.)]; ацетонитрил %: 10 % - 80 %, температура колонки: 40 °С.

[778] Условия хирального анализа СФХ: хроматографическая колонка: (S,S)-Whelk-01 100 * 4,6 мМ, 3 мкм; подвижная фаза: [сверхкритический диоксид углерода-этанол (0,05% диэтиламин раствор об./об.)]; этанол %: 40%-40%, температура колонки: 35 °С.

[779] Соединение 18A-1:

[780] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ = 621,3.

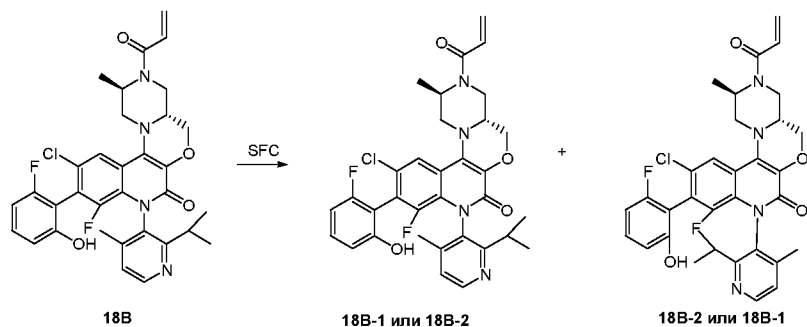
[781] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,42 (d, *J* = 5,1 Гц, 1H), 7,89 (br s, 1H), 7,27 - 7,15 (m, 2H), 6,83 (dd, *J* = 10,7, 16,6 Гц, 1H), 6,72 - 6,56 (m, 2H), 6,28 (dd, *J* = 1,8, 16,8 Гц, 1H), 5,82 (br d, *J* = 10,1 Гц, 1H), 5,05 - 4,94 (m, 1H), 4,70 - 4,35 (m, 3H), 3,83 - 3,68 (m, 1H), 3,65 - 3,51 (m, 2H), 3,20 - 3,13 (m, 1H), 2,79 - 2,66 (m, 1H), 2,13 - 2,02 (m, 3H), 1,83 - 1,65 (m, 3H), 1,16 (br d, *J* = 6,6 Гц, 3H), 1,11 - 1,00 (m, 3H).

[782] Соединение 18A-2:

[783] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ = 621,2.

[784] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,42 (d, *J* = 4,9 Гц, 1H), 7,89 (br s, 1H), 7,28 - 7,17 (m, 2H), 6,83 (dd, *J* = 10,6, 16,8 Гц, 1H), 6,69 - 6,58 (m, 2H), 6,27 (dd, *J* = 1,8, 16,8 Гц, 1H), 5,82 (br d, *J* = 11,0 Гц, 1H), 5,03 - 4,94 (m, 1H), 4,70 - 4,34 (m, 3H), 3,76 (br d, *J* = 11,5 Гц, 1H), 3,64 - 3,48 (m, 2H), 3,14 (br d, *J* = 9,3 Гц, 1H), 2,66 (td, *J* = 6,8, 13,6 Гц, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,80 - 1,67 (m, 3H), 1,14 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H), 1,11 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H).

[785] Стадия 18: Разделение соединений 18B-1 и 18B-2



[786] Соединение 18В разделяли и очищали методом СФХ (условия разделения: хроматографическая колонка: REGIS (s, s) WHELK-O1 (250 мМ * 30 мМ, 5 мкм); подвижная фаза: [сверхкритический диоксид углерода-этанол]; этанол %: 50%-50%), с получением:

[787] Соединение 18В-1 (Время удерживания ВЭЖХ 8,59 мин; э.и.: 100 %).

[788] Соединение 18В-2 (Время удерживания ВЭЖХ 8,53 мин; э.и.: 100 %).

[789] Условия анализа ВЭЖХ: хроматографическая колонка: WELCH Ultimate LP-C18 150 * 4,6 мМ, 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,06875 % раствор трифторуксусной кислоты об./об.) - ацетонитрил (0,0625 % раствор трифторуксусной кислоты об./об.)]; ацетонитрил %: 10 % - 80 %, температура колонки: 40 °С.

[790] Условия хирального анализа СФХ: хроматографическая колонка: (S,S)-Whelk-01 100 * 4,6 мМ, 3 мкм; подвижная фаза: [сверхкритический диоксид углерода-этанол (0,05% диэтиламин раствор об./об.)]; этанол %: 40%-40%, температура колонки: 35 °С.

[791] 18В-1:

[792] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ = 621,2.

[793] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,42 (d, *J* = 5,1 Гц, 1H), 7,88 (br s, 1H), 7,27 - 7,15 (m, 2H), 6,83 (dd, *J* = 10,8, 16,8 Гц, 1H), 6,70 - 6,55 (m, 2H), 6,27 (dd, *J* = 1,7, 16,9 Гц, 1H), 5,82 (br d, *J* = 9,9 Гц, 1H), 5,04 - 4,93 (m, 1H), 4,70 - 4,34 (m, 3H), 3,75 (br d, *J* = 10,8 Гц, 1H), 3,65 - 3,45 (m, 2H), 3,17 (br d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 2,75 - 2,63 (m, 1H), 2,09 - 1,99 (m, 3H), 1,81 - 1,65 (m, 3H), 1,14 (br d, *J* = 6,6 Гц, 3H), 1,11 - 1,04 (m, 3H).

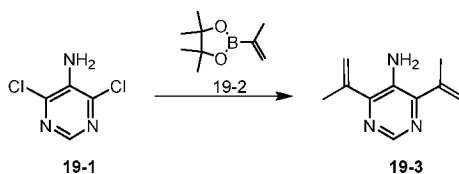
[794] 18В-2:

[795] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ = 621,2.

[796] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,42 (br d, *J* = 5,1 Гц, 1H), 7,89 (br s, 1H), 7,29 - 7,17 (m, 2H), 6,83 (br dd, *J* = 10,9, 16,6 Гц, 1H), 6,71 - 6,55 (m, 2H), 6,27 (br d, *J* = 16,8 Гц, 1H), 5,82 (br d, *J* = 9,5 Гц, 1H), 5,03 - 4,92 (m, 1H), 4,68 - 4,35 (m, 3H), 3,75 (br d, *J* = 11,2 Гц, 1H), 3,64 - 3,44 (m, 2H), 3,14 (br d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 2,65 (td, *J* = 6,4, 13,1 Гц, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,84 - 1,66 (m, 3H), 1,19 - 1,12 (m, 3H), 1,11 - 0,97 (m, 3H).

[797] Вариант осуществления 19: Получение соединения 19

[798] Стадия 1: Получение соединения 19-3

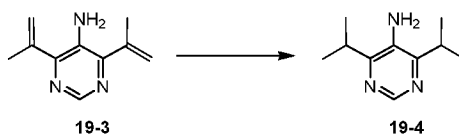


[799] При комнатной температуре (20 °С), соединение 19-1 (9,5 г, 57,93 ммоль), соединение 19-2 (29,20 г, 173,79 ммоль), 1,1-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладийдихлорид (3,39 г, 4,63 ммоль) и карбонат калия (24,02 г, 173,79 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (150 мл) и воде (30 мл), в атмосфере азота, систему перемешивали при 100 °С в течение 12 часов. Систему охлаждали до комнатной температуры, концентрировали для удаления большей части растворителя, воду (100 мл) добавляли к нему, и смесь экстрагировали этилацетатом (80 мл x 2); и органическую фазу объединяли, затем органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-50%) с получением соединения 19-3.

[800] ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) 8,39 (s, 1H), 5,57 - 5,51 (m, 2H), 5,42 (s, 2H), 4,89 (s, 2H), 2,06 (s, 6H).

[801] МС (ИЭР) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ =175,9.

[802] Стадия 2: Получение соединения 19-4

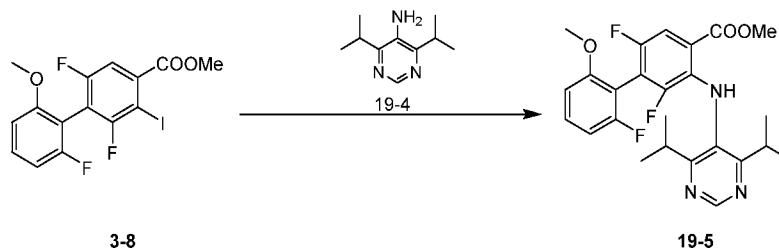


[803] Соединение 19-3 (10,37 г, 59,18 ммоль) растворяли в метаноле (50 мл), и 10% палладий на угле (1 г) добавляли к нему в атмосфере азота. По завершении добавления систему вытесняли водородом. В атмосфере водорода (15 фунтов на кв. дюйм), систему нагревали до 25 °С и перемешивали в течение 12 часов. Систему фильтровали, и фильтрат концентрировали. Остаток растворяли в дихлорметане (100 мл), промывали 2 М водным раствором хлороводорода (50 мл), pH водной фазы доводили до 9-10 добавлением гидроксида натрия, затем водную фазу экстрагировали дихлорметаном (100 мл); и органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением соединения 19-4, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[804] ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) 8,31 (s, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,25 - 3,16 (m, 2H), 1,13 (d, $J = 6,5$ Гц, 12H).

[805] МС (ИЭР) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ =180,0.

[806] Стадия 3: Получение соединения 19-5

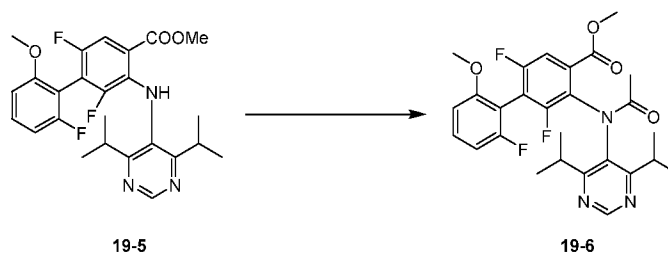


[807] При комнатной температуре (20 °С), соединение 3-8 (4,8 г, 11,37 ммоль), соединение 19-4 (2,65 г, 14,78 ммоль), трис(дибензилацетон)дипалладий (1,2 г, 1,31 ммоль), 4,5-дифенилфосфино-9,9-диметоксидантрацен (750 мг, 1,30 ммоль) и карбонат цезия (11,11 г, 34,11 ммоль) растворяли в толуоле (40 мл). В атмосфере азота, систему нагревали до 100 °С и перемешивали в течение 16 часов. Систему охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-50%) с получением соединения 19-5.

[808] ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,97 (s, 1H), 8,90 (br d, $J = 3,7$ Гц, 1H), 7,67 (br dd, $J = 2,0, 9,5$ Гц, 1H), 7,39 - 7,30 (m, 1H), 6,84 - 6,65 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,45 - 3,31 (m, 2H), 1,37 - 0,89 (m, 12H).

[809] МС (ИЭР) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ =474,4.

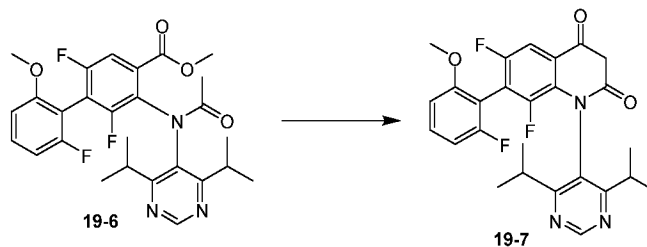
[810] Стадия 4: Получение соединения 19-6



[811] Соединение 19-5 (3,75 г, 7,92 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (40 мл), и гидрид натрия (1,90 г, 47,52 ммоль, 60% чистота) добавляли порциями при 0°C, после протекания реакции при 0°C в течение 20 мин, ацетилхлорид (3,73 г) добавляли к нему капельно. По завершении добавления в атмосфере азота, реакцию проводили при комнатной температуре (25°C) в течение 16 часов. Реакцию гасили добавлением воды (20 мл) к системе, и насыщенный водный раствор карбоната калия добавляли к нему; и смесь перемешивали при комнатной температуре (25 °C) в течение 1 часа, экстрагировали этилацетатом (100 мл x 2); органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-100%) с получением соединения 19-6.

[812] МС (ИЭР) m/z (M+ H)⁺ = 516,3.

[813] Стадия 5: Получение соединения 19-7

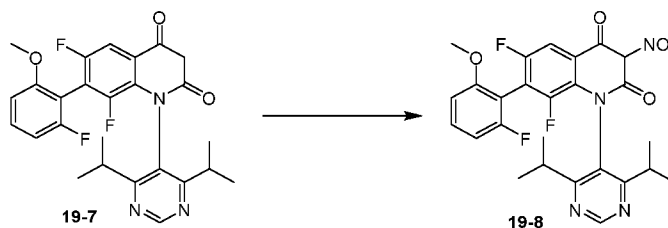


[814] При комнатной температуре (20 °C), соединение 19-6 (1 г, 1,94 ммоль) растворяли в толуоле (10 мл), и трет-бутоксид калия (1 М, 6,28 мл) добавляли к нему. По завершении добавления в атмосфере азота, реакцию проводили при комнатной температуре (25°C) в течение 0,5 часов. Реакцию гасили добавлением воды (20 мл) к системе, pH доводили до нейтрального значения 1н соляной кислотой; и смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3), органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением соединения 19-7, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[815] ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 11,25 (br s, 1H), 9,48 - 9,16 (m, 1H), 7,53 (dd, $J = 1,4, 8,5$ Гц, 1H), 7,36 (dt, $J = 6,7, 8,4$ Гц, 1H), 6,80 - 6,72 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,88 - 2,74 (m, 2H), 1,23 (dd, $J = 6,7, 10,9$ Гц, 6H), 1,14 (dd, $J = 6,7, 11,6$ Гц, 6H).

[816] МС (ИЭР) m/z (M+ H)⁺ = 484,0.

[817] Стадия 6: Получение соединения 19-8

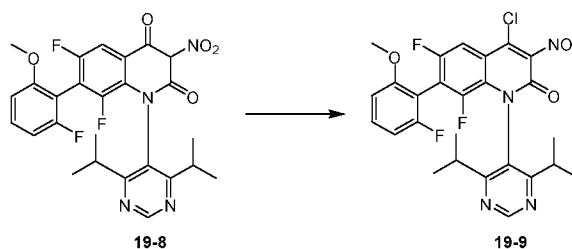


[818] Соединение 19-7 (1,3 г, 2,69 ммоль) растворяли в ледяной уксусной кислоте (15 мл), и азотную кислоту (3,11 г, 49,42 ммоль, 2,22 мл) добавляли капельно к системе при комнатной температуре (20 °С). По завершении капельного добавления систему нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 2 часов. Систему охлаждали до комнатной температуры, концентрировали для удаления большей части ледяной уксусной кислоты, и остаток вливали в ледяную воду (50 мл), осаждали, фильтровали, и осадок на фильтре промывали водой и сушили с получением соединения 19-8, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки.

[819] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,02 (s, 1H), 7,80 (br d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,51 - 7,40 (m, 1H), 6,99 - 6,85 (m, 2H), 3,73 - 3,63 (m, 3H), 3,17 (s, 1H), 2,91 - 2,75 (m, 2H), 1,33 - 0,90 (m, 12H).

[820] МС (ИЭР) *m/z* (M+ H)⁺ = 529,0.

[821] Стадия 7: Получение соединения 19-9

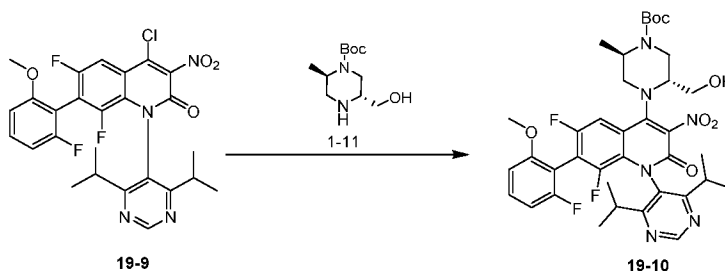


[822] Соединение 19-8 (800 мг, 1,51 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (1,17 г, 9,08 ммоль, 1,58 мл) растворяли в ацетонитриле (10 мл), и при комнатной температуре, оксихлорид фосфора (696,32 мг, 4,54 ммоль, 422,01 мкл) добавляли к нему. По завершении добавления систему нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 2 часов. Систему концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-100%) с получением соединения 19-9.

[823] ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 9,18 (s, 1H), 7,88 (br d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,48 - 7,34 (m, 1H), 6,87 - 6,68 (m, 2H), 3,82 - 3,66 (m, 3H), 2,89 - 2,61 (m, 2H), 1,39 - 1,07 (m, 12H).

[824] МС (ИЭР) *m/z* (M+ H)⁺ = 547,0.

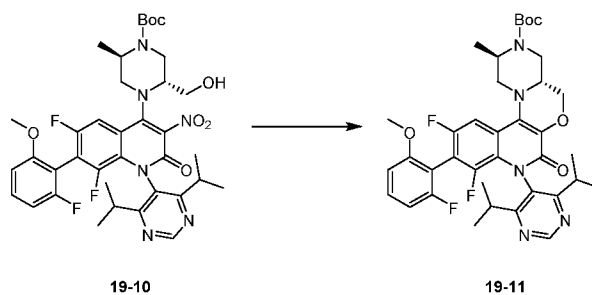
[825] Стадия 8: Получение соединения 19-10



[826] Соединение 19-9 (400 мг, 731,36 мкмоль), соединение 1-11 (252,65 мг, 1,10 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (473,56 мг, 3,66 ммоль, 638,22 мкл) растворяли в ацетонитриле (10 мл). В атмосфере азота, систему нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 1 часа. Систему концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-100%) с получением соединения 19-10.

[827] МС (ИЭР) *m/z* (M+ H)⁺ = 741,1.

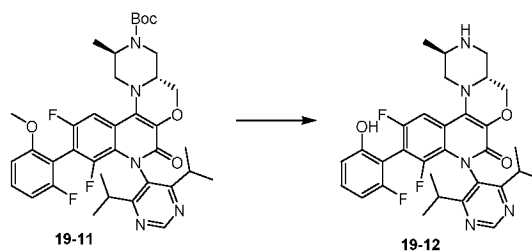
[828] Стадия 9: Получение соединения 19-11



[829] Соединение 19-10 (270 мг, 364,49 мкмоль) и 4 Å молекулярные сита (1 г) растворяли в N-метилпирролидоне (8 мл), и тетрагидрофурановый раствор литийбис(триметилсилил)амида (1 М, 1,09 мл) добавляли к нему при комнатной температуре. По завершении добавления в атмосфере азота, систему нагревали до 130 °С и перемешивали в течение 16 часов. Систему охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (20 мл), и затем экстрагировали этилацетатом (20 мл x 2); органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-100%) с получением соединения 19-11.

[830] МС (ИЭР) m/z (M+ H)⁺=694,1.

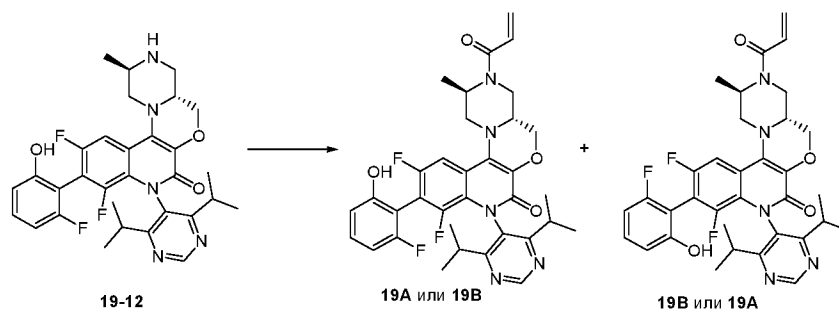
[831] Стадия 10: Получение соединения 19-12



[832] Соединение 19-11 (60 мг, 86,49 мкмоль) растворяли в безводном дихлорметане (2 мл), и трибромид бора (108,33 мг, 432,43 мкмоль, 41,67 мкл) добавляли к нему при 0°C. По завершении добавления в атмосфере азота, систему нагревали до комнатной температуры (25 °С) и перемешивали в течение 2 часов. Метанол (5 мл) добавляли к системе и перемешивали в течение 10 мин. Систему концентрировали и лиофилизировали с получением соединения 19-12 (гидробромид), которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[833] МС (ИЭР) m/z (M+ H)⁺=580,1.

[834] Стадия 11: Получение соединений 19А и 19В



[835] Соединение 19-12 (70 мг, 120,77 мкмоль, гидробромид) растворяли в тетрагидрофуране (2 мл) и насыщенном водном растворе бикарбоната натрия (6,05 г, 71,99 ммоль, 2,80 мл), и акриловый ангидрид (15,23 мг, 120,77 мкмоль) добавляли к нему при комнатной температуре (25°C). По завершении добавления

систему перемешивали при комнатной температуре (25 °С) в течение 30 мин. Метанол (2 мл) и насыщенный водный раствор карбоната калия (2 мл) добавляли к системе, и смесь перемешивали при комнатной температуре (25 °С) в течение 1 часа. Систему разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 2), органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (метанол/дихлорметан (об./об.) = 0-10%) и препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: хроматографическая колонка: Phenomenex Gemini-NX 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% раствор аммиака)-ацетонитрил]; ацетонитрил %: 42%-72% 7 мин) с получением соединений 19А и 19В.

[836] Соединение 19А:

[837] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 9,06 (s, 1H), 7,55 (br d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,29 - 7,15 (m, 1H), 6,82 (dd, *J* = 10,4, 16,8 Гц, 1H), 6,72 - 6,58 (m, 2H), 6,27 (dd, *J* = 2,0, 16,8 Гц, 1H), 5,81 (br d, *J* = 11,7 Гц, 1H), 4,64 - 4,09 (m, 4H), 3,83 - 3,41 (m, 3H), 3,12 (br s, 1H), 2,81 - 2,63 (m, 2H), 1,84 - 1,63 (m, 3H), 1,18 - 1,06 (m, 12H).

[838] МС (ИЭР) *m/z* (M+ H)⁺ = 634,3.

[839] ВЭЖХ 91% чистота; время удерживания 3,84 мин.

[840] Условия разделения: хроматографическая колонка Xbridge Shield RP-18, 5 мкм, 2,1*50 мм; температура колонки: 50°C; подвижная фаза: вода (0,2 мл/л раствор аммиака)-ацетонитрил; ацетонитрил: 10%-80% 6 мин, 80% 2 мин; скорость потока: 0,8 мл/мин.

[841] Соединение 19В:

[842] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 9,07 (s, 1H), 7,56 (br d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,30 - 7,16 (m, 1H), 6,82 (br dd, *J* = 10,6, 17,0 Гц, 1H), 6,72 - 6,59 (m, 2H), 6,27 (dd, *J* = 1,8, 16,5 Гц, 1H), 5,82 (br d, *J* = 10,1 Гц, 1H), 4,67 - 4,09 (m, 4H), 3,82 - 3,42 (m, 3H), 3,13 (br s, 1H), 2,82 - 2,63 (m, 2H), 1,82 - 1,62 (m, 3H), 1,17 - 1,04 (m, 12H).

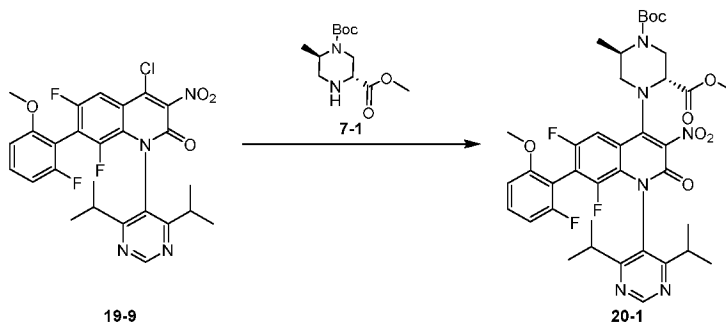
[843] МС (ИЭР) *m/z* (M+ H)⁺ = 634,3.

[844] ВЭЖХ 91% чистота; время удерживания 3,88 мин.

[845] Условия разделения: хроматографическая колонка Xbridge Shield RP-18, 5 мкм, 2,1*50 мм; температура колонки: 50°C; подвижная фаза: вода (0,2 мл/л раствор аммиака)-ацетонитрил; ацетонитрил: 10%-80% 6 мин, 80% 2 мин; скорость потока: 0,8 мл/мин.

[846] Вариант осуществления 20: Получение соединения 20

[847] Стадия 1: Получение соединения 20-1

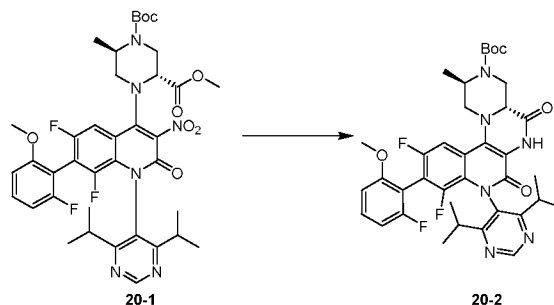


[848] Соединение 19-9 (390 мг, 713,08 мкмоль), соединение 7-1 (276,30 мг, 1,07 ммоль) и *N,N*-дизопропилэтиламин (461,72 мг, 3,57 ммоль, 622,27 мкл) растворяли в ацетонитриле (10 мл). В атмосфере

азота, систему нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 12 часов. Систему концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-100%) с получением соединения 20-1.

[849] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=769,1.

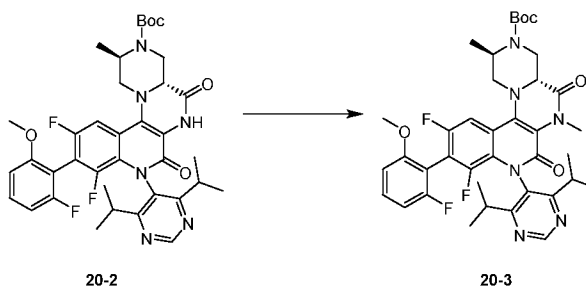
[850] Стадия 2: Получение соединения 20-2



[851] Соединение 20-1 (400 мг, 520,31 мкмоль) и порошок железа (116,52 мг, 2,09 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (7 мл), в атмосфере азота, систему нагревали до 80°С и перемешивали в течение 45 мин. Систему концентрировали, разбавляли дихлорметаном (20 мл), фильтровали, фильтрат промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением соединения 20-2, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[852] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=707,2.

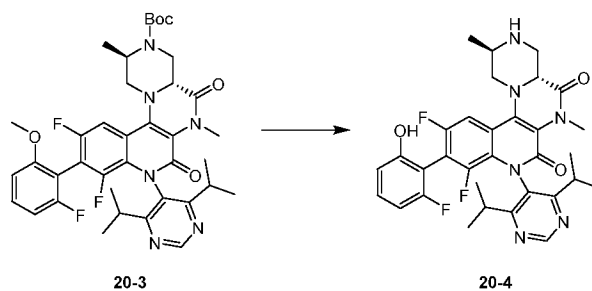
[853] Стадия 3: Получение соединения 20-3



[854] Соединение 20-2 (100 мг, 141,49 мкмоль) и карбонат калия (52,99 мг, 383,44 мкмоль) растворяли в ацетоне (2 мл), и метилиодид (271,12 мг, 1,91 ммоль, 118,91 мкл) добавляли при комнатной температуре (25°С). По завершении добавления в атмосфере азота, систему нагревали до 40 °С и перемешивали в течение 16 часов. Систему концентрировали, дихлорметан (10 мл) и воду (10 мл) добавляли для разделения и экстракции, органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением соединения 20-3, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[855] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=721,3.

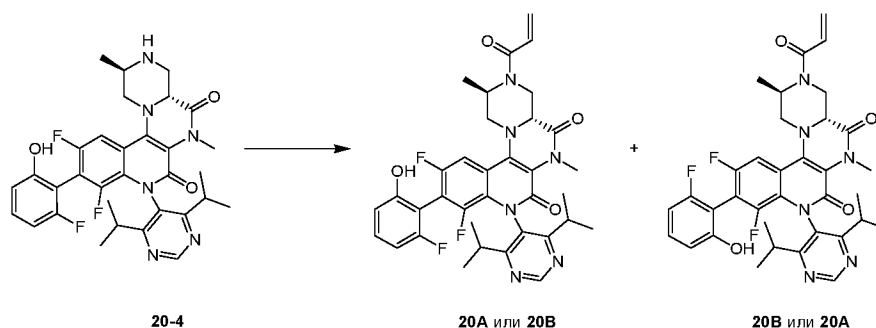
[856] Стадия 4: Получение соединения 20-4



[857] Соединение 20-3 (100 мг, 138,74 мкмоль) растворяли в дихлорметане (2 мл), и трибромид бора (1 М, 1 мл) добавляли к нему, и реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили метанолом (10 мл), перемешивали в течение 10 мин, и концентрировали в условиях пониженного давления с получением соединения 20-4 (гидробромид), которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[858] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=607,1.

[859] Стадия 5: Получение соединения 20



[860] Соединение 20-4 (100 мг, 164,84 мкмоль, гидробромид) растворяли в тетрагидрофуране (2 мл) и насыщенном водном растворе бикарбоната натрия (13,85 мг, 164,84 мкмоль, 6,41 мкл), и акриловый ангидрид (20,79 мг, 164,84 мкмоль) добавляли к нему при комнатной температуре (25°C). По завершении добавления систему перемешивали при комнатной температуре (25 °С) в течение 30 мин. Метанол (2 мл) и насыщенный водный раствор карбоната калия (2 мл) добавляли к системе, и смесь перемешивали при комнатной температуре (25 °С) в течение 1 часа. Систему разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 2), органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: хроматографическая колонка: Phenomenex Gemini-NX 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ водный раствор бикарбоната аммония)-ацетонитрил]; ацетонитрил %: 50%-80% 9 мин) с получением соединений 20А и 20В.

[861] Соединение 20А:

[862] ¹Н ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 9,08 (s, 1H), 7,68 (br d, *J* = 9,1 Гц, 1H), 7,29 - 7,20 (m, 1H), 7,12 (dd, *J* = 11,0, 16,8 Гц, 1H), 6,71 - 6,57 (m, 2H), 6,32 - 6,17 (m, 1H), 5,86 - 5,74 (m, 1H), 4,79 - 4,42 (m, 3H), 4,02 - 3,86 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,04 - 2,85 (m, 2H), 2,68 - 2,52 (m, 1H), 1,74 - 1,62 (m, 3H), 1,21 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H), 1,17 - 1,07 (m, 9H).

[863] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=661,1.

[864] ВЭЖХ 95% чистота; время удерживания 10,49 мин.

[865] Условия разделения: хроматографическая колонка WELCH Ultimate LP-C18 150*4,6 мм, 5 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: вода (0,0688% раствор трифторуксусной кислоты)-

ацетонитрил (0,0625% раствор трифторуксусной кислоты); ацетонитрил: 10%-80% 10 мин, 80% 5 мин; скорость потока: 1,5 мл/мин.

[866] Соединение 20В:

[867] ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 9,08 (s, 1H), 7,68 (br d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,29 - 7,20 (m, 1H), 7,12 (dd, $J = 10,7, 16,9$ Гц, 1H), 6,72 - 6,59 (m, 2H), 6,32 - 6,17 (m, 1H), 5,87 - 5,74 (m, 1H), 4,86 - 4,44 (m, 2H), 4,04 - 3,86 (m, 2H), 3,52 - 3,34 (m, 4H), 3,05 - 2,85 (m, 2H), 2,67 - 2,54 (m, 1H), 1,76 - 1,63 (m, 3H), 1,23 - 1,03 (m, 12H).

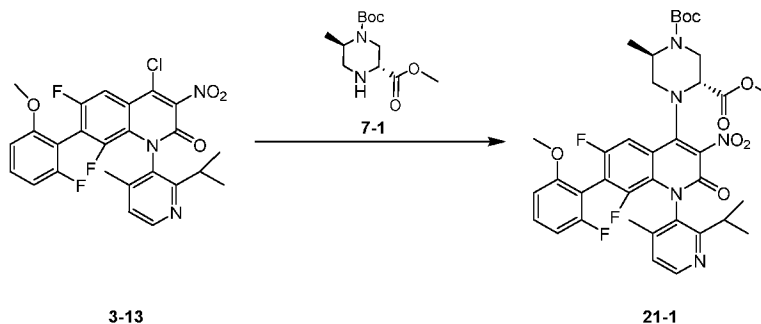
[868] МС (ИЭР) m/z ($M+H$) $^+ = 661,1$.

[869] ВЭЖХ 94% чистота; время удерживания 10,82 мин.

[870] Условия разделения: хроматографическая колонка WELCH Ultimate LP-C18 150*4,6 мм, 5 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: вода (0,0688% раствор трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил (0,0625% раствор трифторуксусной кислоты); ацетонитрил: 10%-80% 10 мин, 80% 5 мин; скорость потока: 1,5 мл/мин.

[871] Вариант осуществления 21: Получение соединения 21

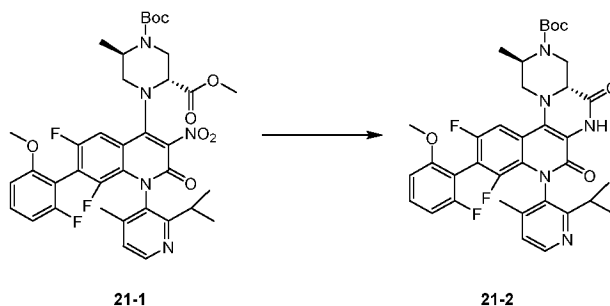
[872] Стадия 1: Получение соединения 21-1



[873] Соединение 3-13 (500 мг, 965,47 мкмоль), соединение 7-1 (374,09 мг, 1,45 ммоль) и *N,N*-дизопропилэтиламин (625,15 мг, 4,84 ммоль, 842,52 мкл) растворяли в ацетонитриле (10 мл). В атмосфере азота, систему нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 12 часов. Систему концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-100%) с получением соединения 21-1.

[874] МС (ИЭР) m/z ($M+H$) $^+ = 740,2$.

[875] Стадия 2: Получение соединения 21-2

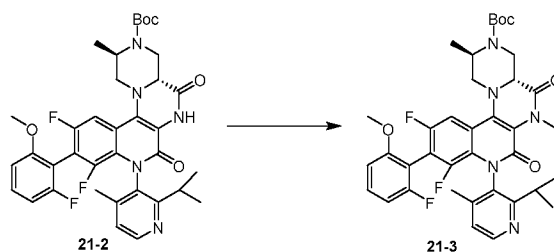


[876] Соединение 21-1 (500 мг, 675,92 мкмоль) и порошок железа (151,36 мг, 2,71 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (8 мл), в атмосфере азота, систему нагревали до 80°С и перемешивали в течение 45 мин. Систему концентрировали, разбавляли дихлорметаном (20 мл), фильтровали, фильтрат промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, сушили над безводным сульфатом натрия,

фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением соединения 21-2, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[877] МС (ИЭР) m/z (M+ H)⁺ =678,1.

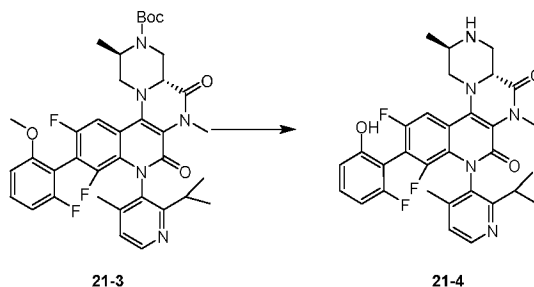
[878] Стадия 3: Получение соединения 21-3



[879] Соединение 21-2 (120 мг, 177,07 мкмоль) и карбонат калия (66,31 мг, 479,77 мкмоль) растворяли в ацетоне (2 мл), и метилиодид (339,29 мг, 2,39 ммоль, 148,81 мкл) добавляли при комнатной температуре (25°C). По завершении добавления в атмосфере азота, систему нагревали до 40 °С и перемешивали в течение 16 часов. Систему концентрировали, дихлорметан (10 мл) и воду (10 мл) добавляли для разделения и экстракции, органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением соединения 21-3, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[880] МС (ИЭР) m/z (M+ H)⁺ =692,2.

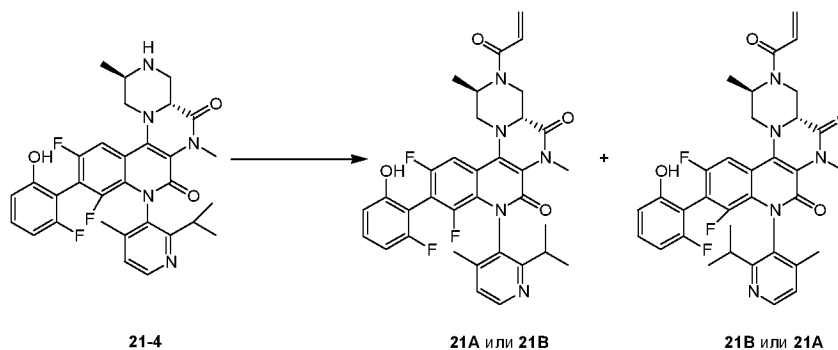
[881] Стадия 4: Получение соединения 21-4



[882] Соединение 21-3 (100 мг, 144,56 мкмоль) растворяли в дихлорметане (2 мл) и трибромид бора (181,08 мг, 722,82 мкмоль, 69,65 мкл) добавляли к нему, и реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили метанолом (10 мл), перемешивали в течение 10 мин, и концентрировали в условиях пониженного давления с получением соединения 21-4 (гидробромид), которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[883] МС (ИЭР) m/z (M+ H)⁺ =578,1.

[884] Стадия 5: Получение соединений 21А и 21В



[885] Соединение 21-4 (100 мг, 151,86 мкмоль, гидробромид) растворяли в тетрагидрофуране (2 мл) и насыщенном водном растворе бикарбоната натрия (4,62 г, 55,01 ммоль, 2,14 мл), и акриловый ангидрид (19,15 мг, 151,86 мкмоль) добавляли к нему при комнатной температуре (25°C). По завершении добавления систему перемешивали при комнатной температуре (25 °C) в течение 30 мин. Метанол (2 мл) и насыщенный водный раствор карбоната калия (2 мл) добавляли к системе, и смесь перемешивали при комнатной температуре (25 °C) в течение 1 часа. Систему разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 2), органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: хроматографическая колонка: Phenomenex Gemini-NX 80*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM раствор бикарбоната аммония)-ацетонитрил]; ацетонитрил %: 38%-68% 9 мин) с получением соединений 21А и 21В.

[886] Соединение 21А:

[887] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,45 (d, *J* = 4,9 Гц, 1H), 7,68 (br d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,31 - 7,20 (m, 2H), 7,12 (dd, *J* = 10,7, 16,9 Гц, 1H), 6,72 - 6,60 (m, 2H), 6,30 - 6,21 (m, 1H), 5,84 - 5,74 (m, 1H), 4,96 - 4,92 (m, 1H), 4,75 (br d, *J* = 13,0 Гц, 1H), 4,67 - 4,48 (m, 1H), 3,91 (br d, *J* = 12,1 Гц, 2H), 3,44 (d, *J* = 3,7 Гц, 3H), 3,03 - 2,47 (m, 2H), 2,29 - 1,90 (m, 3H), 1,75 - 1,62 (m, 3H), 1,26 - 1,06 (m, 6H).

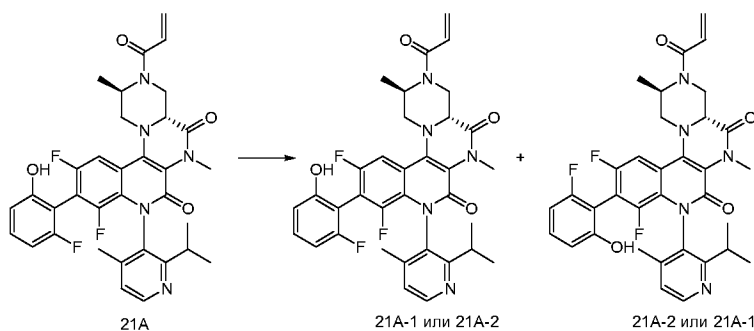
[888] МС (ИЭР) *m/z* (M+ H)⁺ = 632,2.

[889] Соединение 21В:

[890] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,45 (d, *J* = 4,9 Гц, 1H), 7,67 (br d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,30 - 7,20 (m, 2H), 7,12 (dd, *J* = 10,8, 17,0 Гц, 1H), 6,72 - 6,59 (m, 2H), 6,31 - 6,20 (m, 1H), 5,85 - 5,75 (m, 1H), 4,96 - 4,92 (m, 1H), 4,75 (br d, *J* = 13,0 Гц, 1H), 4,66 - 4,44 (m, 1H), 3,91 (br d, *J* = 11,9 Гц, 2H), 3,44 (d, *J* = 4,0 Гц, 3H), 3,03 - 2,49 (m, 2H), 2,24 - 1,94 (m, 3H), 1,75 - 1,63 (m, 3H), 1,23 - 1,01 (m, 6H).

[891] МС (ИЭР) *m/z* (M+ H)⁺ = 632,3.

[892] Стадия 6: Разделение изомеров соединения 21А



[893] Диастереомерное соединение 21А очищали методом СФХ (условия разделения: хроматографическая колонка: Phenomenex-Cellulose-2 (250 мм*30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% аммиака в метаноле]; метанол %: 40%-40%). После концентрирования соединение 21А-1 и соединение 21А-2 получали.

[894] Соединение 21А-1:

[895] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,45 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 7,71 - 7,63 (m, 1H), 7,31 - 7,19 (m, 2H), 7,12 (dd, *J* = 10,7, 16,9 Гц, 1H), 6,72 - 6,57 (m, 2H), 6,31 - 6,18 (m, 1H), 5,86 - 5,74 (m, 1H), 4,98 - 4,92 (m, 1H), 4,80 - 4,45 (m, 2H), 4,02 - 3,86 (m, 2H), 3,53 - 3,41 (m, 3H), 3,03 - 2,85 (m, 1H), 2,64 - 2,48 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,74 - 1,65 (m, 3H), 1,10 (dd, *J* = 6,8, 12,3 Гц, 6H).

[896] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ = 632,2.

[897] ВЭЖХ 92% чистота; время удерживания 8,18 мин.

[898] Условия разделения: хроматографическая колонка WELCH Ultimate LP-C18 150*4,6 мм 5 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: вода (0,0688% раствор трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил (0,0625% раствор трифторуксусной кислоты); ацетонитрил: 10%-80% 10 мин, 80% 5 мин; скорость потока: 1,5 мл/мин

[899] СФХ 90% э.и. Время удерживания 4,707 мин.

[900] Условия разделения: хроматографическая колонка: Cellulose 2 100*4,6 мм I.D., 3 мкм; температура колонки: 35 °С; подвижная фаза: CO₂-метанол (0,05% DEA); метанол: 5%-40% 4 мин, 40% 2,5 мин, 5% 1,5 мин; скорость потока: 2,8 мл/мин.

[901] Соединение 21A-2:

[902] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,44 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 7,68 (br d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 7,29 - 7,19 (m, 2H), 7,12 (dd, *J* = 10,7, 17,0 Гц, 1H), 6,72 - 6,60 (m, 2H), 6,31 - 6,19 (m, 1H), 5,87 - 5,75 (m, 1H), 4,99 - 4,94 (m, 1H), 4,80 - 4,30 (m, 2H), 4,01 - 3,84 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,04 - 2,88 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,72 - 1,65 (m, 3H), 1,23 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H), 1,14 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H).

[903] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ = 632,2.

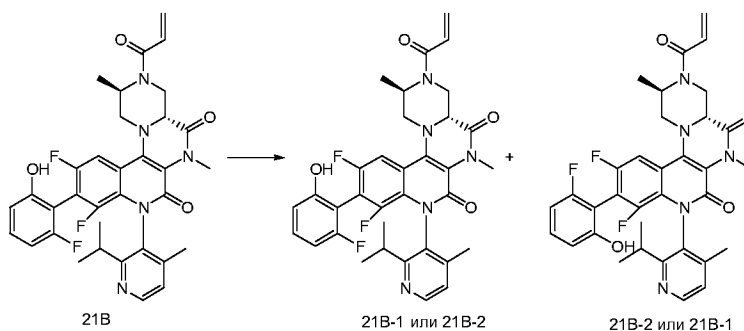
[904] ВЭЖХ 98% чистота; время удерживания 8,17 мин.

[905] Условия разделения: хроматографическая колонка WELCH Ultimate LP-C18 150*4,6 мм 5 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: вода (0,0688% раствор трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил (0,0625% раствор трифторуксусной кислоты); ацетонитрил: 10%-80% 10 мин, 80% 5 мин; скорость потока: 1,5 мл/мин

[906] СФХ 100% э.и. Время удерживания 5,145 мин.

[907] Условия разделения: хроматографическая колонка: Cellulose 2 100*4,6 мм I.D., 3 мкм; температура колонки: 35 °С; подвижная фаза: CO₂-метанол (0,05% DEA); метанол: 5%-40% 4 мин, 40% 2,5 мин, 5% 1,5 мин; скорость потока: 2,8 мл/мин.

[908] Стадия 7: Разделение изомеров соединения 21В



[909] Диастереомерное соединение 21В очищали методом СФХ (условия разделения: хроматографическая колонка: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 мм*30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% аммиака в этаноле]; этанол %: 35%-35%). После концентрирования соединение 21В-1 и соединение 21В-2 получали.

[910] Соединение 21В-1:

[911] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,44 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 7,73 - 7,59 (m, 1H), 7,29 - 7,19 (m, 2H), 7,12 (dd, *J* = 10,7, 16,8 Гц, 1H), 6,72 - 6,56 (m, 2H), 6,32 - 6,17 (m, 1H), 5,87 - 5,73 (m, 1H), 4,98 - 4,93 (m,

1H), 4,80 - 4,38 (m, 2H), 4,00 - 3,85 (m, 2H), 3,52 - 3,40 (m, 3H), 3,03 - 2,87 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,75 - 1,63 (m, 3H), 1,19 (dd, $J = 6,7, 20,0$ Гц, 6H).

[912] МС (ИЭР) m/z (M+ H)⁺ = 632,1.

[913] ВЭЖХ 99% чистота; время удерживания 8,38 мин.

[914] Условия разделения: хроматографическая колонка WELCH Ultimate LP-C18 150*4,6 мм 5 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: вода (0,0688% раствор трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил (0,0625% раствор трифторуксусной кислоты); ацетонитрил: 10%-80% 10 мин, 80% 5 мин; скорость потока: 1,5 мл/мин

[915] СФХ 100% э.и. Время удерживания 4,041 мин.

[916] условия разделения: хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3 150×4,6 мм I.D., 3 мкм; температура колонки: 35 °С; подвижная фаза: CO₂-этанол (0,05% DEA); этанол: 5%-40% 5 мин, 40% 2,5 мин, 5% 2,5 мин; скорость потока: 2,5 мл/мин.

[917] Соединение 21В-2:

[918] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,45 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,71 - 7,63 (m, 1H), 7,31 - 7,20 (m, 2H), 7,12 (dd, $J = 10,7, 16,9$ Гц, 1H), 6,73 - 6,59 (m, 2H), 6,30 - 6,19 (m, 1H), 5,86 - 5,72 (m, 1H), 4,98 - 4,92 (m, 1H), 4,80 - 4,36 (m, 2H), 4,02 - 3,85 (m, 2H), 3,54 - 3,41 (m, 3H), 3,02 - 2,85 (m, 1H), 2,54 (td, $J = 6,6, 13,4$ Гц, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,75 - 1,64 (m, 3H), 1,16 - 1,00 (m, 6H).

[919] МС (ИЭР) m/z (M+ H)⁺ = 632,1.

[920] ВЭЖХ 99% чистота; время удерживания 8,30 мин.

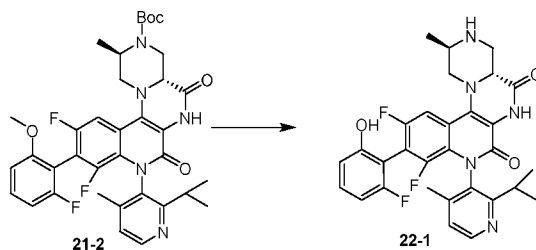
[921] Условия разделения: хроматографическая колонка WELCH Ultimate LP-C18 150*4,6 мм 5 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: вода (0,0688% раствор трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил (0,0625% раствор трифторуксусной кислоты); ацетонитрил: 10%-80% 10 мин, 80% 5 мин; скорость потока: 1,5 мл/мин

[922] СФХ 100% э.и. Время удерживания 4,707 мин

[923] условия разделения: хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3 150×4,6 мм I.D., 3 мкм; температура колонки: 35 °С; подвижная фаза: CO₂-этанол (0,05% DEA); этанол: 5%-40% 5 мин, 40% 2,5 мин, 5% 2,5 мин; скорость потока: 2,5 мл/мин.

[924] Вариант осуществления 22: Получение соединения 22

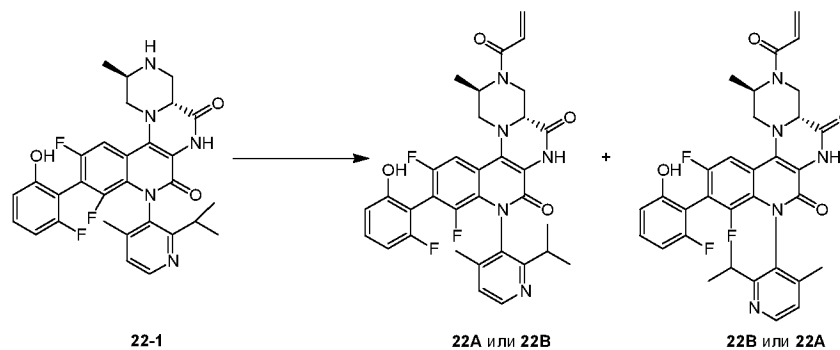
[925] Стадия 1: Получение соединения 22-1



[926] Соединение 21-2 (80 мг, 118,04 мкмоль) растворяли в дихлорметане (2 мл) и трибромид бора (147,86 мг, 590,22 мкмоль, 56,87 мкл) добавляли к нему, и реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили метанолом (10 мл), перемешивали в течение 10 мин, и концентрировали в условиях пониженного давления с получением соединения 22-1 (гидробромид), которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[927] МС (ИЭР) m/z (M+ H)⁺ = 564,1.

[928] Стадия 2: Получение соединений 22А и 22В



[929] Соединение 22-1 (80 мг, 124,13 мкмоль, гидробромид) растворяли в тетрагидрофуране (2 мл) и насыщенном водном растворе бикарбоната натрия (3,78 г, 44,97 ммоль, 1,75 мл), и акриловый ангидрид (15,65 мг, 124,13 мкмоль) добавляли к нему при комнатной температуре (25°C). По завершении добавления систему перемешивали при комнатной температуре (25 °C) в течение 30 мин. Метанол (2 мл) и насыщенный водный раствор карбоната калия (2 мл) добавляли к системе, и смесь перемешивали при комнатной температуре (25 °C) в течение 1 часа. Систему разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 2), органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: хроматографическая колонка: Phenomenex Gemini-NX 80*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM раствор бикарбоната аммония)-ацетонитрил]; ацетонитрил %: 37%-67% 9 мин) с получением соединений 22А и 22В.

[930] Соединение 22А:

[931] ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,44 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,63 (br d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,32 - 7,17 (m, 2H), 7,09 (br dd, $J = 10,7, 17,1$ Гц, 1H), 6,74 - 6,57 (m, 2H), 6,29 - 6,18 (m, 1H), 5,84 - 5,75 (m, 1H), 4,82 - 4,46 (m, 3H), 4,13 - 3,72 (m, 2H), 3,17 - 2,97 (m, 1H), 2,80 - 2,67 (m, 1H), 2,09 - 2,02 (m, 3H), 1,76 - 1,58 (m, 3H), 1,20 - 1,05 (m, 6H).

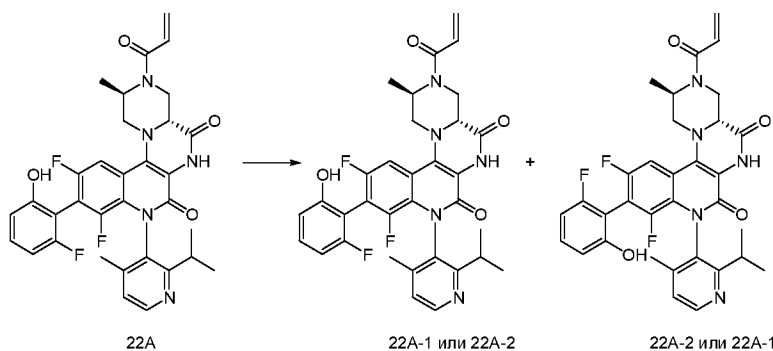
[932] МС (ИЭР) m/z ($M + H$) $^+ = 618,2$.

[933] Соединение 22В:

[934] ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,44 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,63 (br d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,31 - 7,21 (m, 2H), 7,10 (dd, $J = 10,8, 16,8$ Гц, 1H), 6,73 - 6,59 (m, 2H), 6,31 - 6,18 (m, 1H), 5,88 - 5,72 (m, 1H), 5,01 - 4,93 (m, 1H), 4,80 (br d, $J = 13,9$ Гц, 1H), 4,71 - 4,39 (m, 1H), 4,11 - 3,77 (m, 2H), 3,03 (br t, $J = 9,0$ Гц, 1H), 2,73 (td, $J = 6,9, 10,1$ Гц, 1H), 2,07 (d, $J = 13,0$ Гц, 3H), 1,74 - 1,60 (m, 3H), 1,19 - 1,05 (m, 6H).

[935] МС (ИЭР) m/z ($M + H$) $^+ = 618,2$ и 618,1.

[936] Стадия 3: Разделение изомеров соединения 22А



[937] Диастереомерное соединение 21А очищали методом СФХ (условия разделения: хроматографическая колонка: DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 мм*30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [Неи-этанол]; этанол %: 50%-50%). После концентрирования соединения 22А-1 и соединения 22А-2 получали.

[938] Соединение 22А-1:

[939] ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,44 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,63 (br d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,30 - 7,20 (m, 2H), 7,09 (dd, $J = 10,8, 17,0$ Гц, 1H), 6,73 - 6,60 (m, 2H), 6,31 - 6,18 (m, 1H), 5,87 - 5,72 (m, 1H), 4,93 (br s, 1H), 4,83 - 4,75 (m, 1H), 4,66 - 4,46 (m, 1H), 4,08 - 3,83 (m, 2H), 3,17 - 3,00 (m, 1H), 2,83 - 2,68 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,74 - 1,63 (m, 3H), 1,18 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1,09 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H).

[940] МС (ИЭР) m/z ($M + H$) $^+ = 618,1$.

[941] ВЭЖХ 100% чистота; время удерживания 7,85 мин.

[942] Условия разделения: хроматографическая колонка WELCH Ultimate LP-C18 150*4,6 мм 5 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: вода (0,0688% раствор трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил (0,0625% раствор трифторуксусной кислоты); ацетонитрил: 10%-80% 10 мин, 80% 5 мин; скорость потока: 1,5 мл/мин.

[943] СФХ 100% э.и. Время удерживания 4,917 мин.

[944] условия разделения: хроматографическая колонка: Chiralcel OD-3 100*4,6 мм I.D., 3 мкм; температура колонки: 35 °С; подвижная фаза: CO₂-этанол (0,05% DEA); этанол: 5%-40% 4 мин, 40% 2,5 мин, 5% 1,5 мин; скорость потока: 2,8 мл/мин.

[945] Соединение 22А-2:

[946] ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,44 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,73 - 7,57 (m, 1H), 7,33 - 7,19 (m, 2H), 7,10 (dd, $J = 10,7, 17,1$ Гц, 1H), 6,71 - 6,57 (m, 2H), 6,32 - 6,17 (m, 1H), 5,88 - 5,73 (m, 1H), 4,99 (br s, 1H), 4,83 - 4,50 (m, 2H), 4,10 - 3,84 (m, 2H), 3,14 - 2,98 (m, 1H), 2,78 - 2,67 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,76 - 1,63 (m, 3H), 1,14 (dd, $J = 6,8, 9,9$ Гц, 6H).

[947] МС (ИЭР) m/z ($M + H$) $^+ = 618,1$.

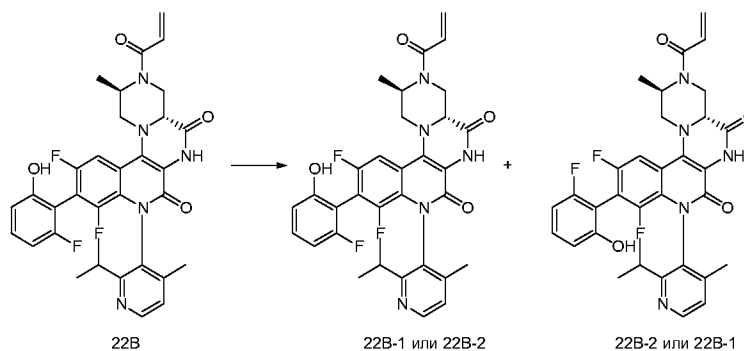
[948] ВЭЖХ 99,3% чистота; время удерживания 7,91 мин.

[949] Условия разделения: хроматографическая колонка WELCH Ultimate LP-C18 150*4,6 мм 5 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: вода (0,0688% раствор трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил (0,0625% раствор трифторуксусной кислоты); ацетонитрил: 10%-80% 10 мин, 80% 5 мин; скорость потока: 1,5 мл/мин

[950] СФХ 98,5% э.и. Время удерживания 5,310 мин.

[951] условия разделения: хроматографическая колонка: Chiralcel OD-3 100*4,6 мм I.D., 3 мкм; температура колонки: 35 °С; подвижная фаза: CO₂-этанол (0,05% DEA); этанол: 5%-40% 4 мин, 40% 2,5 мин, 5% 1,5 мин; скорость потока: 2,8 мл/мин.

[952] Стадия 4: Разделение изомеров соединения 22В



[953] Диастереомерное соединение 21А очищали методом СФХ (условия разделения: хроматографическая колонка: DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 мм*30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [Неу-метанол]; метанол %: 40%-40%). После концентрирования соединение 22В-1 и соединение 22В-2 получали.

[954] Соединение 22В-1:

[955] ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,44 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,63 (br d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,28 - 7,18 (m, 2H), 7,09 (dd, $J = 10,7, 17,1$ Гц, 1H), 6,70 - 6,61 (m, 2H), 6,29 - 6,17 (m, 1H), 5,83 - 5,74 (m, 1H), 4,97 - 4,92 (m, 1H), 4,78 (br s, 1H), 4,64 - 4,48 (m, 1H), 4,06 - 3,85 (m, 2H), 3,14 - 2,98 (m, 1H), 2,81 - 2,64 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,74 - 1,65 (m, 3H), 1,15 (dd, $J = 6,8, 18,3$ Гц, 6H).

[956] МС (ИЭР) m/z ($M + H$) $^+ = 618,1$.

[957] ВЭЖХ 93,6% чистота; время удерживания 8,14 мин.

[958] Условия разделения: хроматографическая колонка WELCH Ultimate LP-C18 150*4,6 мм 5 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: вода (0,0688% раствор трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил (0,0625% раствор трифторуксусной кислоты); ацетонитрил: 10%-80% 10 мин, 80% 5 мин; скорость потока: 1,5 мл/мин.

[959] СФХ 100% э.и. Время удерживания 3,589 мин.

[960] условия разделения: хроматографическая колонка: Chiralcel OD-3 100*4,6 мм I.D., 3 мкм; температура колонки: 35 °С; подвижная фаза: CO₂-метанол (0,05% DEA); метанол: 40%-40%; скорость потока: 2,8 мл/мин.

[961] Соединение 22В-2:

[962] ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,44 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,63 (br d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,28 - 7,19 (m, 2H), 7,09 (dd, $J = 10,7, 17,1$ Гц, 1H), 6,72 - 6,58 (m, 2H), 6,29 - 6,18 (m, 1H), 5,83 - 5,73 (m, 1H), 4,99 - 4,91 (m, 1H), 4,78 (br s, 1H), 4,67 - 4,42 (m, 1H), 4,09 - 3,86 (m, 2H), 3,14 - 2,97 (m, 1H), 2,80 - 2,62 (m, 1H), 2,19 - 2,05 (m, 3H), 1,75 - 1,64 (m, 3H), 1,16 (br d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1,08 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H).

[963] МС (ИЭР) m/z ($M + H$) $^+ = 618,1$.

[964] ВЭЖХ 99,3% чистота; время удерживания 8,12 мин.

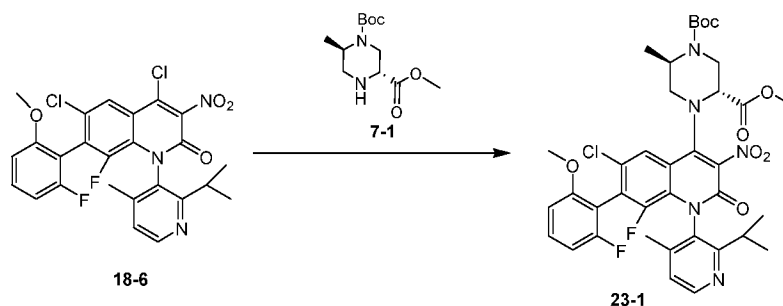
[965] Условия разделения: хроматографическая колонка WELCH Ultimate LP-C18 150*4,6 мм 5 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: вода (0,0688% раствор трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил (0,0625% раствор трифторуксусной кислоты); ацетонитрил: 10%-80% 10 мин, 80% 5 мин; скорость потока: 1,5 мл/мин

[966] СФХ 97,8% э.и. Время удерживания 4,079 мин.

[967] условия разделения: хроматографическая колонка: Chiralcel OD-3 100*4,6 мм I.D., 3 мкм; температура колонки: 35 °С; подвижная фаза: CO₂-метанол (0,05% DEA); метанол: 40%-40%; скорость потока: 2,8 мл/мин.

[968] Вариант осуществления 23: Получение соединения 23

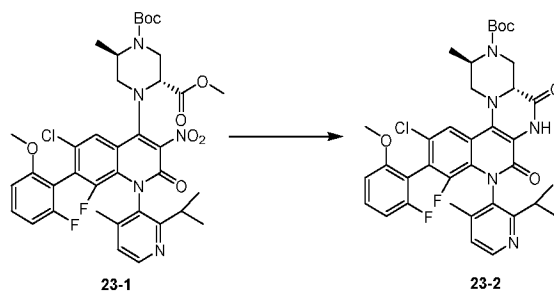
[969] Стадия 1: Получение соединения 23-1



[970] В атмосфере азота, соединение 18-6 (450 мг, 842,16 мкмоль) растворяли в ацетонитриле (8 мл), диизопропилэтиламин (545,29 мг, 4,22 ммоль, 734,90 мкл) и соединение JMKX-1805-Inter 5A (326,31 мг, 1,26 ммоль) добавляли к нему последовательно, и реакционную смесь нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 1/0-0/1) с получением соединения 23-1.

[971] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=756,2.

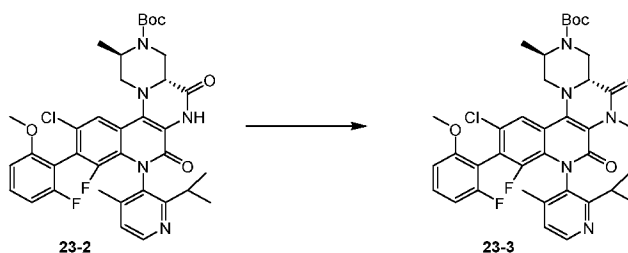
[972] Стадия 2: Получение соединения 23-2



[973] Соединение 23-1 (200 мг, 264,48 мкмоль) и порошок железа (59,23 мг, 1,06 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (5 мл), в атмосфере азота, систему нагревали до 80°С и перемешивали в течение 45 мин. Систему концентрировали, разбавляли дихлорметаном (20 мл), фильтровали, фильтрат промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением соединения 23-2, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[974] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=694,1.

[975] Стадия 3: Получение соединения 23-3

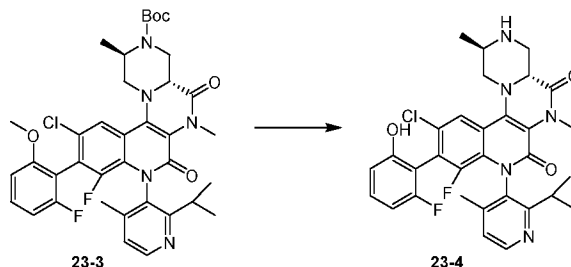


[976] Соединение 23-2 (150 мг, 216,09 мкмоль) и карбонат калия (80,94 мг, 585,60 мкмоль) растворяли в ацетоне (2 мл), и метилиодид (414,06 мг, 2,92 ммоль, 181,61 мкл) добавляли при комнатной температуре (25°С). По завершении добавления в атмосфере азота, систему нагревали до 40 °С и перемешивали в течение 16 часов. Систему концентрировали, дихлорметан (10 мл) и воду (10 мл) добавляли

для разделения и экстракции, органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением соединения 23-3, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[977] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=708,1.

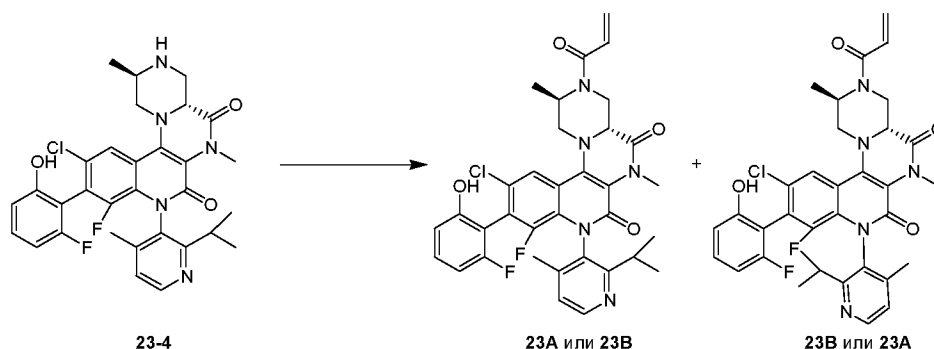
[978] Стадия 4: Получение соединения 23-4



[979] Соединение 23-3 (110 мг, 155,33 мкмоль) растворяли в дихлорметане (2 мл), и трибромид бора (1 М, 776,63 мкл) добавляли к нему, и реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили метанолом (5 мл), перемешивали в течение 10 мин, и концентрировали в условиях пониженного давления с получением соединения 23-4 (гидробромид), которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[980] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=594,1.

[981] Стадия 5: Получение соединений 23А и 23В



[982] Соединение 23-4 (130 мг, 153,92 мкмоль, гидробромид) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) и насыщенном водном растворе бикарбоната натрия (4,32 г, 51,42 ммоль, 2 мл), и акриловый ангидрид (19,41 мг, 153,92 мкмоль) добавляли к нему при комнатной температуре (25°С). По завершении добавления систему перемешивали при комнатной температуре (25 °С) в течение 30 мин. Метанол (2 мл) и насыщенный водный раствор карбоната калия (2 мл) добавляли к системе, и смесь перемешивали при комнатной температуре (25 °С) в течение 1 часа. Систему разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 2), органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: хроматографическая колонка: Phenomenex Gemini-NX 80*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ водный раствор бикарбоната аммония)-ацетонитрил]; ацетонитрил %: 44%-74% 9 мин) с получением соединений 23А и 23В.

[983] Соединение 23А:

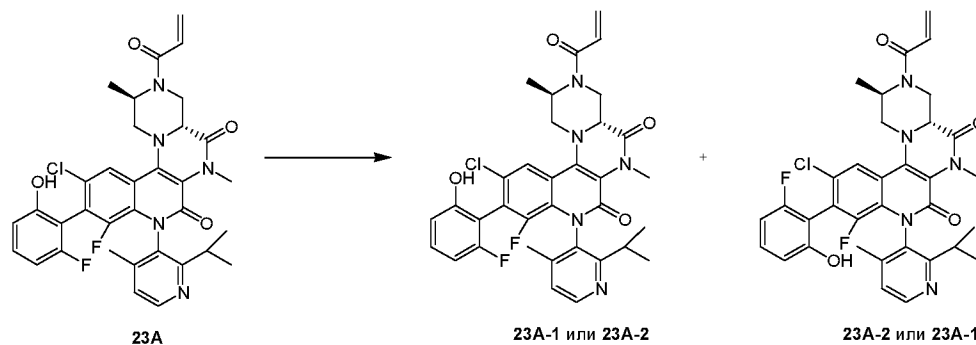
[984] ¹Н ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,44 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,30 - 7,07 (m, 3H), 6,72 - 6,57 (m, 2H), 6,32 - 6,19 (m, 1H), 5,86 - 5,75 (m, 1H), 4,98 - 4,94 (m, 1H), 4,80 - 4,48 (m, 2H), 4,01 - 3,84 (m, 2H),

3,44 (d, $J = 3,8$ Гц, 3H), 3,02 - 2,89 (m, 1H), 2,62 - 2,47 (m, 1H), 2,22 - 1,97 (m, 3H), 1,77 - 1,62 (m, 3H), 1,25 - 1,04 (m, 6H). МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=648,1.

[985] Соединение 23В:

[986] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,44 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,31 - 7,06 (m, 3H), 6,74 - 6,57 (m, 2H), 6,30 - 6,20 (m, 1H), 5,86 - 5,76 (m, 1H), 4,98 - 4,94 (m, 1H), 4,76 (br d, $J = 13,3$ Гц, 2H), 4,03 - 3,87 (m, 2H), 3,44 (d, $J = 3,8$ Гц, 3H), 3,00 - 2,88 (m, 1H), 2,59 - 2,49 (m, 1H), 2,25 - 1,93 (m, 3H), 1,75 - 1,64 (m, 3H), 1,24 - 1,00 (m, 6H). МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=648,1.

[987] Стадия 6: Разделение изомеров соединения 23А



[988] Диастереомерное соединение 23А очищали методом СФХ (условия разделения: хроматографическая колонка: DAICEL CHIRALCEL OJ H (250 мм*30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% аммиака в изопропанол]; изопропанол %: 35%-35%). После концентрирования соединения 23А-1 (2,46 мг, выход 12,30%) и 23А-2 (4,07 мг, выход 20,35%) получали.

[989] Соединение 23А-1:

[990] ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-*d*₃) δ 8,45 (d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 8,01 - 7,96 (m, 1H), 7,28 (dt, $J = 6,9, 8,3$ Гц, 1H), 7,18 (d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 7,02 (dd, $J = 10,6, 16,9$ Гц, 1H), 6,77 - 6,69 (m, 2H), 6,26 - 6,15 (m, 1H), 5,79 - 5,67 (m, 1H), 4,89 (br s, 1H), 4,69 - 4,31 (m, 1H), 3,90 - 3,74 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,20 (br d, $J = 12,3$ Гц, 1H), 3,01 - 2,80 (m, 1H), 2,59 (td, $J = 6,6, 13,3$ Гц, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,67 - 1,58 (m, 3H), 1,06 (d, $J = 6,7$ Гц, 3H), 1,01 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H).

[991] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=648,2.

[992] СФХ время удерживания 2,544 мин

[993] условия разделения: хроматографическая колонка: Chiralcel OJ-3 100 мм x 4,6 мм I.D., 3 мкм; температура колонки: 35 °С; подвижная фаза: CO₂-этанол (0,05% DEA); этанол: 5%-40% 4 мин, 40% 2,5 мин, 5% 1,5 мин; скорость потока: 2,8 мл/мин.

[994] Соединение 23А-2:

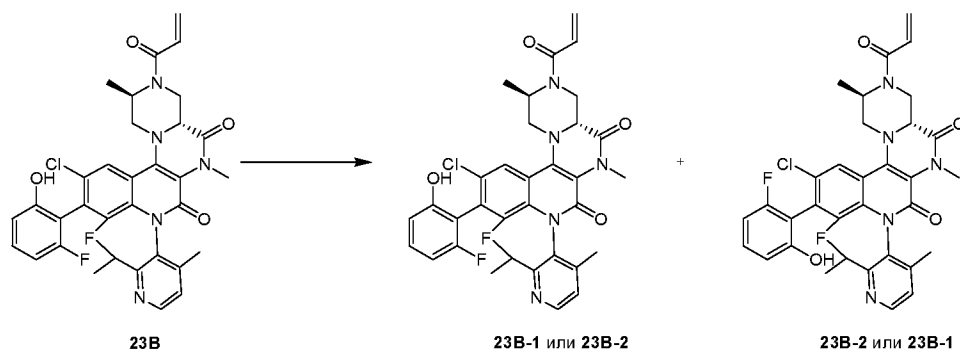
[995] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,48 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 8,02 (d, $J = 1,4$ Гц, 1H), 7,37 (br d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,23 (dt, $J = 6,8, 8,3$ Гц, 1H), 7,11 (dd, $J = 10,8, 17,0$ Гц, 1H), 6,73 - 6,59 (m, 2H), 6,31 - 6,18 (m, 1H), 5,86 - 5,73 (m, 1H), 4,99 - 4,93 (m, 1H), 4,75 (br d, $J = 13,0$ Гц, 2H), 3,98 - 3,84 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,14 - 2,86 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,76 - 1,63 (m, 3H), 1,25 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1,15 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H).

[996] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=648,2.

[997] СФХ время удерживания 2,670 мин.

[998] условия разделения: хроматографическая колонка: Chiralcel OJ-3 100 мм x 4,6 мм I.D., 3 мкм; температура колонки: 35 °С; подвижная фаза: CO₂-этанол (0,05% DEA); этанол: 5%-40% 4 мин, 40% 2,5 мин, 5% 1,5 мин; скорость потока: 2,8 мл/мин.

[999] Стадия 7: Разделение изомеров соединения 23В



[1000] Диастереомерное соединение 23В очищали методом СФХ (условия разделения: хроматографическая колонка: REGIS (s,s) WHELK-O1 (250 мм*30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% аммиака в этаноле]; этанол %: 40%-40%). После концентрирования соединения 23В-1 и соединения 23В-2 получали.

[1001] Соединение 23В-1:

[1002] ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 8,43 (d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 8,00 - 7,93 (m, 1H), 7,31 - 7,22 (m, 1H), 7,12 (d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 7,01 (dd, $J = 10,6, 16,9$ Гц, 1H), 6,77 - 6,66 (m, 2H), 6,25 - 6,13 (m, 1H), 5,78 - 5,65 (m, 1H), 4,87 (br s, 1H), 4,67 - 4,31 (m, 1H), 3,83 - 3,66 (m, 2H), 3,40 - 3,32 (m, 3H), 3,21 (d, $J = 11,2$ Гц, 1H), 3,01 - 2,81 (m, 2H), 2,10 (br s, 3H), 1,66 - 1,54 (m, 3H), 1,12 (d, $J = 6,7$ Гц, 3H), 1,07 (d, $J = 6,7$ Гц, 3H).

[1003] МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+$ =648,2.

[1004] СФХ время удерживания 5,051 мин

[1005] условия разделения: хроматографическая колонка: (S,S)-Whelk-O1 100 мм x 4,6 мм I.D., 3 мкм; температура колонки: 35°C; подвижная фаза: CO₂-этанол (0,05% DEA); этанол: 5%-40% 4 мин, 40% 2,5 мин, 5% 1,5 мин; скорость потока: 2,8 мл/мин.

[1006] Соединение 23В-2:

[1007] ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 8,46 (d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 8,02 - 7,95 (m, 1H), 7,34 - 7,24 (m, 1H), 7,20 (d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 7,02 (dd, $J = 10,6, 16,8$ Гц, 1H), 6,78 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 6,75 - 6,66 (m, 1H), 6,27 - 6,14 (m, 1H), 5,79 - 5,67 (m, 1H), 4,89 (br s, 1H), 4,65 (d, $J = 13,6$ Гц, 1H), 3,90 - 3,74 (m, 2H), 3,44 - 3,34 (m, 3H), 3,20 (br d, $J = 12,2$ Гц, 1H), 3,04 - 2,80 (m, 1H), 2,57 (td, $J = 6,6, 13,3$ Гц, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,68 - 1,58 (m, 3H), 1,06 (d, $J = 6,7$ Гц, 3H), 0,97 (d, $J = 6,7$ Гц, 3H).

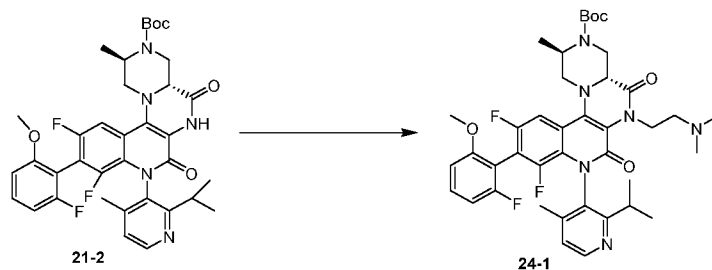
[1008] МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+$ =648,2.

[1009] СФХ время удерживания 5,618 мин

[1010] условия разделения: хроматографическая колонка: (S,S)-Whelk-O1 100 мм x 4,6 мм I.D., 3 мкм; температура колонки: 35°C; подвижная фаза: CO₂-этанол (0,05% DEA); этанол: 5%-40% 4 мин, 40% 2,5 мин, 5% 1,5 мин; скорость потока: 2,8 мл/мин.

[1011] Вариант осуществления 24: Получение соединения 24

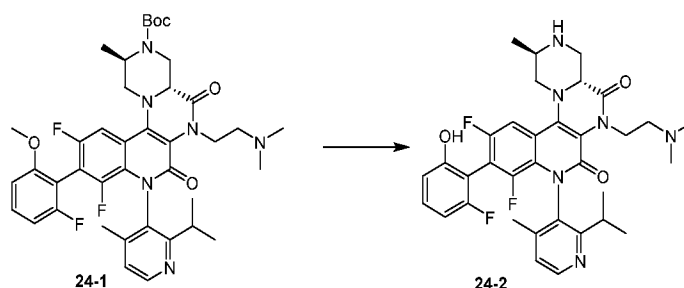
[1012] Стадия 1: Получение соединения 24-1



[1013] Соединение 21-2 (100 мг, 147,56 мкмоль) и карбонат калия (123 мг, 889,98 мкмоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (3 мл), и 2-бром-*N,N*-диметиламин (100 мг, 429 мкмоль, HBr) и йодид калия (25 мг, 150,60 мкмоль) добавляли к нему при комнатной температуре (25°C). По завершении добавления систему нагревали до 100 °C и перемешивали в течение 16 часов. Систему разбавляли этилацетатом (30 мл), промывали водой (20 мл) и насыщенным солевым раствором (20 мл) последовательно, органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 1/15) с получением соединения 24-1.

[1014] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=749,4.

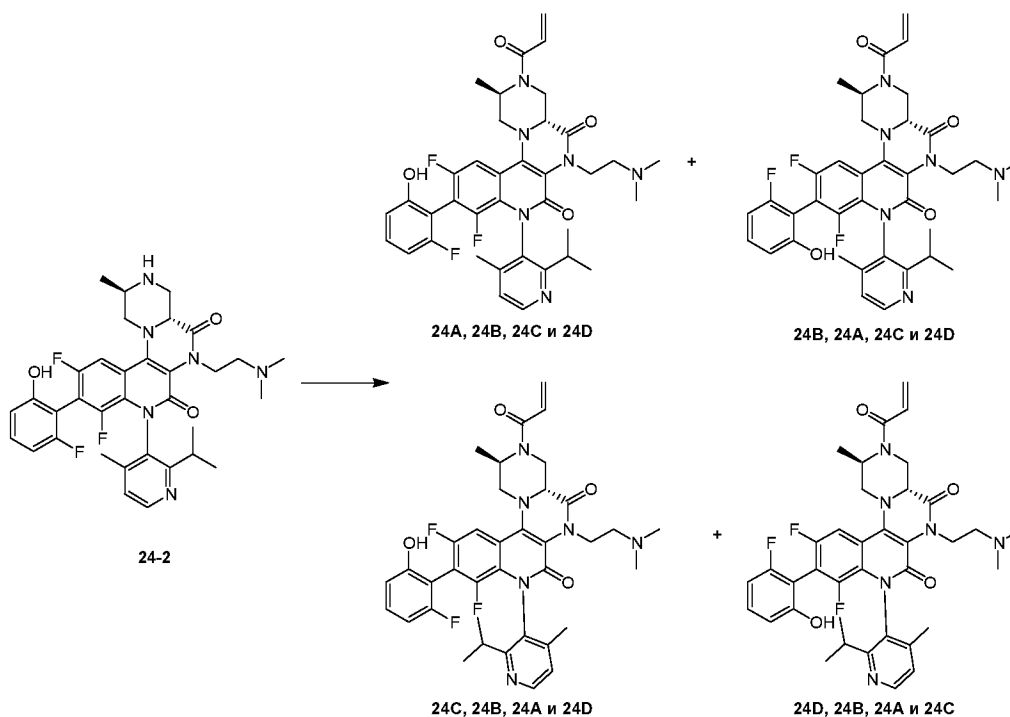
[1015] Стадия 2: Получение соединения 24-2



[1016] Соединение 24-1 (45 мг, 60,09 мкмоль) растворяли в дихлорметане (2 мл), и трибромид бора (1 М, 1 мкл) добавляли к нему, в атмосфере азота, реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (20 °C) в течение 8 часов. Реакционную смесь гасили метанолом (5 мл), перемешивали в течение 10 мин, и концентрировали в условиях пониженного давления с получением соединения 24-2 (гидробромид), которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[1017] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=635,2.

[1018] Стадия 3: Получение соединений 24А, 24В, 24С и 24D



[1019] Соединение 24-2 (45 мг, 62,88 мкмоль, гидробромид) растворяли в тетрагидрофуране (2 мл) и насыщенном водном растворе бикарбоната натрия (2,16 г, 25,71 ммоль, 1 мл), и тетрагидрофуран (0,5 мл)

раствор акрилового ангидрида (15 мг, 118,94 мкмоль) добавляли к нему при комнатной температуре (25°C). По завершении добавления систему перемешивали при комнатной температуре (25 °C) в течение 2 часов. Метанол (1 мл) и насыщенный водный раствор карбоната калия (2 М, 1 мл) добавляли к системе, и смесь перемешивали при комнатной температуре (25 °C) в течение 1,5 часов. Систему разбавляли водой (10 мл), pH доводили до 7 1н HCl; и смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл x 2), органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: хроматографическая колонка: Phenomenex Gemini-NX 80*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ водный раствор бикарбоната аммония)-ацетонитрил]; ацетонитрил %: 40%-70% 9 мин) и затем очищали методом СФХ (условия разделения: хроматографическая колонка: DAICEL CHIRALCEL OD (250 мм * 30 мм, 10мкм); подвижная фаза: [0,1% аммиака в изопропанол]; изопропанол %: 25%-25% и DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 мм*30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% аммиака в этаноле]; этанол %: 25%-25%). После концентрирования соединения 24А, 24В, 24С и 24D получали.

[1020] Соединение 24А:

[1021] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,46 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 7,74 - 7,63 (m, 1H), 7,32 - 7,21 (m, 2H), 7,11 (dd, *J* = 10,8, 16,8 Гц, 1H), 6,74 - 6,59 (m, 2H), 6,24 (d, *J* = 15,1 Гц, 1H), 5,81 (br d, *J* = 10,8 Гц, 1H), 5,01 - 4,94 (m, 1H), 4,75 (d, *J* = 12,5 Гц, 1H), 4,64 - 4,46 (m, 1H), 4,40 - 4,24 (m, 1H), 4,13 (br s, 1H), 4,05 - 3,88 (m, 2H), 3,37 (s, 2H), 3,03 (br d, *J* = 14,6 Гц, 1H), 2,83 - 2,49 (m, 7H), 2,21 (s, 3H), 1,78 - 1,67 (m, 3H), 1,13 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H), 1,03 (d, *J* = 6,5 Гц, 3H).

[1022] МС (ИЭР) *m/z* (M+H)⁺=689,2.

[1023] СФХ время удерживания 3,949 мин.

[1024] Условия разделения: хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3 150 мм x 4,6 мм 4,6 мм I.D., 3 мкм; температура колонки: 35 °C; подвижная фаза: CO₂-изопропанол (0,05% DEA); этанол: 5%-40% 5 мин, 40%-5% 0,5 мин, 5% 1,5 мин; скорость потока: 2,5 мл/мин.

[1025] Соединение 24В:

[1026] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,35 (d, *J* = 5,1 Гц, 1H), 7,59 (br d, *J* = 9,3 Гц, 1H), 7,21 - 7,10 (m, 2H), 7,03 (dd, *J* = 10,8, 17,0 Гц, 1H), 6,60 - 6,47 (m, 2H), 6,21 - 6,06 (m, 1H), 5,71 (br d, *J* = 11,0 Гц, 1H), 4,88 - 4,85 (m, 1H), 4,65 (br d, *J* = 13,9 Гц, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,22 (br dd, *J* = 7,8, 15,8 Гц, 2H), 3,90 - 3,75 (m, 2H), 3,04 (br d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 2,63 - 2,35 (m, 3H), 2,20 - 2,06 (m, 9H), 1,65 - 1,56 (m, 3H), 1,00 (dd, *J*=6,8, 15,0 Гц, 6H).

[1027] МС (ИЭР) *m/z* (M+H)⁺=689,4.

[1028] СФХ время удерживания 3,389 мин.

[1029] Условия разделения: хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3 150 мм x 4,6 мм 4,6 мм I.D., 3 мкм; температура колонки: 35 °C; подвижная фаза: CO₂-изопропанол (0,05% DEA); этанол: 5%-40% 5 мин, 40%-5% 0,5 мин, 5% 1,5 мин; скорость потока: 2,5 мл/мин.

[1030] Соединение 24С:

[1031] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,45 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 7,70 (br d, *J* = 9,3 Гц, 1H), 7,30 - 7,21 (m, 2H), 7,13 (dd, *J* = 10,7, 16,9 Гц, 1H), 6,75 - 6,60 (m, 2H), 6,23 (d, *J* = 15,1 Гц, 1H), 5,81 (br d, *J* = 12,3 Гц, 1H), 4,95 (br s, 1H), 4,74 (br d, *J* = 12,5 Гц, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,30 (br d, *J* = 6,8 Гц, 2H), 4,00 - 3,85 (m, 2H), 3,24 - 3,12 (m, 1H), 3,01 - 2,89 (m, 1H), 2,71 (br s, 1H), 2,60 (br s, 1H), 2,40 - 2,24 (m, 6H), 1,99 (s, 3H), 1,74 - 1,66 (m, 3H), 1,24 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H), 1,13 (d, *J* = 6,5 Гц, 3H).

[1032] МС (ИЭР) *m/z* (M+H)⁺=689,4.

[1033] СФХ время удерживания 3,917 мин.

[1034] Условия разделения: хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3 150 мм x 4,6 мм 4,6 мм I.D., 3 мкм; температура колонки: 35 °С; подвижная фаза: CO₂-изопропанол (0,05% DEA); этанол: 5%-40% 5 мин, 40%-5% 0,5 мин, 5% 1,5 мин; скорость потока: 2,5 мл/мин.

[1035] Соединение 24D:

[1036] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,43 (d, *J* = 4,9 Гц, 1H), 7,68 (br d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,29 - 7,17 (m, 2H), 7,11 (br dd, *J* = 10,5, 16,9 Гц, 1H), 6,71 - 6,58 (m, 2H), 6,28 - 6,14 (m, 1H), 5,79 (br d, *J* = 10,8 Гц, 1H), 4,97 - 4,93 (m, 1H), 4,72 (br d, *J* = 12,3 Гц, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,28 (br t, *J* = 6,5 Гц, 2H), 4,01 - 3,84 (m, 2H), 3,21 - 3,08 (m, 1H), 2,98 - 2,87 (m, 1H), 2,64 (br s, 1H), 2,52 (br s, 1H), 2,35 - 2,14 (m, 6H), 1,96 (s, 3H), 1,72 - 1,62 (m, 3H), 1,21 (br d, *J* = 6,8 Гц, 3H), 1,14 (br d, *J* = 6,6 Гц, 3H).

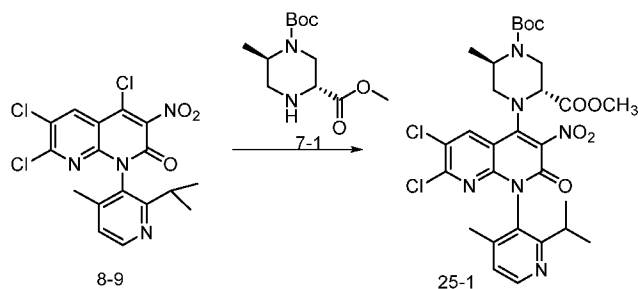
[1037] МС (ИЭР) *m/z* (M+H)⁺=689,4.

[1038] СФХ время удерживания 4,278 мин.

[1039] Условия разделения: хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3 150 мм x 4,6 мм 4,6 мм I.D., 3 мкм; температура колонки: 35 °С; подвижная фаза: CO₂-изопропанол (0,05% DEA); этанол: 5%-40% 5 мин, 40%-5% 0,5 мин, 5% 1,5 мин; скорость потока: 2,5 мл/мин.

[1040] Вариант осуществления 25: Получение соединений 25А и 25В

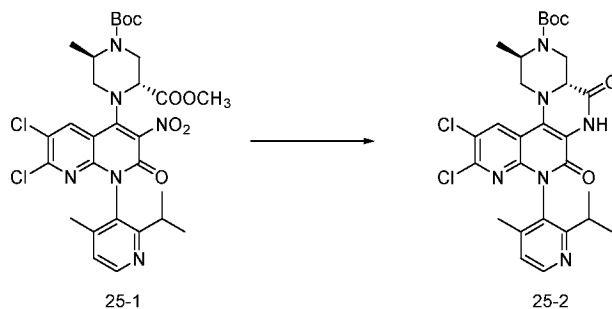
[1041] Стадия 1: Получение соединения 25-1



[1042] Соединение 8-9 (426 мг, 1,0 ммоль), соединение 7-1 (286 мг, 1,1 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламин (0,2 мл) растворяли в ацетонитриле (10 мл), и систему нагревали до 100 °С и перемешивали в течение 4 часов. Систему концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-35%) с получением соединения 25-1.

[1043] МС (ИЭР) *m/z* (M+H)⁺=649,0.

[1044] Стадия 2: Получение соединения 25-2

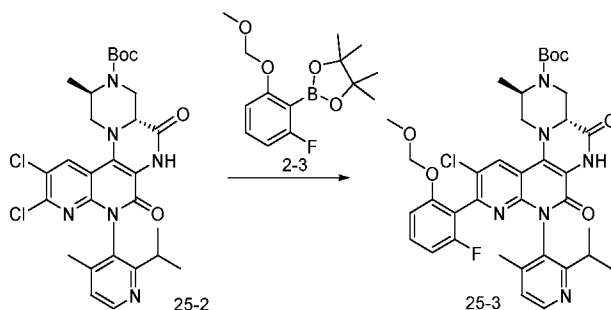


[1045] Соединение 25-1 (326 мг, 0,502 ммоль) и порошок железа (200 мг, 3,6 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (15 мл), и систему нагревали до 85 °С и перемешивали в течение 1 часа в атмосфере азота. Систему фильтровали через диатомит, фильтрат концентрировали, остаток растворяли в этилацетате,

промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, органическую фазу сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением соединения 25-2, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[1046] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=587,0.

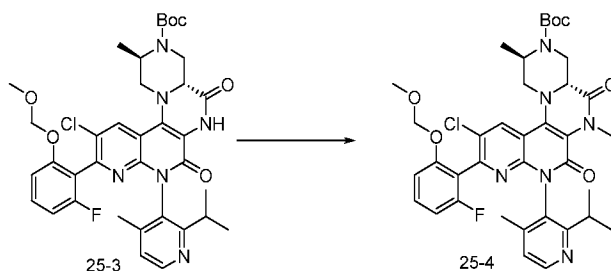
[1047] Стадия 3: Получение соединения 25-3



[1048] Соединение 25-2 (277 мг, 0,5 ммоль), соединение 2-3 (282 мг, 1 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (150 мг, 0,125 ммоль) и карбонат калия (138 мг, 1 ммоль) растворяли в диоксане (18 мл) и воде (1,8 мл). В атмосфере азота, систему нагревали до 100 °С и перемешивали в течение 2 часов. Систему концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-50%) с получением соединения 25-3.

[1049] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=707,2.

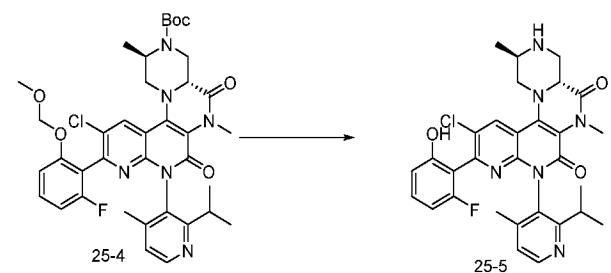
[1050] Стадия 4: Получение соединения 25-4



[1051] Соединение 25-3 (40 мг, 0,057 ммоль) и карбонат калия (21 мг, 0,15 ммоль) растворяли в ацетоне (3 мл), и метилиодид (21 мг, 0,15 ммоль) добавляли к нему при комнатной температуре (20°C). По завершении добавления в атмосфере азота, систему нагревали до 60 °С и перемешивали в течение 3 часов. Систему охлаждали до комнатной температуры и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-50%) с получением соединения 25-4.

[1052] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=721,2.

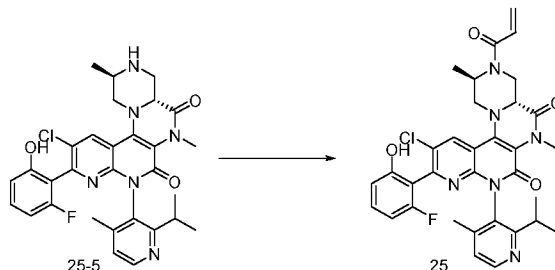
[1053] Стадия 5: Получение соединения 25-5



[1054] Соединение 25-4 (50 мг, 0,069 ммоль), соляную кислоту (6н, 2 мл) добавляли к смешанному растворителю метанол (2 мл) и тетрагидрофуран (0,2 мл). Систему нагревали до 55 °С и перемешивали в течение 10 мин. Систему концентрировали с получением неочищенного продукта соединения 25-5, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[1055] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=577,2.

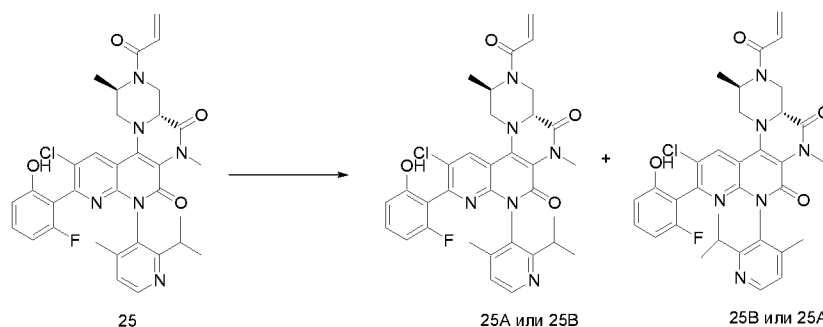
[1056] Стадия 6: Получение соединения 25



[1057] Соединение 25-5 (40 мг, 0,069 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл), и систему охлаждали до 0 °С, триэтиламин (39 мг, 0,39 ммоль) и акрилоилхлорид (23 мг, 0,26 ммоль) добавляли к нему капельно, реакцию проводили при 0 °С в течение 0,5 часов. Систему гасили метанолом и затем концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растворяли в метаноле (5 мл), карбонат калия (140 мг) добавляли к нему, по завершении добавления систему перемешивали при комнатной температуре (20 °С) в течение 30 мин. pH системы доводили до 6 соляной кислотой, смесь экстрагировали дихлорметаном (10 мл) и водой (10 мл); и органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: хроматографическая колонка Kinetex® 5 мкм F5 100 Å колонка для ЖХ 150 x 21,2 мм, подвижная фаза: вода (0,1% FA)-ацетонитрил, ацетонитрил %: 22%-42% 9 мин, скорость потока 30 мл/мин) с получением соединения 25.

[1058] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=631,2.

[1059] Стадия 7: Получение соединений 25А и 25В



[1060] Диастереомерное соединение 25 очищали методом СФХ («Колонка_3»; подвижная фаза: [CO₂- этанол (0,1% аммиака)]; этанол %:35%; скорость потока 80 мл/мин; температура колонки: 38°С). После концентрирования соединения 25А и соединения 25В получали.

[1061] Соединение 25А

[1062] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,07 (s, 1H), 8,44 (d, *J* = 4,9 Гц, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,30 – 7,17 (m, 2H), 7,03 (dd, *J* = 16,8, 10,6 Гц, 1H), 6,76 – 6,63 (m, 2H), 6,15 (dd, *J* = 16,8, 2,5 Гц, 1H), 5,77 (dd, *J* = 10,6, 2,5 Гц, 1H), 4,85 – 4,72 (m, 1H), 4,62 (d, *J* = 14,0 Гц, 1H), 3,99 – 3,91 (m, 1H), 3,76 (dd, *J* = 14,1, 4,3 Гц, 1H), 3,51 –

3,39 (m, 1H), 2,91 – 2,83 (m, 1H), 2,76 (p, $J = 6,8$ Гц, 1H), 1,81 (d, $J = 9,0$ Гц, 3H), 1,53 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,11 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H), 0,96 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H).

[1063] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=631,2.

[1064] СФХ 100% э.и. Время удерживания 4,102 мин.

[1065] Условия разделения: хроматографическая колонка: «Колонка_2»; подвижная фаза: [CO₂-этанол (0,05% DEA)]; этанол %: 5%-40% 5 мин, 40% 2,5 мин, 5% 2,5 мин; скорость потока: 2,5 мл/мин; температура колонки: 35 °С

[1066] Соединение 25В

[1067] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,98 (d, $J = 14,4$ Гц, 1H), 8,36 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,16 (d, $J = 8,5$ Гц, 2H), 6,96 (dd, $J = 16,9, 10,6$ Гц, 1H), 6,69 – 6,54 (m, 2H), 6,08 (dd, $J = 16,8, 2,4$ Гц, 1H), 5,69 (dd, $J = 10,5, 2,4$ Гц, 1H), 4,74 – 4,63 (m, 1H), 4,54 (d, $J = 14,1$ Гц, 1H), 4,05 – 3,87 (m, 1H), 3,68 (dd, $J = 14,1, 4,3$ Гц, 1H), 3,37 – 3,26 (m, 1H), 2,93 – 2,79 (m, 1H), 2,80 – 2,68 (m, 1H), 1,92 (d, $J = 3,2$ Гц, 3H), 1,46 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1,17 (s, 3H), 0,96 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H), 0,85 – 0,73 (m, 3H).

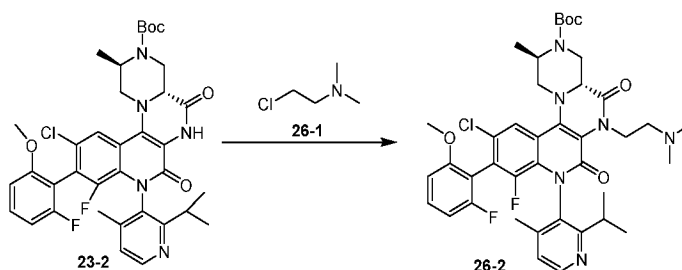
[1068] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=631,2.

[1069] СФХ 100% э.и. Время удерживания 5,424 мин.

[1070] Условия разделения: хроматографическая колонка: «Колонка_2»; подвижная фаза: [CO₂-этанол (0,05% DEA)]; этанол %: 5%-40% 5 мин, 40% 2,5 мин, 5% 2,5 мин; скорость потока: 2,5 мл/мин; температура колонки: 35 °С

[1071] Вариант осуществления 26: Получение соединения 26

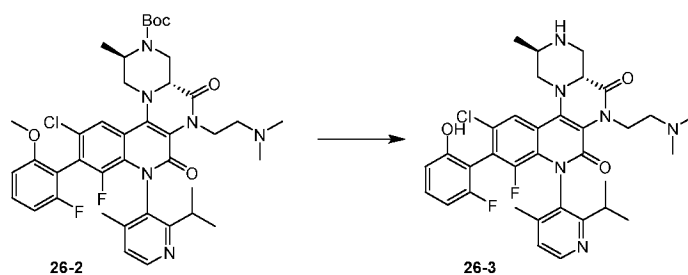
[1072] Стадия 1: Получение соединения 26-2



[1073] Соединение 23-2 (400 мг, 576,23 мкмоль) и карбонат цезия (563,24 мг, 1,73 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (5 мл), и соединение 26-2 (185,98 мг, 1,73 ммоль) добавляли к нему при комнатной температуре (25°C). По завершении добавления в атмосфере азота, систему нагревали до 120 °С и перемешивали в течение 3 часов. Систему концентрировали, разбавляли этилацетатом (20 мл) и фильтровали, фильтрат промывали насыщенным солевым раствором, органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 1/10) с получением соединения 26-2.

[1074] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺= 765,5.

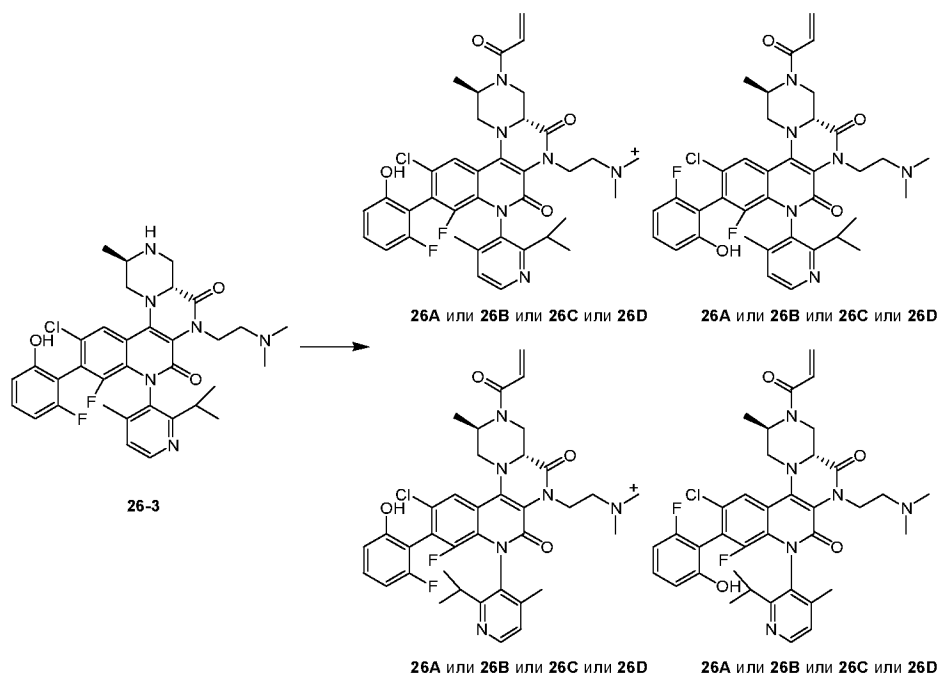
[1075] Стадия 2: Получение соединения 26-3



[1076] Соединение 26-2 (230 мг, 345,78 мкмоль) растворяли в дихлорметане (1 мл), и трибромид бора (1 М, 407,10 мкл) добавляли к нему, и реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили метанолом (5 мл), перемешивали в течение 10 мин. В реакционную смесь добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (30 мл), экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2); и органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением соединения 26-3, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[1077] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ = 651,3.

[1078] Стадия 3: Получение соединений 26А и 26В



[1079] Соединение 26-3 (280 мг, 430,01 мкмоль) растворяли в тетрагидрофуране (3 мл) и насыщенном водном растворе бикарбоната натрия (4,32 г, 51,42 ммоль, 2 мл), и акриловый ангидрид (108,46 мг, 860,02 мкмоль) добавляли к нему при комнатной температуре (25°С). По завершении добавления систему перемешивали при комнатной температуре (25 °С) в течение 30 мин. Систему разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 2), органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: хроматографическая колонка: Phenomenex Gemini-NX 80*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [- вода (10 мМ водный раствор бикарбоната аммония)-ацетонитрил]; ацетонитрил %: 55%-85% 9 мин) и затем очищали методом СФХ (условия разделения: хроматографическая колонка: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 мм * 30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [CO₂-(0,1% аммиака) изопропанол]; изопропанол %: 35%-35%). После концентрирования соединения 26А, 26В, 26С и 26D получали.

[1080] Соединение 26А:

[1081] ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,44 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,31 - 7,20 (m, 2H), 7,13 (dd, $J = 10,7, 16,9$ Гц, 1H), 6,69 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 6,63 (t, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,30 - 6,19 (m, 1H), 5,86 - 5,75 (m, 1H), 4,99 - 4,94 (m, 1H), 4,75 (br d, $J = 13,8$ Гц, 1H), 4,67 - 4,44 (m, 1H), 4,39 - 4,23 (m, 2H), 4,03 - 3,85 (m, 2H), 3,22 - 3,07 (m, 1H), 2,66 (br d, $J = 11,8$ Гц, 1H), 2,60 - 2,47 (m, 2H), 2,32 - 2,09 (m, 9H), 1,76 - 1,64 (m, 3H), 1,12 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1,02 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H).

[1082] МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+$ =705,3.

[1083] Время удерживания ВЭЖХ 6,9 мин.

[1084] Условия разделения: хроматографическая колонка WELCH Ultimate LP-C18 150*4,6 мм 5 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: вода (0,0688% раствор трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил (0,0625% раствор трифторуксусной кислоты); ацетонитрил: 10%-80% 10 мин, 80% 5 мин; скорость потока: 1,5 мл/мин.

[1085] СФХ время удерживания 4,077 мин

[1086] условия разделения: хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3 150*4,6 мм I.D., 3 мкм; температура колонки: 35 °С; подвижная фаза: CO₂-изопропанол (0,05% DEA); изопропанол: 5%-40% 5 мин, 40% 2,5 мин, 5% 2,5 мин; скорость потока: 2,5 мл/мин.

[1087] Соединение 26В:

[1088] ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,52 - 8,34 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,31 - 7,19 (m, 2H), 7,13 (dd, $J = 10,8, 16,8$ Гц, 1H), 6,72 - 6,56 (m, 2H), 6,32 - 6,16 (m, 1H), 5,89 - 5,73 (m, 1H), 4,95 (br s, 1H), 4,81 - 4,68 (m, 1H), 4,67 - 4,44 (m, 1H), 4,39 - 4,20 (m, 2H), 4,04 - 3,84 (m, 2H), 3,14 (dd, $J = 3,5, 12,0$ Гц, 1H), 2,72 - 2,42 (m, 3H), 2,31 - 2,18 (m, 9H), 1,76 - 1,64 (m, 3H), 1,10 (dd, $J = 6,8, 15,1$ Гц, 6H).

[1089] МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+$ =705,3.

[1090] Время удерживания ВЭЖХ 6,67 мин.

[1091] Условия разделения: хроматографическая колонка WELCH Ultimate LP-C18 150*4,6 мм 5 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: вода (0,0688% раствор трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил (0,0625% раствор трифторуксусной кислоты); ацетонитрил: 10%-80% 10 мин, 80% 5 мин; скорость потока: 1,5 мл/мин

[1092] СФХ время удерживания 4,515 мин

[1093] условия разделения: хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3 150*4,6 мм I.D., 3 мкм; температура колонки: 35 °С; подвижная фаза: CO₂-изопропанол (0,05% DEA); изопропанол: 5%-40% 5 мин, 40% 2,5 мин, 5% 2,5 мин; скорость потока: 2,5 мл/мин.

[1094] Соединение 26С:

[1095] ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,44 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,30 - 7,20 (m, 2H), 7,13 (dd, $J = 10,7, 16,9$ Гц, 1H), 6,73 - 6,58 (m, 2H), 6,32 - 6,16 (m, 1H), 5,87 - 5,73 (m, 1H), 4,95 (br s, 1H), 4,74 (br d, $J = 13,6$ Гц, 1H), 4,66 - 4,45 (m, 1H), 4,37 - 4,20 (m, 2H), 3,99 - 3,82 (m, 2H), 3,20 (br dd, $J = 3,4, 12,4$ Гц, 1H), 2,94 (td, $J = 6,7, 13,5$ Гц, 1H), 2,67 (br d, $J = 12,0$ Гц, 1H), 2,55 (br d, $J = 5,3$ Гц, 1H), 2,34 - 2,15 (m, 6H), 2,10 - 1,93 (m, 3H), 1,77 - 1,61 (m, 3H), 1,23 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1,11 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H).

[1096] МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+$ =705,3.

[1097] Время удерживания ВЭЖХ 6,67 мин.

[1098] Условия разделения: хроматографическая колонка WELCH Ultimate LP-C18 150*4,6 мм 5 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: вода (0,0688% раствор трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил (0,0625% раствор трифторуксусной кислоты); ацетонитрил: 10%-80% 10 мин, 80% 5 мин; скорость потока: 1,5 мл/мин

[1099] СФХ время удерживания 4,826 мин

[1100] условия разделения: хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3 150×4,6 мм I.D., 3 мкм; температура колонки: 35 °С; подвижная фаза: CO₂-изопропанол (0,05% DEA); изопропанол: 5%-40% 5 мин, 40% 2,5 мин, 5% 2,5 мин; скорость потока: 2,5 мл/мин.

[1101] Соединение 26D:

[1102] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,44 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,34 - 7,20 (m, 2H), 7,13 (dd, *J* = 10,7, 16,9 Гц, 1H), 6,72 - 6,53 (m, 2H), 6,33 - 6,15 (m, 1H), 5,92 - 5,65 (m, 1H), 4,95 (br s, 1H), 4,75 (d, *J* = 12,8 Гц, 1H), 4,66 - 4,42 (m, 1H), 4,30 (br t, *J* = 6,9 Гц, 2H), 4,02 - 3,83 (m, 2H), 3,26 - 3,13 (m, 1H), 2,93 (quin, *J* = 6,8 Гц, 1H), 2,74 - 2,59 (m, 1H), 2,58 - 2,45 (m, 1H), 2,34 - 2,18 (m, 6H), 1,99 (s, 3H), 1,78 - 1,63 (m, 3H), 1,22 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H), 1,15 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H).

[1103] МС (ИЭР) *m/z* (M+H)⁺=705,3.

[1104] Время удерживания ВЭЖХ 6,88 мин.

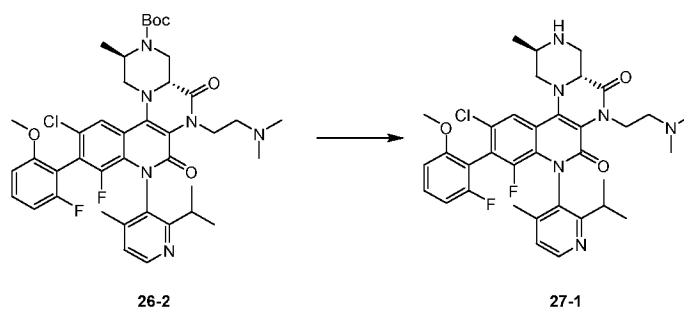
[1105] Условия разделения: хроматографическая колонка WELCH Ultimate LP-C18 150*4,6 мм 5 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: вода (0,0688% раствор трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил (0,0625% раствор трифторуксусной кислоты); ацетонитрил: 10%-80% 10 мин, 80% 5 мин; скорость потока: 1,5 мл/мин

[1106] СФХ время удерживания 5,114 мин

[1107] условия разделения: хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3 150×4,6 мм I.D., 3 мкм; температура колонки: 35 °С; подвижная фаза: CO₂-изопропанол (0,05% DEA); изопропанол: 5%-40% 5 мин, 40% 2,5 мин, 5% 2,5 мин; скорость потока: 2,5 мл/мин.

[1108] Вариант осуществления 27: Получение соединения 27

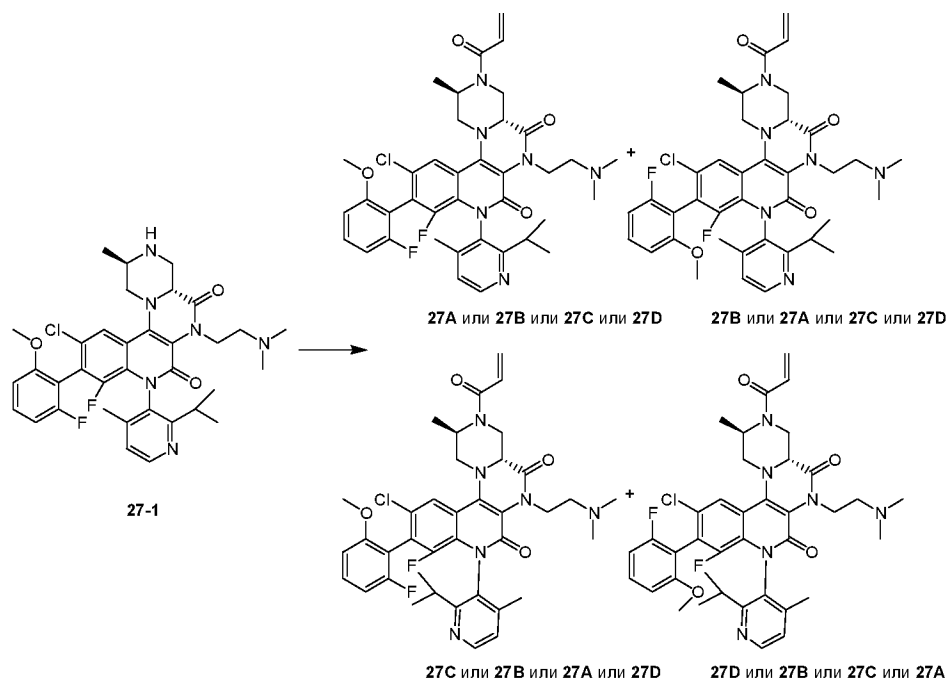
[1109] Стадия 1: Получение соединения 27-1



[1110] Соединение 26-2 (600 мг, 784,02 мкмоль) растворяли в дихлорметане (6 мл), и трифторуксусную кислоту (1,83 г, 16,06 ммоль, 1,19 мл) добавляли к нему, и реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением соединения 27-1, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[1111] МС (ИЭР) *m/z* (M+H)⁺= 665,3.

[1112] Стадия 2: Получение соединения 27



[1113] Соединение 27-1 (200 мг, 300,67 мкмоль) растворяли в тетрагидрофуране (2 мл) и насыщенном водном растворе бикарбоната натрия (4,32 г, 51,42 ммоль, 2 мл), и акриловый ангидрид (75,84 мг, 601,35 мкмоль) добавляли к нему при комнатной температуре (25°C). По завершении добавления систему перемешивали при комнатной температуре (25 °C) в течение 30 мин. Систему разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 2), органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: хроматографическая колонка: Phenomenex Gemini-NX 80*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [- вода (10 мМ водный раствор бикарбоната аммония)-ацетонитрил]; ацетонитрил %: 49%-79% 9 мин) и затем очищали методом СФХ (условия разделения: хроматографическая колонка: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 мм * 30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [CO₂-(0,1% аммиака) этанол]; этанол %: 25%-25%). После концентрирования соединения 27A, 27B, 27C и 27D получали.

[1114] Соединение 27A:

[1115] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,44 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 8,03 (d, *J* = 1,3 Гц, 1H), 7,46 - 7,38 (m, 1H), 7,27 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 7,13 (dd, *J* = 10,8, 16,8 Гц, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 6,79 (t, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,31 - 6,18 (m, 1H), 5,87 - 5,75 (m, 1H), 4,95 (br s, 1H), 4,80 - 4,70 (m, 1H), 4,68 - 4,42 (m, 1H), 4,39 - 4,26 (m, 2H), 4,02 - 3,87 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,25 - 3,12 (m, 1H), 2,65 - 2,37 (m, 3H), 2,23 - 2,14 (m, 9H), 1,76 - 1,64 (m, 3H), 1,13 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H), 1,05 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H).

[1116] МС (ИЭР) *m/z* (M+H)⁺=719,3.

[1117] Время удерживания ВЭЖХ 4,761 мин.

[1118] Условия разделения: хроматографическая колонка Xbridge Shield RP-18, 5 мкм, 2,1*50 мм; температура колонки: 50°C; подвижная фаза: вода (0,2 мл/л раствор аммиака)-ацетонитрил, ацетонитрил: 10%-80% 6 мин, 80% 2 мин; скорость потока: 0,8 мл/мин.

[1119] СФХ время удерживания 4,329 мин.

[1120] условия разделения: хроматографическая колонка: Chiralpak IG-3 100×4,6 мм I.D., 3 мкм; температура колонки: 35 °С; подвижная фаза: CO₂-изопропанол (0,05% DEA); изопропанол: 5%-40% 4 мин, 40% 2,5 мин, 5% 1,5 мин; скорость потока: 2,8 мл/мин.

[1121] Соединение 27В:

[1122] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,45 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,48 - 7,37 (m, 1H), 7,27 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 7,13 (dd, *J* = 10,7, 16,9 Гц, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 6,79 (t, *J* = 8,5 Гц, 1H), 6,31 - 6,17 (m, 1H), 5,87 - 5,75 (m, 1H), 4,95 (br s, 1H), 4,83 - 4,69 (m, 1H), 4,67 - 4,49 (m, 1H), 4,39 - 4,29 (m, 2H), 4,05 - 3,85 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,27 - 3,13 (m, 1H), 2,65 - 2,39 (m, 3H), 2,24 - 2,13 (m, 9H), 1,77 - 1,63 (m, 3H), 1,12 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H), 1,02 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H).

[1123] МС (ИЭР) *m/z* (M+H)⁺=719,3.

[1124] Время удерживания ВЭЖХ 4,775 мин.

[1125] Условия разделения: хроматографическая колонка Xbridge Shield RP-18, 5 мкм, 2,1*50 мм; температура колонки: 50°С; подвижная фаза: вода (0,2 мл/л раствор аммиака)-ацетонитрил; ацетонитрил: 10%-80% 6 мин, 80% 2 мин; скорость потока: 0,8 мл/мин.

[1126] СФХ время удерживания 4,523 мин.

[1127] условия разделения: хроматографическая колонка: Chiralpak IG-3 100×4,6 мм I.D., 3 мкм; температура колонки: 35 °С; подвижная фаза: CO₂-изопропанол (0,05% DEA); изопропанол: 5%-40% 4 мин, 40% 2,5 мин, 5% 1,5 мин; скорость потока: 2,8 мл/мин.

[1128] Соединение 27С:

[1129] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,44 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,50 - 7,37 (m, 1H), 7,26 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 7,18 - 7,11 (m, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6,80 (t, *J* = 8,7 Гц, 1H), 6,31 - 6,17 (m, 1H), 5,86 - 5,75 (m, 1H), 4,99 - 4,93 (m, 1H), 4,75 (br d, *J* = 12,8 Гц, 1H), 4,65 - 4,40 (m, 1H), 4,36 - 4,18 (m, 2H), 4,02 - 3,85 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,16 (br dd, *J* = 3,5, 12,3 Гц, 1H), 2,96 (td, *J* = 6,9, 13,6 Гц, 1H), 2,86 - 2,67 (m, 2H), 2,45 - 2,33 (m, 6H), 1,99 (s, 3H), 1,77 - 1,64 (m, 3H), 1,23 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H), 1,14 - 1,09 (m, 3H).

[1130] МС (ИЭР) *m/z* (M+H)⁺=719,3.

[1131] Время удерживания ВЭЖХ 4,732 мин.

[1132] Условия разделения: хроматографическая колонка Xbridge Shield RP-18, 5 мкм, 2,1*50 мм; температура колонки: 50°С; подвижная фаза: вода (0,2 мл/л раствор аммиака)-ацетонитрил; ацетонитрил: 10%-80% 6 мин, 80% 2 мин; скорость потока: 0,8 мл/мин.

[1133] СФХ время удерживания 8,150 мин.

[1134] условия разделения: хроматографическая колонка: ChiralPak IC-3 150×4,6 мм I.D., 3 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: CO₂-этанол (0,05% DEA); изопропанол: 5%-40% 5,5 мин, 40% 3 мин, 5% 1,5 мин; скорость потока: 2,5 мл/мин.

[1135] Соединение 27D:

[1136] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,45 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,48 - 7,38 (m, 1H), 7,25 (d, *J* = 5,3 Гц, 1H), 7,13 (dd, *J* = 10,8, 17,1 Гц, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 6,80 (t, *J* = 8,5 Гц, 1H), 6,32 - 6,16 (m, 1H), 5,85 - 5,76 (m, 1H), 4,96 (br s, 1H), 4,75 (br d, *J* = 12,3 Гц, 1H), 4,67 - 4,45 (m, 1H), 4,36 - 4,20 (m, 2H), 4,01 - 3,86 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,27 - 3,14 (m, 1H), 2,94 (td, *J* = 6,8, 13,6 Гц, 1H), 2,85 - 2,56 (m, 2H), 2,39 - 2,24 (m, 6H), 1,99 (s, 3H), 1,76 - 1,65 (m, 3H), 1,24 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H), 1,14 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H).

[1137] МС (ИЭР) *m/z* (M+H)⁺=719,3.

[1138] Время удерживания ВЭЖХ 4,716 мин.

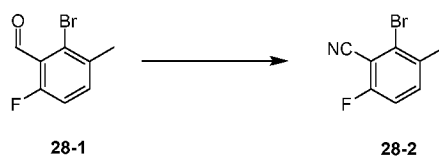
[1139] Условия разделения: хроматографическая колонка Xbridge Shield RP-18, 5 мкм, 2,1*50 мм; температура колонки: 50°C; подвижная фаза: вода (0,2 мл/л раствор аммиака)-ацетонитрил; ацетонитрил: 10%-80% 6 мин, 80% 2 мин; скорость потока: 0,8 мл/мин.

[1140] СФХ время удерживания 6,545 мин.

[1141] условия разделения: хроматографическая колонка: ChiralPak IC-3 150×4,6 мм I.D., 3 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: CO₂-этанол (0,05% DEA); изопропанол: 5%-40% 5,5 мин, 40% 3 мин, 5% 1,5 мин; скорость потока: 2,5 мл/мин.

[1142] Вариант осуществления 28: Получение соединения 28

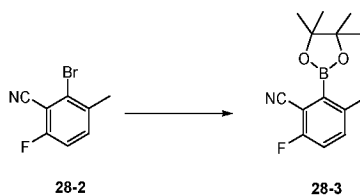
[1143] Стадия 1: Получение соединения 28-2



[1144] Соединение 28-1 (1 г, 4,61 ммоль), ацетат аммония (2,13 г, 27,65 ммоль), диацетоксидбензол (2,97 г, 9,22 ммоль) и лаурилсульфат натрия (265,74 мг, 921,51 мкмоль, 263,11 мкл) суспендировали в воде (10 мл), и систему нагревали до 70 °С и реакцию проводили в течение 30 мин. Систему охлаждали до комнатной температуры (25 °С), насыщенный раствор тиосульфата натрия (5 мл) добавляли к нему, и систему перемешивали при комнатной температуре (25 °С) в течение 15 мин, затем экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3); органические фазы объединяли, затем органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-5%) с получением соединения 28-2.

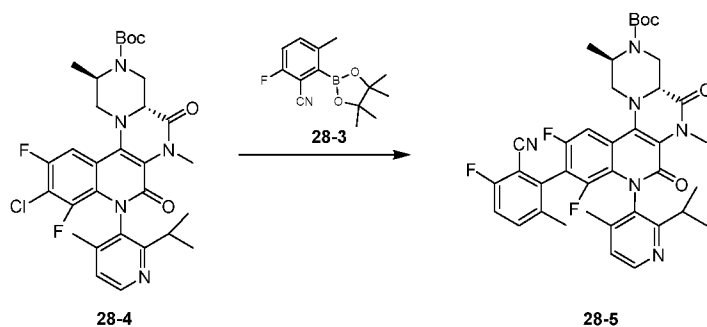
[1145] ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,46 (dd, *J* = 6,0, 8,6 Гц, 1H), 7,11 (t, *J* = 8,4 Гц, 1H), 2,44 (s, 3H).

[1146] Стадия 2: Получение соединения 28-3



[1147] При комнатной температуре (20 °С), соединение 28-2 (760 мг, 3,55 ммоль), бис(пинаколато)дибор (1,35 г, 5,33 ммоль), 1,1-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладийдихлорид (289,97 мг, 355,08 мкмоль) и ацетат калия (1,05 г, 10,65 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (5 мл). В атмосфере азота, систему нагревали до 100 °С и перемешивали в течение 16 часов. Систему охлаждали до комнатной температуры и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-5%) с получением соединения 28-3.

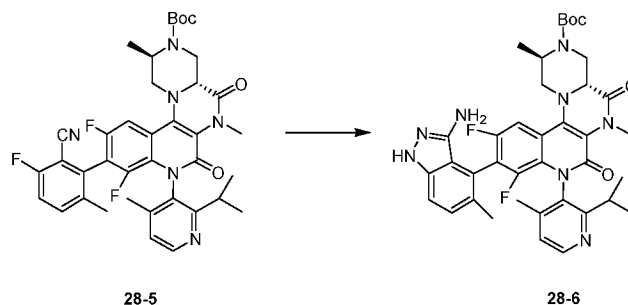
[1148] Стадия 3: Получение соединения 28-5



[1149] Соединение 28-4 (210 мг, 348,80 мкмоль), соединение 28-3 (136,61 мг, 523,19 мкмоль), метансульфонато-(2-дициклогексилфосфино-2',6'-ди-*i*-пропокси-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II) (29,17 мг, 34,88 мкмоль), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-ди-*i*-пропокси-1,1'-бифенил (16,28 мг, 34,88 мкмоль) и карбонат калия (96,41 мг, 697,59 мкмоль) растворяли в смешанном растворителе диоксан (3 мл) и вода (0,3 мл), в атмосфере азота, систему перемешивали при 100 °С в течение 5 часов. Систему фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-50%) с получением соединения 28-5.

[1150] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=701,1.

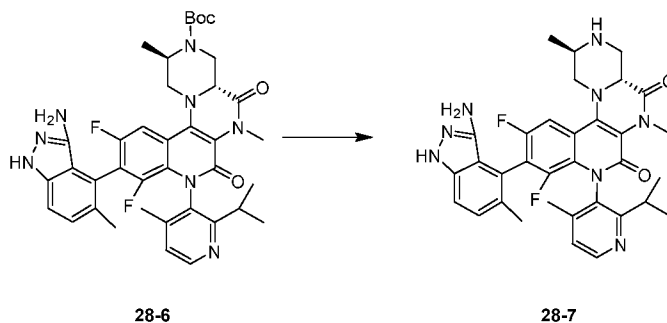
[1151] Стадия 4: Получение соединения 28-6



[1152] Соединение 28-5 (150 мг, 214,06 мкмоль) растворяли в этаноле (5 мл), гидразингидрат (214,31 мг, 4,28 ммоль, 208,07 мкл) добавляли к нему, и систему нагревали до 80 °С и реакцию проводили в течение 4 часов. Систему охлаждали до комнатной температуры (25 °С) и затем концентрировали, остаток растворяли в этилацетате (10 мл) и экстрагировали 1н соляной кислотой (20 мл x 3); водные фазы объединяли, и рН доводили до 8 1 М гидроксидом натрия; затем смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3), и органические фазы объединяли; и органическую фазу промывали водой (50 мл x 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением соединения 28-6, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[1153] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=713,4.

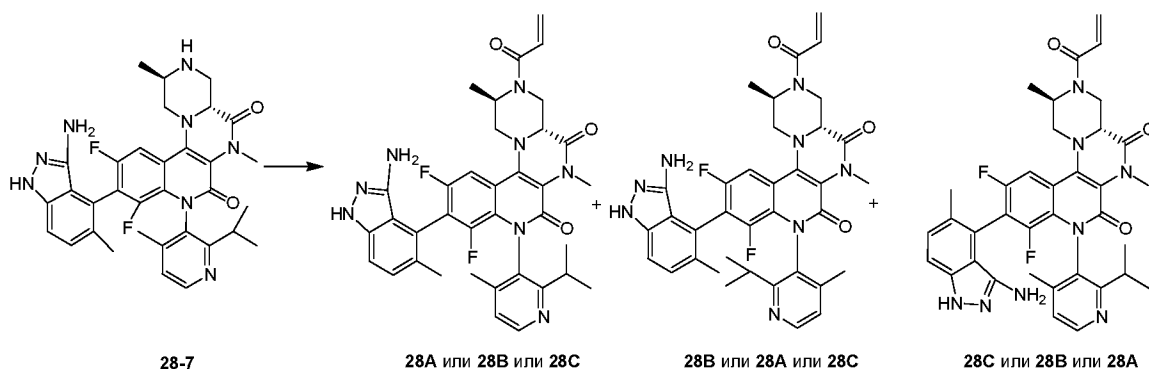
[1154] Стадия 5: Получение соединения 28-7



[1155] Соединение 28-6 (60 мг, 84,18 мкмоль) растворяли в дихлорметане (10 мл), и трифторуксусную кислоту (1,54 г, 13,51 ммоль, 1 мл) добавляли к нему, и реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали с получением соединения 28-7, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[1156] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=613,3.

[1157] Стадия 6: Получение соединения 28



[1158] Соединение 28-7 (50 мг, 81,61 мкмоль) растворяли в тетрагидрофуране (3 мл) и насыщенном водном растворе бикарбоната натрия (3 мл), и акриловый ангидрид (11,32 мг, 89,77 мкмоль) добавляли к нему при комнатной температуре (25°C). По завершении добавления систему перемешивали при комнатной температуре (25 °С) в течение 2 часов. Систему разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 2), органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: хроматографическая колонка: Phenomenex Gemini-NX 80*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [- вода (10 mM водный раствор бикарбоната аммония)-ацетонитрил]; ацетонитрил %: 36%-66% 9 мин) и затем очищали методом СФХ (условия разделения: хроматографическая колонка: DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [CO₂-(0,1% аммиака) метанол]; метанол %: 55%-55%). После концентрирования соединения 28А, 28В и 28С получали.

[1159] Соединение 28А:

[1160] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,40 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 7,80 (br d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,34 - 7,24 (m, 2H), 7,23 - 7,19 (m, 1H), 7,13 (dd, *J* = 10,7, 16,9 Гц, 1H), 6,25 (dd, *J* = 1,8, 16,8 Гц, 1H), 5,87 - 5,76 (m, 1H), 4,95 (br s, 1H), 4,77 (br d, *J* = 12,5 Гц, 1H), 3,99 - 3,87 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,40 (br d, *J* = 12,3 Гц, 1H), 3,03 - 2,92 (m, 2H), 2,07 (d, *J* = 5,8 Гц, 6H), 1,69 (d, *J* = 7,0 Гц, 3H), 1,22 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H), 1,13 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H).

[1161] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=667,3.

[1162] Время удерживания ВЭЖХ 6,49 мин.

[1163] Условия разделения: хроматографическая колонка WELCH Ultimate C18 150*4,6 мм, 5 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: вода (0,0688% раствор трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил (0,0625% раствор трифторуксусной кислоты); ацетонитрил: 10%-80% 10 мин, 80% 5 мин; скорость потока: 1,5 мл/мин.

[1164] СФХ время удерживания 1,661 мин.

[1165] условия разделения: хроматографическая колонка: Chiralpak IG-3 50*4,6 мм I.D., 3 мкм; температура колонки: 35 °С; подвижная фаза: CO₂-метанол (0,05% DEA); метанол: 40%-40%; скорость потока: 4 мл/мин.

[1166] Соединение 28В:

[1167] ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,41 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,78 (br d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,32 - 7,21 (m, 3H), 7,14 (dd, $J = 10,7, 16,9$ Гц, 1H), 6,25 (dd, $J = 1,8, 16,8$ Гц, 1H), 5,88 - 5,76 (m, 1H), 5,00 - 4,96 (m, 1H), 4,77 (br d, $J = 11,8$ Гц, 1H), 4,02 - 3,87 (m, 2H), 3,49 (br d, $J = 3,3$ Гц, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,12 - 2,93 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,75 (s, 1H), 1,69 (d, $J = 6,8$ Гц, 2H), 1,23 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1,17 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H).

[1168] МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+$ =667,3.

[1169] Время удерживания ВЭЖХ 6,66 мин.

[1170] Условия разделения: хроматографическая колонка WELCH Ultimate C18 150*4,6 мм, 5 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: вода (0,0688% раствор трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил (0,0625% раствор трифторуксусной кислоты); ацетонитрил: 10%-80% 10 мин, 80% 5 мин; скорость потока: 1,5 мл/мин.

[1171] СФХ время удерживания 4,234 мин.

[1172] условия разделения: хроматографическая колонка: Chiralpak IG-3 50*4,6 мм I.D., 3 мкм; температура колонки: 35 °С; подвижная фаза: CO₂-метанол (0,05% DEA); метанол: 40%-40%; скорость потока: 4 мл/мин.

[1173] Соединение 28С:

[1174] ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,40 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,77 (br d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,32 - 7,22 (m, 3H), 7,13 (dd, $J = 10,7, 16,9$ Гц, 1H), 6,31 - 6,20 (m, 1H), 5,86 - 5,76 (m, 1H), 4,94 (br s, 1H), 4,77 (br d, $J = 12,5$ Гц, 1H), 4,06 - 3,88 (m, 2H), 3,46 (s, 4H), 2,93 (dd, $J = 3,5, 12,3$ Гц, 1H), 2,64 - 2,54 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,69 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1,13 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1,01 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H).

[1175] МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+$ =667,3.

[1176] Время удерживания ВЭЖХ 6,77 мин.

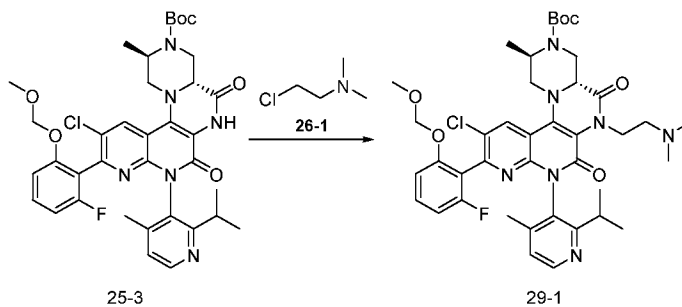
[1177] Условия разделения: хроматографическая колонка WELCH Ultimate C18 150*4,6 мм, 5 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: вода (0,0688% раствор трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил (0,0625% раствор трифторуксусной кислоты); ацетонитрил: 10%-80% 10 мин, 80% 5 мин; скорость потока: 1,5 мл/мин

[1178] СФХ время удерживания 2,725 мин.

[1179] условия разделения: хроматографическая колонка: Chiralpak IG-3 50*4,6 мм I.D., 3 мкм; температура колонки: 35 °С; подвижная фаза: CO₂-метанол (0,05% DEA); метанол: 40%-40%; скорость потока: 4 мл/мин.

[1180] Вариант осуществления 29: Получение соединения 29

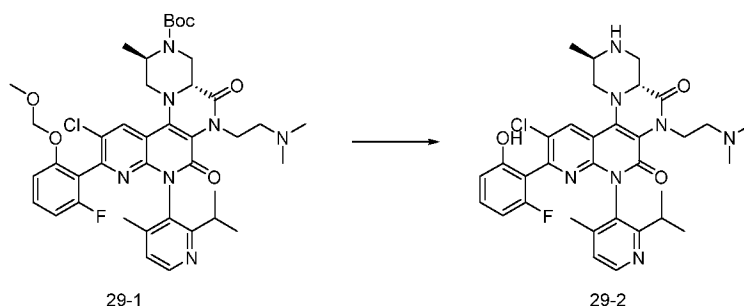
[1181] Стадия 1: Получение соединения 29-1



[1182] Соединение 25-3 (700 мг, 1 ммоль) и карбонат цезия (977 мг, 3 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (20 мл), и соединение 26-1 (432 мг, 3 ммоль) добавляли к нему при комнатной температуре (25°C). По завершении добавления в атмосфере азота, систему нагревали до 120 °C и перемешивали в течение 2 часов. Систему фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 1/10) с получением соединения 29-1.

[1183] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ = 778,2.

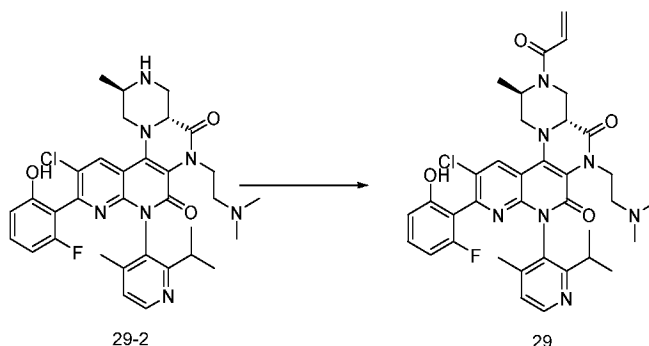
[1184] Стадия 2: Получение соединения 29-2



[1185] Соединение 29-1 (150 мг, 0,2 ммоль), соляную кислоту (бн, 7 мл) добавляли к смешанному растворителю метанол (0,6 мл) и тетрагидрофуран (6 мл). Систему нагревали до 55 °C и перемешивали в течение 10 мин. Систему концентрировали с получением неочищенного продукта соединения 29-2, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[1186] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ = 634,2.

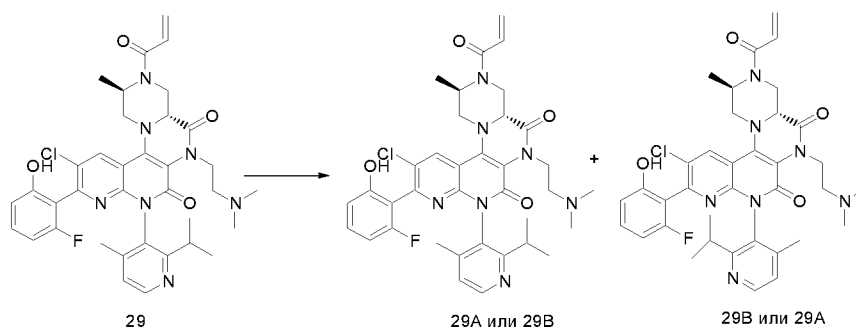
[1187] Стадия 3: Получение соединения 29



[1188] Соединение 29-2 (140 мг, 0,2 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл), и систему охлаждали до 0 °C, триэтиламин (0,3 мл, 2,1 ммоль) и акрилоилхлорид (27 мг, 0,3 ммоль) добавляли к нему капельно, реакцию проводили при 0 °C в течение 0,5 часов. Систему гасили метанолом и затем концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растворяли в метаноле (5 мл), карбонат калия (140 мг) добавляли к нему, по завершении добавления систему перемешивали при комнатной температуре (20 °C) в течение 30 мин. pH системы доводили до 6 соляной кислотой, смесь экстрагировали дихлорметаном (20 мл) и водой (20 мл); и органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: хроматографическая колонка Welch Xtimate[®] C18 21,2×250 мм, 10 мкм; температура колонки: 25 °C, подвижная фаза: вода (10 мМ/л NH₄HCO₃)-ацетонитрил; ацетонитрил 40%-60% 9 мин; скорость потока 30 мл/мин) с получением соединения 29.

[1189] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=688,2.

[1190] Стадия 4: Получение соединений 29А и 29В



[1191] Диастереомерное соединение 29 очищали методом СФХ («Колонка_3»; подвижная фаза: [CO₂-этанол (0,1% аммиака)]; этанол %:25%; скорость потока: 60 мл/мин; температура колонки: 38 °С). После концентрирования соединения 29А и соединения 29В получали.

[1192] Соединение 29А:

[1193] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,06 (brs, 1H), 8,37 (d, *J* = 4,9 Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,29 – 7,05 (m, 2H), 6,97 (dd, *J* = 16,8, 10,6 Гц, 0,75H), 6,79 (dd, *J* = 16,7, 10,7 Гц, 0,25H), 6,69 – 6,46 (m, 2H), 6,07 (dd, *J* = 16,8, 2,5 Гц, 1H), 5,68 (dd, *J* = 10,5, 2,4 Гц, 1H), 4,95 (d, *J* = 13,9 Гц, 0,25H), 4,82 – 4,66 (m, 0,75H), 4,54 (d, *J* = 14,0 Гц, 1H), 4,40 – 4,12 (m, 2H), 3,94 (dd, *J* = 20,5, 4,4 Гц, 1H), 3,68 (dd, *J* = 14,2, 4,4 Гц, 1H), 3,14 – 2,90 (m, 1H), 2,43 – 2,34 (m, 2H), 2,27 – 2,08 (m, 2H), 1,97 – 1,82 (m, 9H), 1,56 – 1,45 (m, 3H), 0,97 (dd, *J* = 6,6, 2,2 Гц, 3H), 0,78 (t, *J* = 6,0 Гц, 3H).

[1194] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=688,3.

[1195] СФХ 100% э.и. Время удерживания 3,559 мин.

[1196] Условия разделения: хроматографическая колонка: «Колонка_2»; подвижная фаза: [CO₂-этанол (0,05% DEA)]; этанол %: 5%-40% 5 мин, 40% 2,5 мин, 5% 2,5 мин; скорость потока: 2,5 мл/мин; температура колонки: 35 °С

[1197] Соединение 29В:

[1198] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,18 (brs, 1H), 8,45 (d, *J* = 4,9 Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,29 – 7,20 (m, 2H), 7,04 (dd, *J* = 16,8, 10,4 Гц, 0,75H), 6,86 (dd, *J* = 17,6, 10,4 Гц, 0,25H), 6,72 – 6,60 (m, 2H), 6,14 (d, *J* = 16,4 Гц, 1H), 5,75 (d, *J* = 10,7 Гц, 1H), 5,03 (d, *J* = 13,8 Гц, 0,25H), 4,80 (d, *J* = 7,8 Гц, 0,75H), 4,61 (d, *J* = 14,1 Гц, 1H), 4,43 – 4,30 (m, 1H), 4,28 – 4,15 (m, 1H), 4,04 – 3,89 (m, 1H), 3,75 (dd, *J* = 14,5, 4,4 Гц, 1H), 3,28 – 3,10 (m, 2H), 2,75 – 2,65 (m, 1H), 2,39 – 2,28 (m, 1H), 2,28 – 2,17 (m, 1H), 2,06 – 1,96 (m, 6H), 1,81 (d, *J* = 9,5 Гц, 3H), 1,53 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H), 1,11 (d, *J* = 6,9 Гц, 3H), 0,95 (d, *J* = 6,6 Гц, 3H).

[1199] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=688,3.

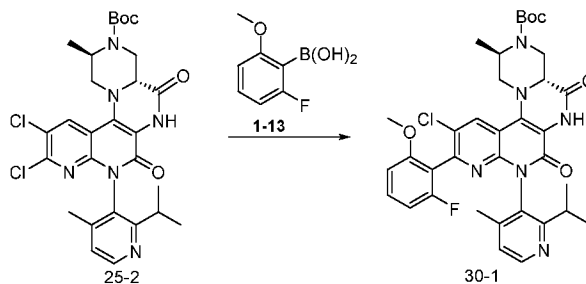
[1200] Время удерживания ВЭЖХ 5,269 мин.

[1201] Условия разделения: хроматографическая колонка: Waters XBridge 4,6* 100 мм, 3,5 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: вода (10 мМ раствор бикарбоната аммония)-ацетонитрил; ацетонитрил: 5%- 95% 7 мин; скорость потока: 1,2 мл/мин. СФХ 100% э.и. Время удерживания 4,349 мин.

[1202] Условия разделения: хроматографическая колонка: «Колонка_2»; подвижная фаза: [CO₂-этанол (0,05% DEA)]; этанол %: 5%-40% 5 мин, 40% 2,5 мин, 5% 2,5 мин; скорость потока: 2,5 мл/мин; температура колонки: 35 °С.

[1203] Вариант осуществления 30: Получение соединения 30

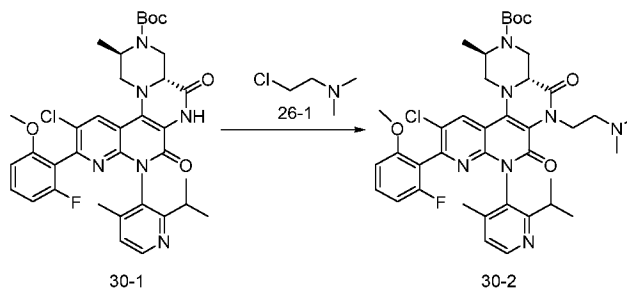
[1204] Стадия 1: Получение соединения 30-1



[1205] Соединение 25-2 (286 мг, 0,5 ммоль), соединение 1-13 (170 мг, 1 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (150 мг, 0,125 ммоль) и карбонат калия (138 мг, 1 ммоль) растворяли в смешанном растворителе диоксан (18 мл) и вода (1,8 мл). В атмосфере азота, систему нагревали до 100 °С и перемешивали в течение 2 часов. Систему концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-50%) с получением соединения 30-1.

[1206] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=677,2.

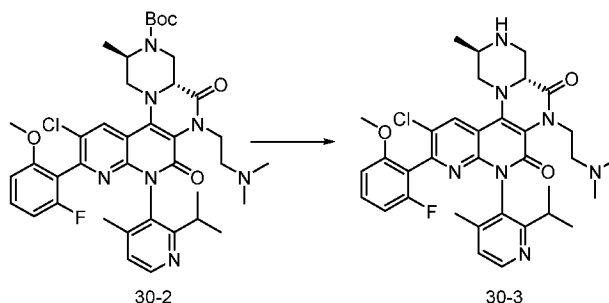
[1207] Стадия 2: Получение соединения 30-2



[1208] Соединение 30-1 (700 мг, 1 ммоль) и карбонат цезия (977 мг, 3 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (20 мл), и соединение 26-1 (432 мг, 3 ммоль) добавляли к нему при комнатной температуре (25°C). По завершении добавления в атмосфере азота, систему нагревали до 120 °С и перемешивали в течение 2 часов. Систему фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 1/10) с получением соединения 30-2.

[1209] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺= 748,2.

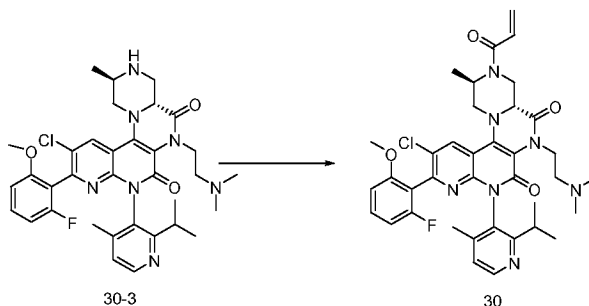
[1210] Стадия 3: Получение соединения 30-3



[1211] Соединение 30-2 (80 мг, 0,107 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл), и трифторуксусную кислоту (1 мл) добавляли к нему, и реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали с получением соединения 30-3, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[1212] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺= 648,4.

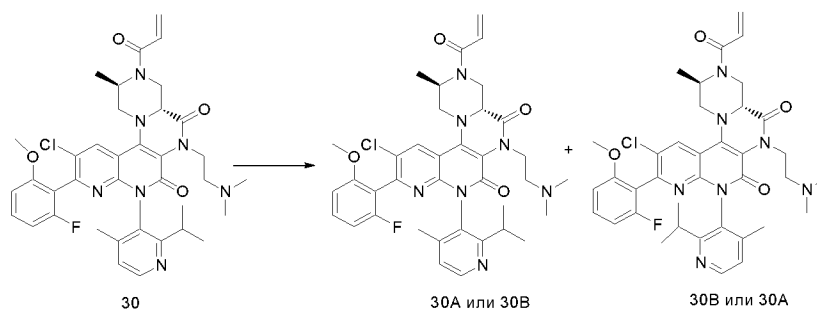
[1213] Стадия 4: Получение соединения 30



[1214] Соединение 30-3 (70 мг, 0,107 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл), и систему охлаждали до 0 °С, триэтиламин (0,1 мл, 0,7 ммоль) и акрилоилхлорид (14 мг, 0,2 ммоль) добавляли к нему капельно, реакцию проводили при 0 °С в течение 0,5 часов. Систему гасили водой, смесь экстрагировали дихлорметаном (10 мл) и водой (10 мл); и органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: хроматографическая колонка Welch Xtimate[®] C18 21,2×250 мм, 10 мкм; температура колонки: 25 °С, подвижная фаза: вода (10 мМ/л NH₄HCO₃)-ацетонитрил; ацетонитрил 45%-75% 9 мин; скорость потока 30 мл/мин) с получением соединения 30.

[1215] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=702,2.

[1216] Стадия 5: Получение соединений 30А и 30В



[1217] Диастереомерное соединение 30 очищали методом СФХ («Колонка_3»; подвижная фаза: [CO₂-этанол (0,1% аммиака)]; этанол %:35%; скорость потока: 80 мл/мин; температура колонки: 38 °С). После концентрирования соединение 30А и соединение 30В получали.

[1218] Соединение 30А:

[1219] ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,51 (t, *J* = 4,5 Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,45 – 7,27 (m, 1H), 7,18 – 6,98 (m, 2H), 6,88 – 6,61 (m, 2H), 6,34 (dd, *J* = 16,9, 1,9 Гц, 1H), 5,79 (dt, *J* = 10,7, 1,7 Гц, 1H), 5,07 (d, *J* = 7,3 Гц, 1H), 4,77 (d, *J* = 13,9 Гц, 1H), 4,64 – 4,37 (m, 1H), 3,80 (dt, *J* = 14,1, 4,7 Гц, 1H), 3,68 (d, *J* = 26,8 Гц, 3H), 3,34 – 3,02 (m, 2H), 2,48 (dt, *J* = 13,7, 7,1 Гц, 1H), 2,30 – 2,16 (m, 4H), 2,02 (d, *J* = 1,7 Гц, 3H), 1,75 – 1,46 (m, 9H), 1,19 (t, *J* = 6,5 Гц, 3H), 0,95 (dd, *J* = 12,9, 6,7 Гц, 3H).

[1220] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=702,3.

[1221] СФХ 100% э.и. Время удерживания 3,619 мин.

[1222] Условия разделения: хроматографическая колонка: «Колонка_2»; подвижная фаза: [CO₂-этанол (0,05% DEA)]; этанол %: 5%-40% 5 мин, 40% 2,5 мин, 5% 2,5 мин; скорость потока: 2,5 мл/мин; температура колонки: 35 °С.

[1223] Соединение 30В:

[1224] ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,51 (dd, $J = 4,9, 1,9$ Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,32 (td, $J = 8,4, 6,6$ Гц, 1H), 7,15 – 6,98 (m, 2H), 6,83 – 6,66 (m, 2H), 6,34 (dd, $J = 16,9, 2,0$ Гц, 1H), 5,79 (dt, $J = 10,8, 1,5$ Гц, 1H), 5,13 – 5,01 (m, 1H), 4,77 (d, $J = 14,0$ Гц, 1H), 4,53 – 4,35 (m, 1H), 3,79 (dt, $J = 14,1, 4,3$ Гц, 1H), 3,69 (d, $J = 10,7$ Гц, 3H), 3,43 – 3,17 (m, 2H), 2,70 (h, $J = 6,7$ Гц, 1H), 2,48 – 2,02 (m, 4H), 1,97 – 1,83 (m, 3H), 1,73 – 1,52 (m, 9H), 1,21 (dd, $J = 6,8, 5,0$ Гц, 3H), 1,05 (dd, $J = 8,0, 6,7$ Гц, 3H).

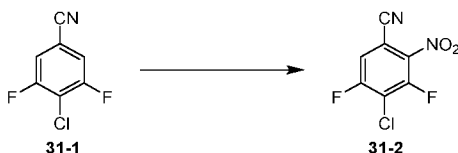
[1225] МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+$ =702,3.

[1226] СФХ 100% э.и. Время удерживания 4,635 мин.

[1227] Условия разделения: хроматографическая колонка: «Колонка_2»; подвижная фаза: [CO₂-этанол (0,05% DEA)]; этанол %: 5%-40% 5 мин, 40% 2,5 мин, 5% 2,5 мин; скорость потока: 2,5 мл/мин; температура колонки: 35 °С

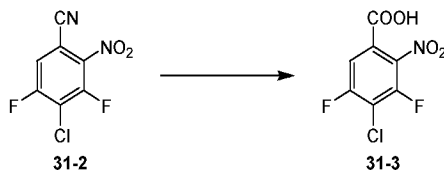
[1228] Вариант осуществления 31: Получение соединения 31

[1229] Стадия 1: Получение соединения 31-2



[1230] Нитрат калия (10,49 г, 103,72 ммоль) растворяли в концентрированной серной кислоте (80 мл), и систему перемешивали при комнатной температуре (20 °С) в течение 1 часа, затем соединение 31-1 (10 г, 57,62 ммоль) добавляли к нему порциями, по завершении добавления систему нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 2 часов. Систему гасили добавлением ледяной воды (200 мл) и фильтровали, и осадок на фильтре промывали водой (20 мл x 2) и сушили с получением соединения 31-2.

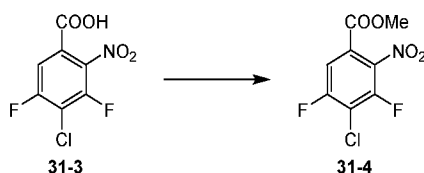
[1231] Стадия 2: Получение соединения 31-3



[1232] Соединение 31-2 (12,6 г, 57,65 ммоль) растворяли в 20% водном растворе серной кислоты (200 мл), и систему нагревали до 85 °С и перемешивали в течение 16 часов. Систему охлаждали до комнатной температуры (20 °С), разбавляли водой (1 л), экстрагировали этилацетатом (2 x 500 мл); органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением соединения 31-3.

[1233] ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ = 7,77 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H).

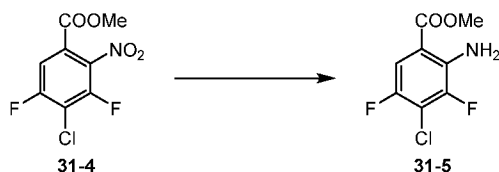
[1234] Стадия 3: Получение соединения 31-4



[1235] Соединение 31-3 (13 г, 54,73 ммоль) растворяли в метаноле (120 мл), тионилхлорид (26,04 г, 218,91 ммоль, 15,88 мл) добавляли к нему. По завершении добавления систему нагревали до 70 °С и перемешивали в течение 16 часов. Систему охлаждали до комнатной температуры (20 °С) и концентрировали

с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-10%) с получением соединения 31-4.

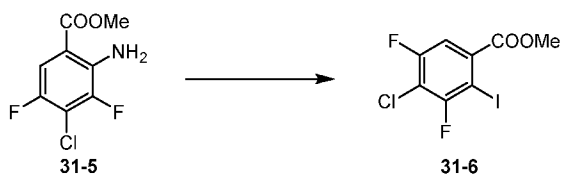
[1236] Стадия 4: Получение соединения 31-5



[1237] Соединение 31-4 (6 г, 23,85 ммоль) растворяли в смешанном растворителе этилацетат (50 мл) и дихлорметан (50 мл), и дигидрат хлорида олова (26,91 г, 119,25 ммоль) добавляли к нему. По завершении добавления систему перемешивали при комнатной температуре (20 °C) в течение 16 часов. Систему фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением соединения 31-5.

[1238] ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ = 7,50 (dd, $J=2,3$, 9,8 Гц, 1H), 5,74 (br s, 2H), 3,92 (s, 3H).

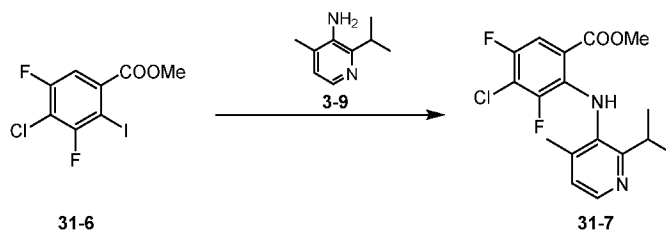
[1239] Стадия 5: Получение соединения 31-6



[1240] Соединение 31-5 (8 г, 36,10 ммоль), йодид меди (6,88 г, 36,10 ммоль), и йодид калия (11,99 г, 72,21 ммоль) растворяли в ацетонитриле (100 мл), и трет-бутилнитрит (11,17 г, 108,31 ммоль, 12,88 мл) добавляли к нему при 0 °C. В атмосфере азота, систему нагревали до 80 °C и перемешивали в течение 2 часов. Систему охлаждали до комнатной температуры (20 °C), гасили добавлением водного раствора тиосульфата натрия (100 мл), разбавляли водой (100 мл), и экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3); органические фазы объединяли, и органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-7%) с получением соединения 31-6.

[1241] ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ = 7,82-7,74 (m, 1H), 3,89 (s, 3H).

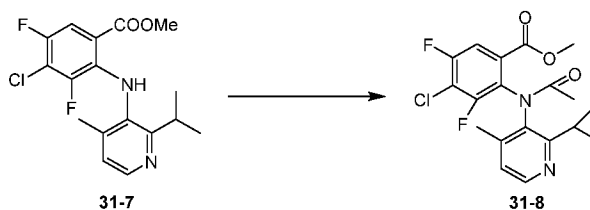
[1242] Стадия 6: Получение соединения 31-7



[1243] При комнатной температуре (20 °C), соединение 31-6 (7 г, 21,05 ммоль), соединение 3-9 (3,51 г, 23,37 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1,93 г, 2,11 ммоль), Xantphos (1,22 г, 2,11 ммоль), карбонат цезия (13,72 г, 42,11 ммоль) растворяли в толуоле (100 мл), и в атмосфере азота, систему нагревали до 100 °C и перемешивали в течение 16 часов. Систему охлаждали до комнатной температуры и концентрировали, остаток разделяли и экстрагировали водой (50 мл) и этилацетатом (30 мл x 3), органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-7%) с получением соединения 31-7.

[1244] ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta = 8,74\text{-}8,72$ (m, 1H), $8,28\text{-}8,26$ (m, 1H), $7,72\text{-}7,68$ (m, 1H), $7,11\text{-}7,08$ (m, 1H), $3,84$ (s, 3H), $3,26\text{-}3,21$ (m, 1H), $2,08$ (s, 3H), $1,12\text{-}1,04$ (m, 6H).

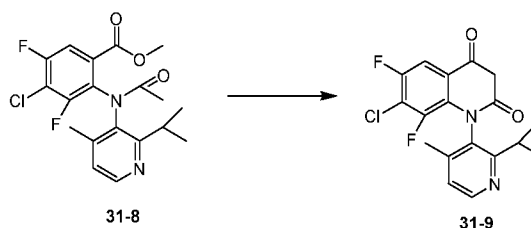
[1245] Стадия 7: Получение соединения 31-8



[1246] При 0°C , соединение 31-7 (3 г, 8,46 ммоль) растворяли в N,N -диметилформамиде (30 мл), и гидрид натрия (2,03 г, 50,74 ммоль, 60% чистота) добавляли к нему порциями, по завершении добавления реакцию проводили при 0°C в течение 30 мин. Ацетилхлорид (3,98 г, 50,74 ммоль, 3,62 мл) добавляли капельно к системе при 0°C . По завершении добавления в атмосфере азота, систему нагревали до комнатной температуры (20°C) и реакцию проводили в течение 16 часов. Реакцию гасили добавлением воды (300 мл) к системе, и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2); органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-100%) с получением соединения 31-8.

[1247] МС (ИЭР) m/z ($M+H$) $^+ = 397,0$.

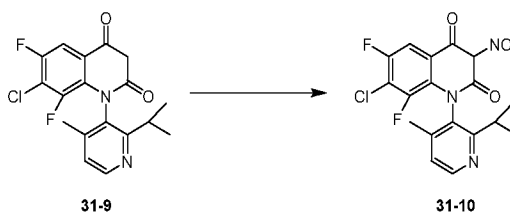
[1248] Стадия 8: Получение соединения 31-9



[1249] При комнатной температуре (20°C), соединение 31-8 (1,5 г, 3,78 ммоль) растворяли в толуоле (40 мл), и трет-бутоксид калия (1 М, 11,34 мл) добавляли к нему. По завершении добавления в атмосфере азота, реакцию проводили при комнатной температуре (20°C) в течение 20 мин. Реакцию гасили добавлением воды (10 мл) к системе, рН доводили до нейтрального значения 1н соляной кислотой, и смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3), органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением соединения 31-9, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[1250] МС (ИЭР) m/z ($M+H$) $^+ = 364,9$.

[1251] Стадия 9: Получение соединения 31-10

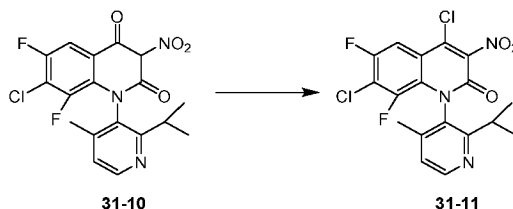


[1252] Соединение 31-9 (1,2 г, 3,29 ммоль) растворяли в ледяной уксусной кислоте (15 мл), и азотную кислоту (2,49 г, 39,48 ммоль, 1,78 мл) добавляли капельно к системе при комнатной температуре (20°C). По завершении капельного добавления систему нагревали до 80°C и перемешивали в течение 2 часов.

Систему охлаждали до комнатной температуры, концентрировали для удаления большей части ледяной уксусной кислоты, и остаток вливали в ледяную воду (10 мл), осаждали, фильтровали, и осадок на фильтре промывали водой и сушили с получением соединения 31-10, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки.

[1253] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=409,9.

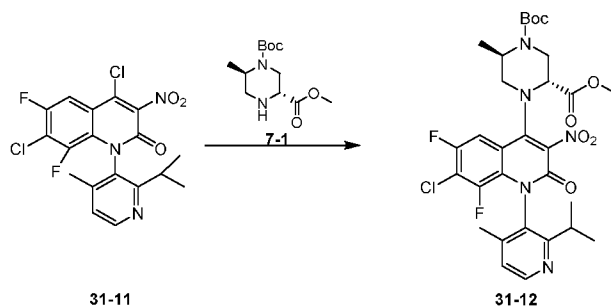
[1254] Стадия 10: Получение соединения 31-11



[1255] Соединение 31-10 (0,9 г, 2,20 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (851,59 мг, 6,59 ммоль, 1,15 мл) растворяли в ацетонитриле (10 мл), и при комнатной температуре (20 °С), оксихлорид фосфора (1,01 г, 6,59 ммоль, 612,31 мкл) добавляли к нему. По завершении добавления систему нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 2 часов. Систему охлаждали до комнатной температуры (20 °С), вливали в воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 10 мл). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением соединения 31-11, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[1256] ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ = 8,64 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,89 (dd, $J=2,0, 8,5$ Гц, 1H), 7,18 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 2,69 - 2,58 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,26 - 1,12 (m, 6H).

[1257] Стадия 11: Получение соединения 31-12

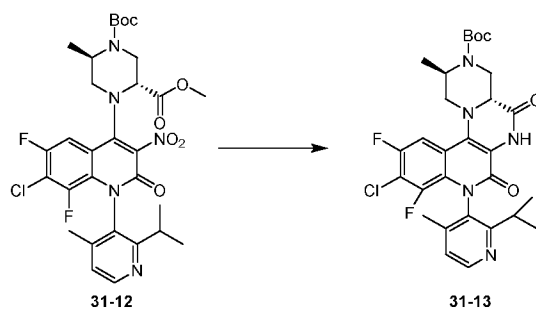


[1258] Соединение 31-11 (0,8 г, 1,87 ммоль), соединение 7-1 (579,10 мг, 2,24 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламин (362,17 мг, 2,80 ммоль, 488,10 мкл) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл), и систему нагревали до 70 °С и перемешивали в течение 20 часов. Систему концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-40%) с получением соединения 31-12.

[1259] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=650,1.

[1260] ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ = 8,60 (dd, $J=2,1, 4,9$ Гц, 1H), 8,15 - 7,76 (m, 1H), 7,15 (dd, $J=5,1, 6,7$ Гц, 1H), 4,60 - 4,41 (m, 2H), 4,31 (br s, 1H), 4,00 (br s, 1H), 3,81 (d, $J=1,0$ Гц, 3H), 3,63 - 3,48 (m, 1H), 3,24 - 3,07 (m, 1H), 2,77 - 2,55 (m, 1H), 2,10 - 2,02 (m, 3H), 1,51 (d, $J=1,3$ Гц, 9H), 1,35 (t, $J=6,0$ Гц, 3H), 1,25 - 1,13 (m, 6H)

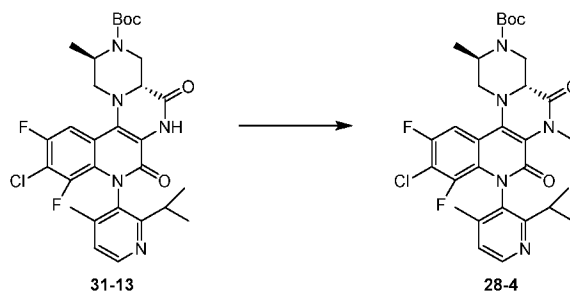
[1261] Стадия 12: Получение соединения 31-13



[1262] Соединение 31-12 (0,9 г, 1,38 ммоль) и порошок железа (231,95 мг, 4,15 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (15 мл), и систему нагревали до 85 °С и перемешивали в течение 1 часа в атмосфере азота. Систему фильтровали через диатомит, фильтрат концентрировали, остаток растворяли в этилацетате, промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, органическую фазу сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением соединения 31-13, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[1263] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=588,1.

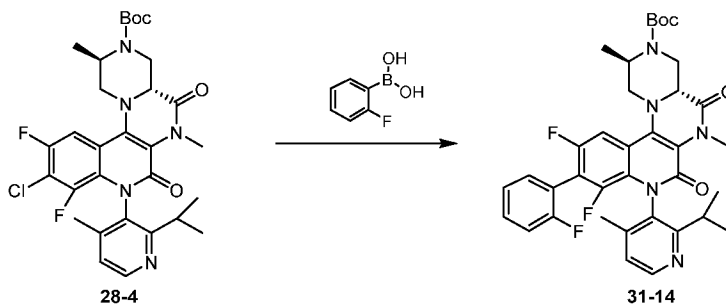
[1264] Стадия 13: Получение соединения 28-4



[1265] Соединение 31-13 (800 мг, 1,36 ммоль) и карбонат калия (376,04 мг, 2,72 ммоль) растворяли в ацетоне (10 мл), и метилиодид (1,93 г, 13,60 ммоль, 846,92 мкл) добавляли к нему при комнатной температуре (20°C). По завершении добавления в атмосфере азота, систему нагревали до 40 °С и перемешивали в течение 16 часов. Систему охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-50%) с получением соединения 28-4.

[1266] ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ = 8,62 (d, *J*=5,0 Гц, 1H), 7,59 (br d, *J*=9,0 Гц, 1H), 7,17 (dd, *J*=4,8, 15,8 Гц, 1H), 4,90 (br d, *J*=12,3 Гц, 1H), 4,64 - 4,29 (m, 1H), 3,55 - 3,38 (m, 4H), 3,14 - 2,92 (m, 2H), 2,88 - 2,35 (m, 1H), 2,21 - 2,00 (m, 3H), 1,45-1,59 (m, 12H), 1,26 - 1,01 (m, 6H).

[1267] Стадия 14: Получение соединения 31-14

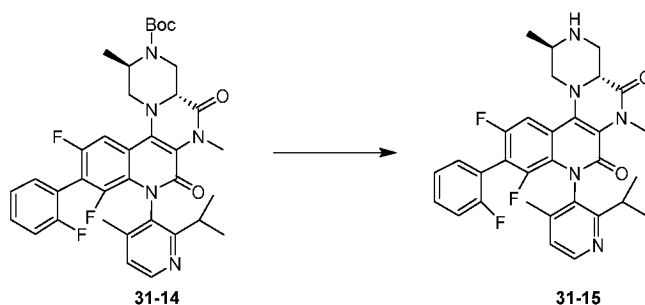


[1268] Соединение 28-4 (100 мг, 166,09 мкмоль), *o*-фторфенилбороновую кислоту (46,48 мг, 332,19 мкмоль), метансульфонато (2-дициклогексилфосфино-2',6'-ди-*i*-пропокси-1,1'-бифенил)(2-амино-1,1'-

бифенил-2-ил)палладий(II) (13,89 мг, 16,61 мкмоль), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-ди-*i*-пропокси-1,1'-бифенил (7,75 мг, 16,61 мкмоль) и карбонат калия (45,91 мг, 332,19 мкмоль) растворяли в смешанном растворителе диоксан (1 мл) и вода (0,1 мл). В атмосфере азота, систему нагревали до 100 °С и перемешивали в течение 5 часов. Систему концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-40%) с получением соединения 31-14.

[1269] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=662,6.

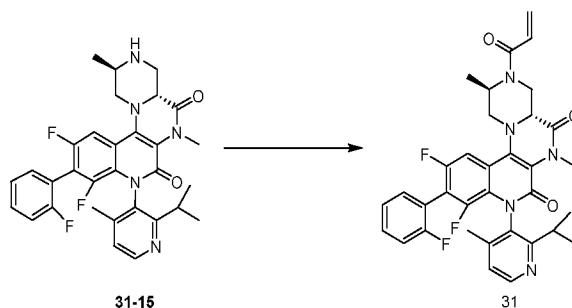
[1270] Стадия 15: Получение соединения 31-15



[1271] Соединение 31-14 (100 мг, 151,12 мкмоль) растворяли в дихлорметане (1 мл), диоксановый раствор хлороводорода (5 М, 5 мл) добавляли к нему, по завершении добавления систему перемешивали при комнатной температуре (25 °С) в течение 2 часов. Систему концентрировали с получением соединения 31-15, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[1272] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=562,1.

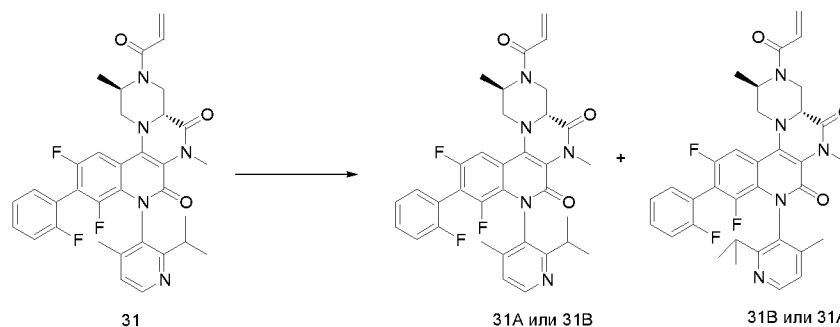
[1273] Стадия 16: Получение соединения 31



[1274] Соединение 31-15 (90 мг, 150,49 мкмоль, гидрохлорид) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) и водный раствор (5 мл) бикарбоната натрия (63,21 мг, 752,44 мкмоль), и тетрагидрофурановый раствор акрилового ангидрида (0,5 М, 361,17 мкл) добавляли к нему капельно. По завершении добавления реакцию проводили при комнатной температуре (20 °С) в течение 1 часа. Систему гасили метанолом (0,1 мл) и экстрагировали этилацетатом (5 мл), органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали; и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: хроматографическая колонка Phenomenex Gemini-NX 80*30 мм*3 мкм, подвижная фаза: вода (10 мМ раствор бикарбоната аммония)-ацетонитрил; ацетонитрил 46%-76% 9 мин) с получением соединения 31.

[1275] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=616,4.

[1276] Стадия 17: Получение соединений 31А и 31В



[1277] Диастереомерное соединение 31 очищали методом СФХ (Phenomenex-Cellulose-2 (250 мм*30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [CO₂- метанол (0,1% аммиака)]; метанол %:50%). После концентрирования соединения 31А и соединения 31В получали.

[1278] Соединение 31А:

[1279] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ = 8,48 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7,74 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,41 - 7,12 (m, 5H), 6,33 - 6,18 (m, 1H), 5,90 - 5,74 (m, 1H), 4,78 (m, 2H), 4,04 - 3,85 (m, 2H), 3,52-3,45 (m, 4H), 3,04 - 2,87 (m, 1H), 2,58-2,52 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,77 - 1,63 (m, 3H), 1,20 - 1,03 (m, 6H).

[1280] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ = 616,2

[1281] Время удерживания ВЭЖХ 4,12 мин.

[1282] Условия разделения: хроматографическая колонка WELCH Ultimate LP-C18 150*4,6 мм, 5 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: вода (0,0688% раствор трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил (0,0625% раствор трифторуксусной кислоты); ацетонитрил: 10%-80% 10 мин, 80% 5 мин; скорость потока: 1,5 мл/мин

[1283] СФХ время удерживания 5,115 мин.

[1284] Условия разделения: хроматографическая колонка: Cellulose 2 150*4,6 мм I.D., 5 мкм; температура колонки: 35 °С; подвижная фаза: CO₂-метанол (0,05% DEA); метанол: 40%-40%; скорость потока: 2,5 мл/мин.

[1285] Соединение 31В:

[1286] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ = 8,47 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7,75 (d, J=9,5 Гц, 1H), 7,56 - 7,47 (m, 1H), 7,42 - 7,03 (m, 5H), 6,33 - 6,22 (m, 1H), 5,88 - 5,77 (m, 1H), 4,82-4,50 (m, 2H), 4,01 - 3,85 (m, 2H), 3,53-4,35 (m, 4H), 3,09 - 2,89 (m, 2H), 2,00 (d, J=6,0 Гц, 3H), 1,76 - 1,64 (m, 3H), 1,29 - 1,13 (m, 6H).

[1287] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ = 616,2.

[1288] Время удерживания ВЭЖХ 4,11 мин.

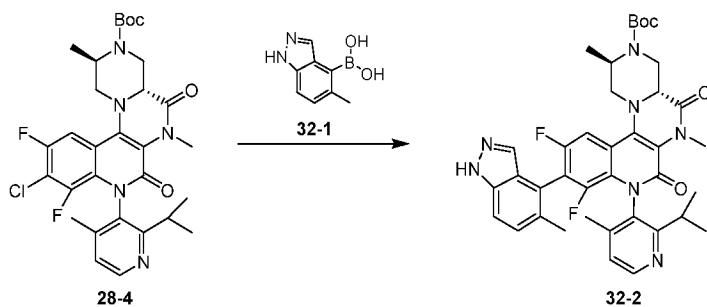
[1289] Условия разделения: хроматографическая колонка WELCH Ultimate LP-C18 150*4,6 мм, 5 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: вода (0,0688% раствор трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил (0,0625% раствор трифторуксусной кислоты); ацетонитрил: 10%-80% 10 мин, 80% 5 мин; скорость потока: 1,5 мл/мин

[1290] СФХ время удерживания 7,223 мин

[1291] Условия разделения: хроматографическая колонка: Cellulose 2 150*4,6 мм I.D., 5 мкм; температура колонки: 35 °С; подвижная фаза: CO₂-метанол (0,05% DEA); метанол: 40%-40%; скорость потока: 2,5 мл/мин.

[1292] Вариант осуществления 32: Получение соединения 32

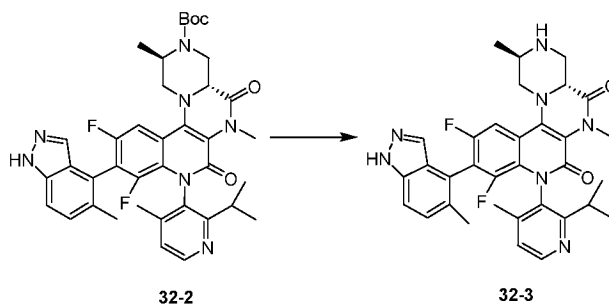
[1293] Стадия 1: Получение соединения 32-2



[1294] Соединение 28-4 (120 мг, 199,31 мкмоль), соединение 32-1 (70,15 мг, 398,62 мкмоль), метансульфонато-(2-дициклогексилфосфино-2',6'-ди-*i*-пропокси-1,1'-бифенил)(2-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II) (16,67 мг, 19,93 мкмоль), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-ди-*i*-пропокси-1,1'-бифенил (9,30 мг, 19,93 мкмоль) и карбонат калия (55,09 мг, 398,62 мкмоль) растворяли в смешанном растворителе диоксан (1 мл) и вода (0,1 мл). В атмосфере азота, систему нагревали до 100 °С и перемешивали в течение 5 часов. Систему концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-60%) с получением соединения 32-2.

[1295] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺= 698,3.

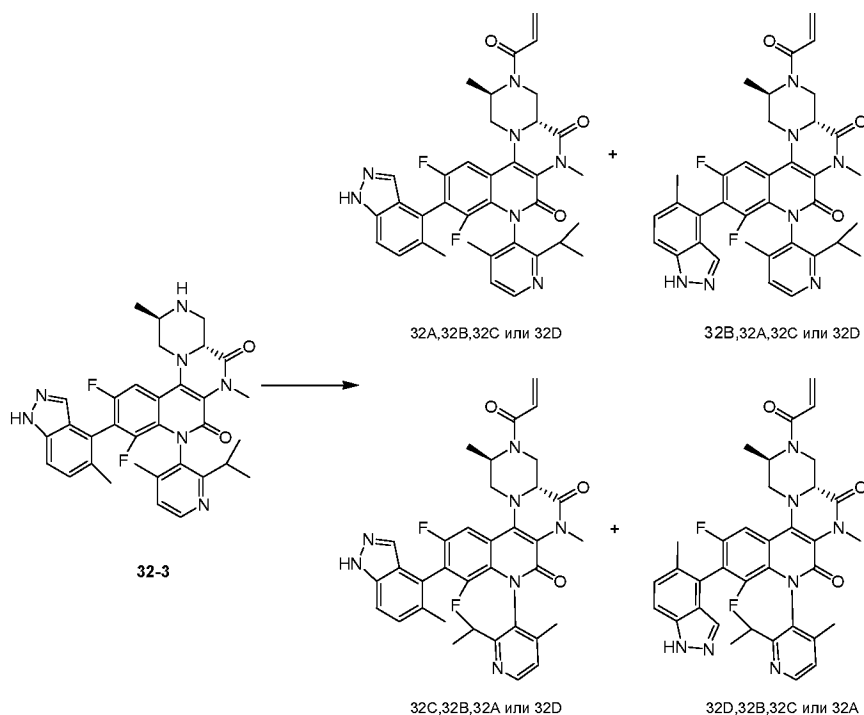
[1296] Стадия 2: Получение соединения 32-3



[1297] Соединение 32-2 (102 мг, 146,18 мкмоль) растворяли в дихлорметане (1 мл), диоксанный раствор хлороводорода (5 М, 5 мл) добавляли к нему, по завершении добавления систему перемешивали при комнатной температуре (25 °С) в течение 2 часов. Систему концентрировали с получением соединения 32-3, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[1298] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=598,1.

[1299] Стадия 3: Получение соединения 32



[1300] Соединение 32-3 (92 мг, 145,08 мкмоль, гидрохлорид) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) и водного раствора (5 мл) бикарбоната натрия (121,88 мг, 1,45 ммоль), и тетрагидрофурановый раствор акрилового ангидрида (0,5 М, 377,21 мкл) добавляли к нему капельно. По завершении добавления реакцию проводили при комнатной температуре (20°C) в течение 2 часов. Систему гасили метанолом (0,1 мл) и экстрагировали этилацетатом (5 мл x 2), органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали; и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: хроматографическая колонка Phenomenex Gemini-NX 80*30 мм*3 мкм, подвижная фаза: вода (10 мМ раствор бикарбоната аммония)-ацетонитрил; ацетонитрил 39%-69% 9 мин) с получением соединений 32А, 32В, 32С и 32D.

[1301] Соединение 32А:

[1302] ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ = 8,41 (d, J =5,0 Гц, 1H), 7,82 (d, J =8,0 Гц, 1H), 7,55 (d, J =9,0 Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,37 (d, J =8,5 Гц, 1H), 7,28 (d, J =5,3 Гц, 1H), 7,20 - 6,74 (m, 1H), 6,27 (d, J =18,8 Гц, 1H), 5,90 - 5,74 (m, 1H), 4,82-4,50 (m, 2H), 4,07 - 3,91 (m, 2H), 3,52-3,45 (m, 4H), 2,99 - 2,60 (m, 2H), 2,23 (s, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,78 - 1,65 (m, 3H), 1,20 - 0,97 (m, 6H).

[1303] МС (ИЭР) m/z ($M+H$) $^+$ = 652,2.

[1304] Время удерживания ВЭЖХ 3,49 мин.

[1305] Условия разделения: хроматографическая колонка WELCH Ultimate LP-C18 150*4,6 мм, 5 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: вода (0,0688% раствор трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил (0,0625% раствор трифторуксусной кислоты); ацетонитрил: 10%-80% 10 мин, 80% 5 мин; скорость потока: 1,5 мл/мин

[1306] Соединение 32В:

[1307] ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ = 8,42 (d, J =4,8 Гц, 1H), 7,82 (d, J =8,0 Гц, 1H), 7,55 (d, J =8,8 Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,37 (d, J =8,5 Гц, 1H), 7,23 (d, J =4,8 Гц, 1H), 7,20 - 6,80 (m, 1H), 6,33 - 6,24 (m, 1H), 5,88 -

5,79 (m, 1H), 4,82-4,50 (m, 2H), 4,04 - 3,85 (m, 2H), 3,54 - 3,37 (m, 4H), 3,10 - 2,90 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,77 - 1,66 (m, 3H), 1,27 - 1,12 (m, 6H).

[1308] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ = 652,2.

[1309] Время удерживания ВЭЖХ 3,53 мин.

[1310] Условия разделения: хроматографическая колонка WELCH Ultimate LP-C18 150*4,6 мм, 5 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: вода (0,0688% раствор трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил (0,0625% раствор трифторуксусной кислоты); ацетонитрил: 10%-80% 10 мин, 80% 5 мин; скорость потока: 1,5 мл/мин.

[1311] Соединение 32С:

[1312] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ = 8,43 (d, *J*=5,0 Гц, 1H), 7,80 (d, *J*=9,5 Гц, 1H), 7,59 - 7,48 (m, 2H), 7,38 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,25 (d, *J*=5,3 Гц, 1H), 7,21 - 6,83 (m, 1H), 6,29-6,25 (m, 1H), 5,88 - 5,78 (m, 1H), 4,82-4,50 (m, 2H), 4,03 - 3,86 (m, 2H), 3,54 - 3,39 (m, 4H), 3,15 - 2,90 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,77 - 1,66 (m, 3H), 1,30 - 1,07 (m, 6H).

[1313] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ = 652,2.

[1314] Время удерживания ВЭЖХ 3,66 мин.

[1315] Условия разделения: хроматографическая колонка WELCH Ultimate LP-C18 150*4,6 мм, 5 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: вода (0,0688% раствор трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил (0,0625% раствор трифторуксусной кислоты); ацетонитрил: 10%-80% 10 мин, 80% 5 мин; скорость потока: 1,5 мл/мин.

[1316] Соединение 32D:

[1317] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ = 8,42 (d, *J*=5,0 Гц, 1H), 7,80 (d, *J*=10,0 Гц, 1H), 7,58 - 7,50 (m, 2H), 7,37 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,26 (d, *J*=4,8 Гц, 1H), 7,18-7,12 (m, 1H), 6,35 - 6,21 (m, 1H), 5,91 - 5,75 (m, 1H), 4,82-4,50 (m, 2H), 4,07 - 3,87 (m, 2H), 3,50 - 3,38 (m, 4H), 2,99 - 2,87 (m, 1H), 2,72 - 2,51 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,79 - 1,65 (m, 3H), 1,19 - 0,96 (m, 6H).

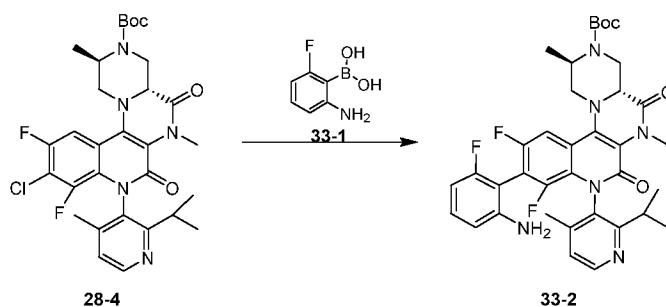
[1318] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ = 652,2.

[1319] Время удерживания ВЭЖХ 3,70 мин

[1320] Условия разделения: хроматографическая колонка WELCH Ultimate LP-C18 150*4,6 мм, 5 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: вода (0,0688% раствор трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил (0,0625% раствор трифторуксусной кислоты); ацетонитрил: 10%-80% 10 мин, 80% 5 мин; скорость потока: 1,5 мл/мин.

[1321] Вариант осуществления 33: Получение соединения 33

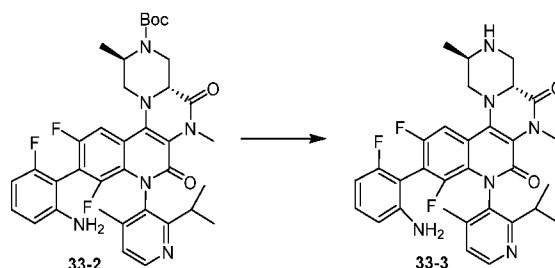
[1322] Стадия 1: Получение соединения 33-2



[1323] Соединение 28-4 (100 мг, 166,09 мкмоль), соединение 33-1 (68,15 мг, 249,14 мкмоль), метансульфонато-(2-дициклогексилфосфино-2',6'-ди-*i*-пропокси-1,1'-бифенил)(2-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II) (13,89 мг, 16,61 мкмоль), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-ди-*i*-пропокси-1,1'-бифенил (7,75 мг, 16,61 мкмоль) и карбонат калия (68,86 мг, 498,27 мкмоль) растворяли в смешанном растворителе диоксан (2 мл) и вода (0,2 мл). В атмосфере азота, систему нагревали до 100 °С и перемешивали в течение 5 часов. Систему концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-30%) с получением соединения 33-2.

[1324] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ = 677,3.

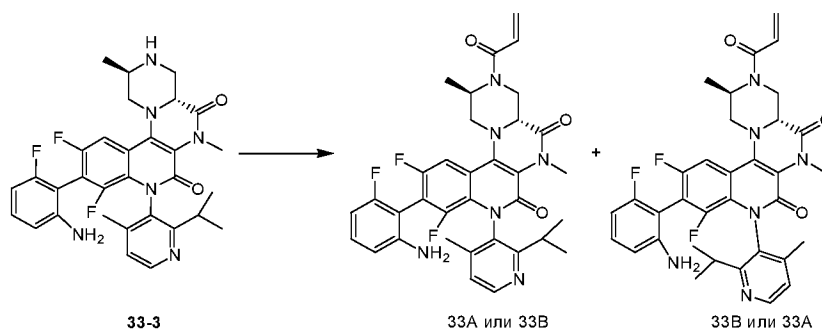
[1325] Стадия 2: Получение соединения 33-3



[1326] Соединение 33-2 (95 мг, 140,38 мкмоль) растворяли в дихлорметане (1 мл), диоксанный раствор хлороводорода (5 М, 5 мл) добавляли к нему, по завершении добавления систему перемешивали при комнатной температуре (25 °С) в течение 2 часов. Систему концентрировали с получением соединения 33-3, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

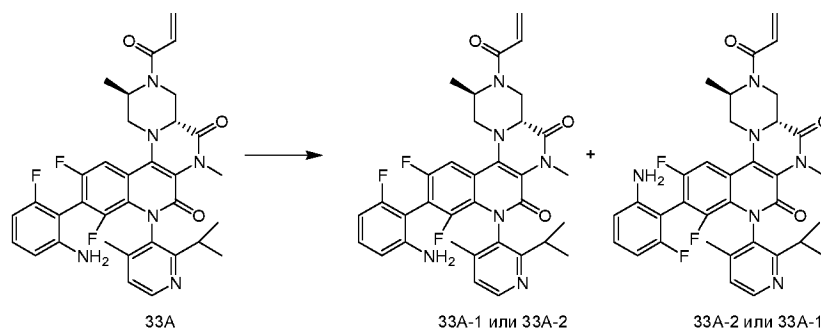
[1327] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ = 577,2.

[1328] Стадия 3: Получение соединения 33



[1329] Соединение 33-3 (90 мг, 146,80 мкмоль, гидрохлорид) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) и водном растворе (5 мл) бикарбоната натрия (12,33 мг, 146,80 мкмоль), и тетрагидрофурановый раствор акрилового ангидрида (0,5 М, 352,32 мкл) добавляли к нему каплями. По завершении добавления реакцию проводили при комнатной температуре (20 °С) в течение 2 часов. Систему гасили метанолом (0,1 мл) и экстрагировали этилацетатом (5 мл x 2), органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали; и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: хроматографическая колонка Phenomenex Gemini-NX 80*30 мм*3 мкм, подвижная фаза: вода (10 мМ раствор бикарбоната аммония)-ацетонитрил; ацетонитрил 42%-72% 9 мин) с получением соединений 33А и 33В.

[1330] Стадия 4: Получение соединений 33А-1 и 33А-2



[1331] Диастереомерное соединение 33А очищали методом СФХ (Phenomenex-Cellulose-2 (250 мм*30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [CO₂- метанол (0,1% аммиака)]; метанол %:45%). После концентрирования соединение 33А-1 и соединение 33А-2 получали.

[1332] Соединение 33А-1:

[1333] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 8,46 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7,57 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,26 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,15 - 6,83 (m, 2H), 6,50 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,35 (t, J=8,8 Гц, 1H), 6,21 - 6,09 (m, 1H), 5,82 - 5,64 (m, 1H), 5,21 (br s, 2H), 4,85-4,78 (m, 1H), 4,64 - 4,37 (m, 1H), 3,99 - 3,88 (m, 1H), 3,79-3,71 (m, 1H), 3,45 - 3,35 (m, 4H), 2,94 - 2,73 (m, 1H), 2,71 - 2,58 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,63 - 1,48 (m, 3H), 1,10 - 0,91 (m, 6H).

[1334] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ = 631,2.

[1335] Время удерживания ВЭЖХ 3,70 мин

[1336] Условия разделения: хроматографическая колонка WELCH Ultimate LP-C18 150*4,6 мм, 5 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: вода (0,0688% раствор трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил (0,0625% раствор трифторуксусной кислоты); ацетонитрил: 10%-80% 10 мин, 80% 5 мин; скорость потока: 1,5 мл/мин

[1337] СФХ время удерживания 5,22 мин.

[1338] Условия разделения: хроматографическая колонка: Cellulose 2 150*4,6 мм I.D., 5 мкм; температура колонки: 35 °С; подвижная фаза: CO₂-метанол (0,05% DEA); метанол: 40%-40%; скорость потока: 2,5 мл/мин.

[1339] Соединение 33А-2:

[1340] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ = 8,46 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7,74 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,27 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,23 - 6,83 (m, 2H), 6,61 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,41 (t, J=8,9 Гц, 1H), 6,31 - 6,21 (m, 1H), 5,91 - 5,74 (m, 1H), 4,82-4,50 (m, 2H), 3,99 - 3,84 (m, 2H), 3,51-3,43 (m, 4H), 2,98-2,92 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,76 - 1,64 (m, 3H), 1,27 - 1,09 (m, 6H).

[1341] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ = 631,1.

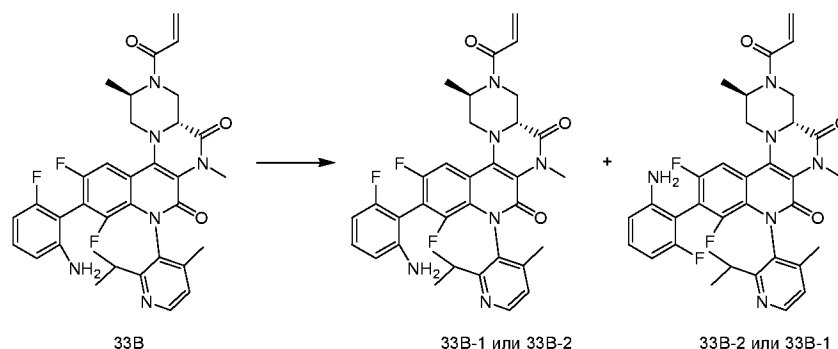
[1342] Время удерживания ВЭЖХ 3,67 мин.

[1343] Условия разделения: хроматографическая колонка WELCH Ultimate LP-C18 150*4,6 мм, 5 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: вода (0,0688% раствор трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил (0,0625% раствор трифторуксусной кислоты); ацетонитрил: 10%-80% 10 мин, 80% 5 мин; скорость потока: 1,5 мл/мин.

[1344] СФХ время удерживания 6,417 мин.

[1345] Условия разделения: хроматографическая колонка: Cellulose 2 150*4,6 мм I.D., 5 мкм; температура колонки: 35 °С; подвижная фаза: CO₂-метанол (0,05% DEA); метанол: 40%-40%; скорость потока: 2,5 мл/мин.

[1346] Стадия 5: Получение соединений 33В-1 и 33В-2



[1347] Диастереомерное соединение 33В очищали методом СФХ (Phenomenex-Cellulose-2 (250 мм*30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [CO₂- метанол (0,1% аммиака)]; метанол %:45%). После концентрирования соединение 33В-1 и соединение 33В-2 получали.

[1348] Соединение 33В-1:

[1349] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ = 8,47 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,72 (d, J=9,8 Гц, 1H), 7,30 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7,19 - 7,08 (m, 2H), 6,60 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,40 (t, J=8,8 Гц, 1H), 6,28-6,22 (m, 1H), 5,88-5,81 (m, 1H), 4,82-4,50 (m, 2H), 4,07 - 3,89 (m, 2H), 3,55 - 3,36 (m, 4H), 3,00 - 2,85 (m, 1H), 2,62 - 2,46 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,77 - 1,63 (m, 3H), 1,15 - 0,98 (m, 6H).

[1350] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ = 631,1.

[1351] Время удерживания ВЭЖХ 3,82 мин.

[1352] Условия разделения: хроматографическая колонка WELCH Ultimate LP-C18 150*4,6 мм, 5 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: вода (0,0688% раствор трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил (0,0625% раствор трифторуксусной кислоты); ацетонитрил: 10%-80% 10 мин, 80% 5 мин; скорость потока: 1,5 мл/мин

[1353] СФХ время удерживания 4,576 мин.

[1354] Условия разделения: хроматографическая колонка: Cellulose 2 150*4,6 мм I.D., 5 мкм; температура колонки: 35 °С; подвижная фаза: CO₂-метанол (0,05% DEA); метанол: 40%-40%; скорость потока: 2,5 мл/мин.

[1355] Соединение 33В-2:

[1356] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ = 8,47 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,73 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,28 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,21 - 7,10 (m, 2H), 6,59 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,40 (t, J=8,7 Гц, 1H), 6,31 - 6,23 (m, 1H), 5,88 - 5,76 (m, 1H), 4,81-4,50 (m, 2H), 4,02 - 3,84 (m, 2H), 3,53 - 3,38 (m, 4H), 3,09 - 2,93 (m, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,76 - 1,65 (m, 3H), 1,27 - 1,11 (m, 6H).

[1357] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ = 631,1.

[1358] Время удерживания ВЭЖХ 3,87 мин.

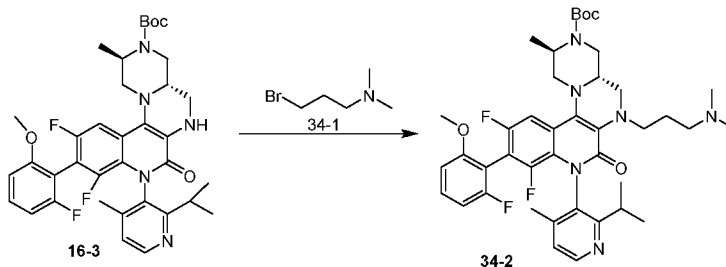
[1359] Условия разделения: хроматографическая колонка WELCH Ultimate LP-C18 150*4,6 мм, 5 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: вода (0,0688% раствор трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил (0,0625% раствор трифторуксусной кислоты); ацетонитрил: 10%-80% 10 мин, 80% 5 мин; скорость потока: 1,5 мл/мин

[1360] СФХ время удерживания 6,411 мин.

[1361] Условия разделения: хроматографическая колонка: Cellulose 2 150*4,6 мм I.D., 5 мкм; температура колонки: 35 °С; подвижная фаза: CO₂-метанол (0,05% DEA); метанол: 40%-40%; скорость потока: 2,5 мл/мин.

[1362] Вариант осуществления 34: Получение соединения 34

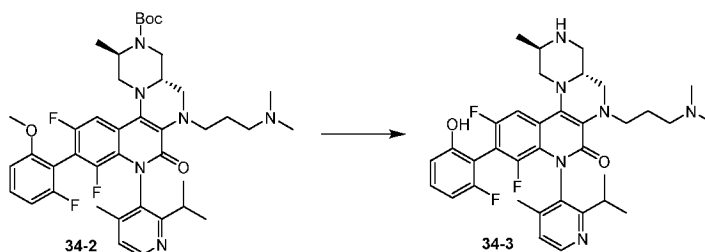
[1363] Стадия 1: Получение соединения 34-2



[1364] Соединение 16-3 (120 мг, 180,80 мкмоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (2 мл), и гидрид натрия (60 мг, 1,50 ммоль, 60%) добавляли к нему, по завершении добавления и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (25 °С) в течение 0,5 часов; затем соединение 34-1 (178,47 мг, 722,66 мкмоль, HBr соль) добавляли к нему и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (25 °С) в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили 10 каплями насыщенного раствора хлорида аммония, разбавляли этилацетатом (30 мл), промывали водой (10 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл) последовательно, и органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали; фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного продукта 34-2, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[1365] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ = 749,3.

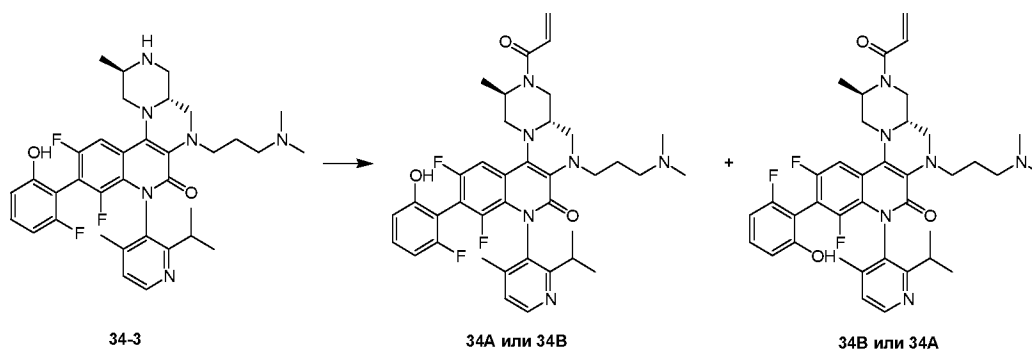
[1366] Стадия 2: Получение соединения 34-3



[1367] Соединение 34-2 (150 мг, 200,30 мкмоль) растворяли в дихлорметане (2 мл), и трибромид бора (390 мг, 1,56 ммоль, 0,15 мл) добавляли к нему, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (20 °С) в течение 5 часов. Реакционную смесь гасили добавлением метанола (5 мл), перемешивали в течение 10 мин, и концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного продукта 34-3, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[1368] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ = 635,2.

[1369] Стадия 3: Получение соединения 34



[1370] Соединение 34-3 (150 мг, 209,60 мкмоль, НВг соль) растворяли в тетрагидрофуране (2,5 мл) и водном растворе (2,5 мл) бикарбоната натрия (5,40 г, 64,28 ммоль), и тетрагидрофурановый раствор (0,5 мл) акрилового ангидрида (29,87 мг, 236,85 мкмоль) добавляли к нему капельно. По завершении добавления систему перемешивали при комнатной температуре (20°C) в течение 2 часов. Метанол (1 мл) и насыщенный водный раствор карбоната калия (2 М, 1,50 мл) добавляли к системе, и систему перемешивали при комнатной температуре (20 °C) в течение 1,5 часов. Систему разбавляли добавлением воды (10 мл), pH доводили до 6 1н HCl, затем смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл x 2); органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали; и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: хроматографическая колонка Xtimate C18 100*30 мм*3 мкм, подвижная фаза: вода (0,225% муравьиной кислоты)-ацетонитрил; ацетонитрил 25%-35% 8 мин) и затем очищали методом СФХ (условия разделения: хроматографическая колонка: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм*30 мм 5 мкм); подвижная фаза: [CO₂- этанол (0,1% аммиака)]; этанол %:35%) с получением соединений 34А и 34В.

[1371] Соединение 34А:

[1372] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,42 (d, *J* = 5,1 Гц, 1H), 7,59 (br d, *J* = 9,7 Гц, 1H), 7,29 - 7,16 (m, 2H), 6,91 - 6,79 (m, 1H), 6,73 - 6,56 (m, 2H), 6,28 (dd, *J* = 1,8, 16,8 Гц, 1H), 5,82 (br d, *J* = 10,6 Гц, 1H), 4,95 - 4,91 (m, 1H), 4,63 (br d, *J* = 13,2 Гц, 1H), 4,53 (br s, 1H), 4,19 (br s, 1H), 3,79 (br s, 1H), 3,57 (br dd, *J* = 7,7, 11,7 Гц, 2H), 3,24 (br s, 3H), 3,10 - 2,90 (m, 3H), 2,83 - 2,40 (m, 7H), 2,11 (br s, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,77 (br s, 3H), 1,20 - 1,03 (m, 6H).

[1373] МС (ИЭР) *m/z* (M+H)⁺=689,3.

[1374] ЖХМС время удерживания 2,483 мин.

[1375] Условия разделения: хроматографическая колонка: Xtimate C18 2,1*30 мм, 3 мкм; температура колонки: 50 °C; подвижная фаза: вода (1,5 мл/4 л раствора трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил (0,75 мл/4 л раствора трифторуксусной кислоты); ацетонитрил: 10%-80% 6 мин, 80% 0,5 мин; скорость потока: 0,8 мл/мин.

[1376] Соединение 34В:

[1377] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,43 (d, *J* = 4,0 Гц, 1H), 7,59 (br d, *J* = 9,7 Гц, 1H), 7,32 - 7,15 (m, 2H), 6,85 (br s, 1H), 6,72 - 6,55 (m, 2H), 6,28 (dd, *J* = 1,7, 16,6 Гц, 1H), 5,82 (br d, *J* = 10,1 Гц, 1H), 5,04 - 4,95 (m, 1H), 4,79 - 4,38 (m, 2H), 4,22 (br s, 1H), 3,76 (br s, 1H), 3,64 - 3,48 (m, 2H), 3,28 - 3,11 (m, 3H), 3,09 - 2,91 (m, 3H), 2,86 - 2,45 (m, 7H), 2,11 (br d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 2,05 (d, *J* = 5,7 Гц, 3H), 1,77 (br s, 3H), 1,24 - 1,05 (m, 6H).
МС (ИЭР) *m/z* (M+ H)⁺=689,2.

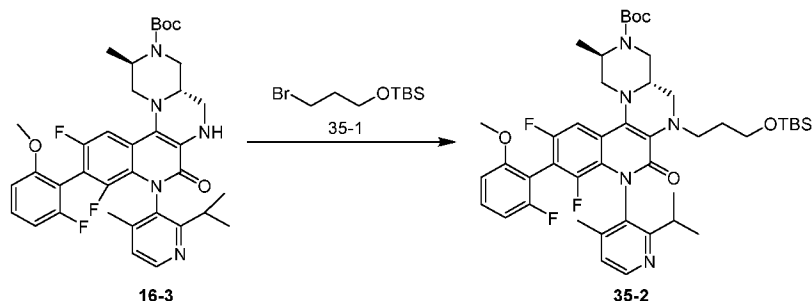
[1378] МС (ИЭР) *m/z* (M+H)⁺=689,2.

[1379] ЖХМС время удерживания 2,676 и 2,730 мин.

[1380] Условия разделения: хроматографическая колонка: Ximate C18 2,1*30 мм, 3 мкм; температура колонки: 50 °С; подвижная фаза: вода (1,5 мл/4 л раствора трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил (0,75 мл/4 л раствора трифторуксусной кислоты); ацетонитрил: 10%-80% 6 мин, 80% 0,5 мин; скорость потока: 0,8 мл/мин.

[1381] Вариант осуществления 35: Получение соединения 35

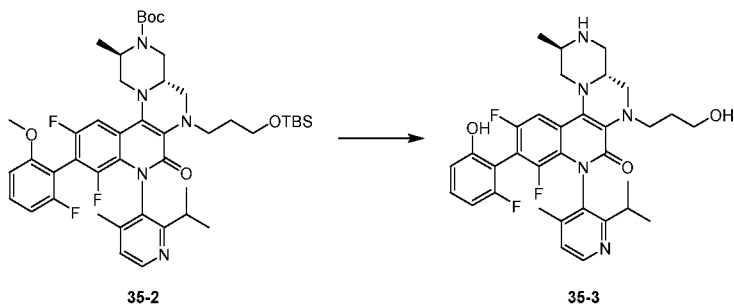
[1382] Стадия 1: Получение соединения 35-2



[1383] Соединение 16-3 (150 мг, 226,00 мкмоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (3 мл), и гидрид натрия (50 мг, 1,25 ммоль, 60%) добавляли к нему, по завершении добавления и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (25 °С) в течение 0,5 часов; затем соединение 35-1 (170 мг, 671,27 мкмоль) добавляли к нему и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (25 °С) в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили 3 каплями насыщенного раствора хлорида аммония, разбавляли этилацетатом (30 мл), промывали водой (10 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл) последовательно, и органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали; фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-7%) с получением соединения 35-2.

[1384] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ = 836,1.

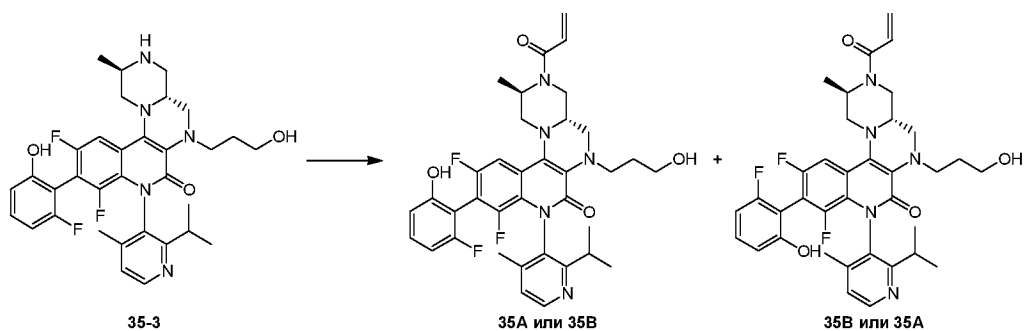
[1385] Стадия 2: Получение соединения 35-3



[1386] Соединение 35-2 (115 мг, 137,55 мкмоль) растворяли в дихлорметане (2 мл), и трибромид бора (260 мг, 1,04 ммоль, 0,1 мл) добавляли к нему, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (20 °С) в течение 6 часов. Реакционную смесь гасили метанолом (5 мл), перемешивали в течение 10 мин. К системе добавляли дихлорметаном (30 мл), промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта 35-3, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[1387] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ = 608,3.

[1388] Стадия 3: Получение соединений 35А и 35В



[1389] Соединение 35-3 (93,8 мг, 139,88 мкмоль) растворяли в тетрагидрофуране (2 мл) и водном растворе (2 мл) бикарбоната натрия (4,32 г, 51,42 ммоль), и тетрагидрофурановый раствор (0,5 мл) акрилового ангидрида (29,87 мг, 236,85 мкмоль) добавляли к нему капельно. По завершении добавления систему перемешивали при комнатной температуре (20°C) в течение 2 часов. Метанол (1 мл) и насыщенный водный раствор карбоната калия (2 М, 1 мл) добавляли к системе, и систему перемешивали при комнатной температуре (20 °C) в течение 1,5 часов. Систему разбавляли добавлением воды (10 мл), pH доводили до 6 1н HCl, затем смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл x 2); органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали; и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: хроматографическая колонка Phenomenex Gemini-NX 80*30 мм*3 мкм, подвижная фаза: вода (10 mM раствор бикарбоната аммония)-ацетонитрил; ацетонитрил 43%-73% 9 мин) с получением соединений 35А и 35В.

[1390] Соединение 35А:

[1391] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,40 (d, *J* = 4,9 Гц, 1H), 7,56 (br d, *J* = 9,4 Гц, 1H), 7,25 - 7,15 (m, 2H), 6,91 - 6,79 (m, 1H), 6,71 - 6,56 (m, 2H), 6,28 (dd, *J* = 1,7, 16,7 Гц, 1H), 5,81 (br d, *J* = 10,6 Гц, 1H), 5,02 - 4,89 (m, 1H), 4,69 - 4,45 (m, 1H), 4,35 - 3,99 (m, 1H), 3,84 - 3,58 (m, 4H), 3,56 - 3,43 (m, 2H), 3,38 - 3,33 (m, 1H), 3,25 (br s, 1H), 2,99 (br d, *J* = 9,8 Гц, 1H), 2,68 (tt, *J* = 6,7, 13,2 Гц, 1H), 2,04 (d, *J* = 2,7 Гц, 3H), 1,90 - 1,80 (m, 2H), 1,79 - 1,63 (m, 3H), 1,18 - 1,03 (m, 6H).

[1392] МС (ИЭР) *m/z* (M+H)⁺=662,2.

[1393] ЖХМС время удерживания 2,835 мин.

[1394] Условия разделения: хроматографическая колонка: Xtimate C18 2,1*30 мм, 3 мкм; температура колонки: 50 °C; подвижная фаза: вода (1,5 мл/4 л раствора трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил (0,75 мл/4 л раствора трифторуксусной кислоты); ацетонитрил: 10%-80% 6 мин, 80% 0,5 мин; скорость потока: 0,8 мл/мин.

[1395] Соединение 35В:

[1396] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,40 (d, *J* = 4,9 Гц, 1H), 7,55 (br d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,27 - 7,15 (m, 2H), 6,84 (br s, 1H), 6,71 - 6,55 (m, 2H), 6,28 (br d, *J* = 16,5 Гц, 1H), 5,82 (br s, 1H), 5,02 - 4,91 (m, 1H), 4,60 (br s, 1H), 4,27 - 3,95 (m, 1H), 3,93 - 3,54 (m, 4H), 3,48 (br d, *J* = 12,5 Гц, 2H), 3,35 (br s, 1H), 3,25 (br s, 1H), 3,00 (br s, 1H), 2,67 (tt, *J* = 6,6, 12,9 Гц, 1H), 2,04 (d, *J* = 10,7 Гц, 3H), 1,91 - 1,80 (m, 2H), 1,79 - 1,60 (m, 3H), 1,20 - 1,04 (m, 6H).

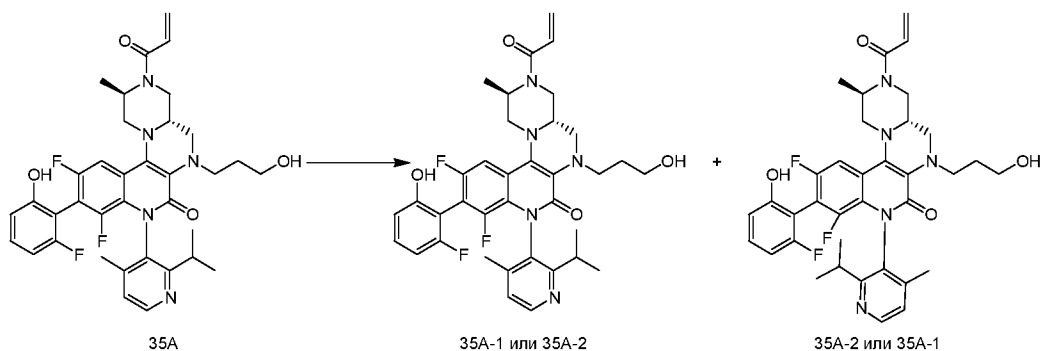
[1397] МС (ИЭР) *m/z* (M+H)⁺=662,3.

[1398] ЖХМС время удерживания 2,994 мин.

[1399] Условия разделения: хроматографическая колонка: Xtimate C18 2,1*30 мм, 3 мкм; температура колонки: 50 °C; подвижная фаза: вода (1,5 мл/4 л раствора трифторуксусной кислоты)-

ацетонитрил (0,75 мл/4 л раствора трифторуксусной кислоты); ацетонитрил: 10%-80% 6 мин, 80% 0,5 мин; скорость потока: 0,8 мл/мин.

[1400] Стадия 4: Получение соединений 35A-1 и 35A-2



[1401] Диастереомерное соединение 35A очищали методом СФХ (условия разделения: хроматографическая колонка: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм*30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [CO₂-метанол (0,1% аммиака)]; метанол %:40%). После концентрирования соединение 35A-1 и соединение 35A-2 получали.

[1402] Соединение 35A-1:

[1403] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,41 (d, *J* = 4,9 Гц, 1H), 7,56 (br d, *J* = 9,9 Гц, 1H), 7,28 - 7,11 (m, 2H), 6,89 - 6,76 (m, 1H), 6,71 - 6,55 (m, 2H), 6,28 (br dd, *J* = 1,8, 16,8 Гц, 1H), 5,82 (br d, *J* = 9,9 Гц, 1H), 4,99 - 4,90 (m, 1H), 4,72 - 4,38 (m, 2H), 4,27 - 4,10 (m, 1H), 3,75 - 3,58 (m, 3H), 3,47 (br d, *J* = 11,9 Гц, 2H), 3,25 (br s, 2H), 2,99 (br s, 1H), 2,67 (td, *J* = 6,7, 13,5 Гц, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,92 - 1,64 (m, 5H), 1,14 (dd, *J* = 6,8, 15,9 Гц, 6H).

[1404] МС (ИЭР) *m/z* (M+H)⁺=662,4.

[1405] СФХ время удерживания 2,242 мин

[1406] условия разделения: хроматографическая колонка: Chiralpak IC-3 150×4,6 мм I.D., 3 мкм; температура колонки: 35 °С; подвижная фаза: CO₂-изопропанол (0,05% DEA); изопропанол: 50%-50%; скорость потока: 2,5 мл/мин.

[1407] Соединение 35A-2:

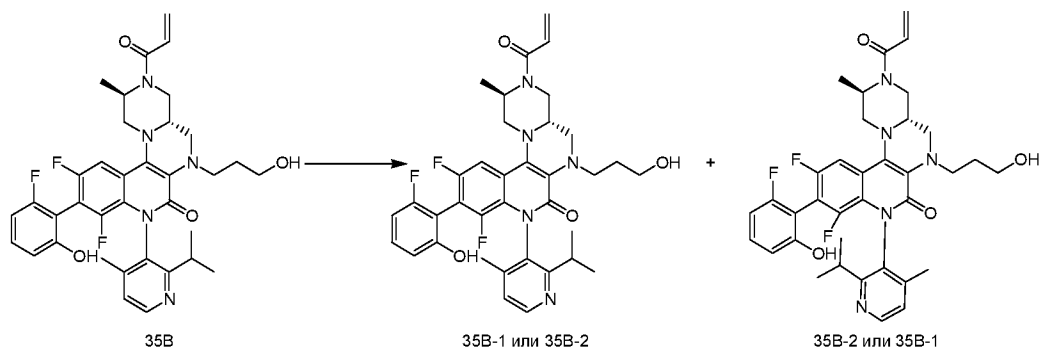
[1408] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,40 (d, *J* = 4,9 Гц, 1H), 7,55 (br d, *J* = 9,3 Гц, 1H), 7,26 - 7,12 (m, 2H), 6,83 (br dd, *J* = 10,4, 16,1 Гц, 1H), 6,71 - 6,56 (m, 2H), 6,27 (br dd, *J* = 1,8, 16,8 Гц, 1H), 5,81 (br d, *J* = 10,4 Гц, 1H), 5,00 - 4,90 (m, 1H), 4,71 - 4,42 (m, 2H), 4,25 - 4,10 (m, 1H), 3,82 - 3,62 (m, 3H), 3,54 - 3,40 (m, 2H), 3,29 - 3,14 (m, 2H), 3,00 (br s, 1H), 2,76 - 2,66 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,92 - 1,68 (m, 5H), 1,25 - 0,96 (m, 6H).

[1409] МС (ИЭР) *m/z* (M+H)⁺=662,4.

[1410] СФХ время удерживания 2,800 мин.

[1411] условия разделения: хроматографическая колонка: Chiralpak IC-3 150×4,6 мм I.D., 3 мкм; температура колонки: 35 °С; подвижная фаза: CO₂-изопропанол (0,05% DEA); изопропанол: 50%-50%; скорость потока: 2,5 мл/мин.

[1412] Стадия 5: Получение соединений 35B-1 и 35B-2



[1413] Диастереомерное соединение 35B очищали методом СФХ (условия разделения: хроматографическая колонка: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм*30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [CO₂-метанол (0,1% аммиака)]; метанол %:40%). После концентрирования соединения 35B-1 и соединения 35B-2 получали.

[1414] Соединение 35B-1:

[1415] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,41 (d, *J* = 4,9 Гц, 1H), 7,55 (br d, *J* = 9,3 Гц, 1H), 7,34 - 7,12 (m, 2H), 6,82 (br d, *J* = 13,7 Гц, 1H), 6,69 - 6,55 (m, 2H), 6,28 (dd, *J* = 1,8, 16,8 Гц, 1H), 5,81 (br d, *J* = 9,9 Гц, 1H), 4,96 (br s, 1H), 4,71 - 4,43 (m, 2H), 4,27 - 4,08 (m, 1H), 3,82 - 3,57 (m, 3H), 3,48 (br d, *J* = 12,6 Гц, 2H), 3,27 - 3,30 (m, 2H), 3,02 (br d, *J* = 10,4 Гц, 1H), 2,81 - 2,62 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,85 - 1,67 (m, 5H), 1,13 (dd, *J* = 6,8, 15,7 Гц, 6H).

[1416] МС (ИЭР) *m/z* (M+H)⁺=662,4.

[1417] СФХ время удерживания 1,850 мин.

[1418] условия разделения: хроматографическая колонка: Chiralpak IC-3 150×4,6 мм I.D., 3 мкм; температура колонки: 35 °С; подвижная фаза: CO₂-метанол (0,05% DEA); метанол: 40%-40%; скорость потока: 2,8 мл/мин.

[1419] Соединение 35B-2:

[1420] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,30 (d, *J* = 4,9 Гц, 1H), 7,45 (br d, *J* = 9,3 Гц, 1H), 7,16 - 7,01 (m, 2H), 6,74 (br s, 1H), 6,61 - 6,46 (m, 2H), 6,17 (br dd, *J* = 1,5, 16,8 Гц, 1H), 5,72 (br s, 1H), 4,88 - 4,81 (m, 1H), 4,59 - 4,30 (m, 2H), 4,16 - 4,00 (m, 1H), 3,63 - 3,46 (m, 3H), 3,38 (br d, *J* = 11,9 Гц, 2H), 3,15 (br s, 2H), 2,88 (br s, 1H), 2,56 (td, *J* = 6,6, 13,5 Гц, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,81 - 1,55 (m, 5H), 1,11 - 0,89 (m, 6H).

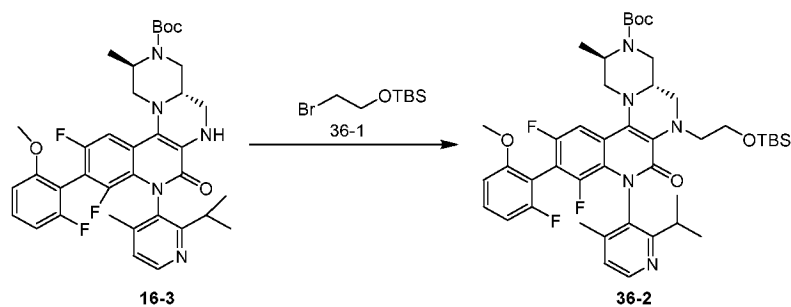
[1421] МС (ИЭР) *m/z* (M+H)⁺=662,4.

[1422] СФХ время удерживания 2,290 мин.

[1423] условия разделения: хроматографическая колонка: Chiralpak IC-3 150×4,6 мм I.D., 3 мкм; температура колонки: 35 °С; подвижная фаза: CO₂-метанол (0,05% DEA); изопропанол: 40%-40%; скорость потока: 2,8 мл/мин.

[1424] Вариант осуществления 36: Получение соединения 36

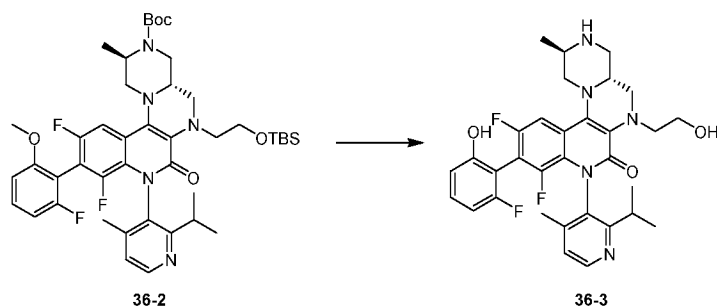
[1425] Стадия 1: Получение соединения 36-2



[1426] Соединение 16-3 (100 мг, 150,66 мкмоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (2 мл), и гидрид натрия (40 мг, 1,00 ммоль, 60%) добавляли к нему, по завершении добавления и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (25 °С) в течение 0,5 часов; затем соединение 36-1 (100 мг, 418,02 мкмоль) добавляли к нему и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (25 °С) в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили 3 каплями насыщенного раствора хлорида аммония, разбавляли этилацетатом (30 мл), промывали водой (10 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл) последовательно, и органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали; фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-7%) с получением соединения 36-2.

[1427] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ = 822,4.

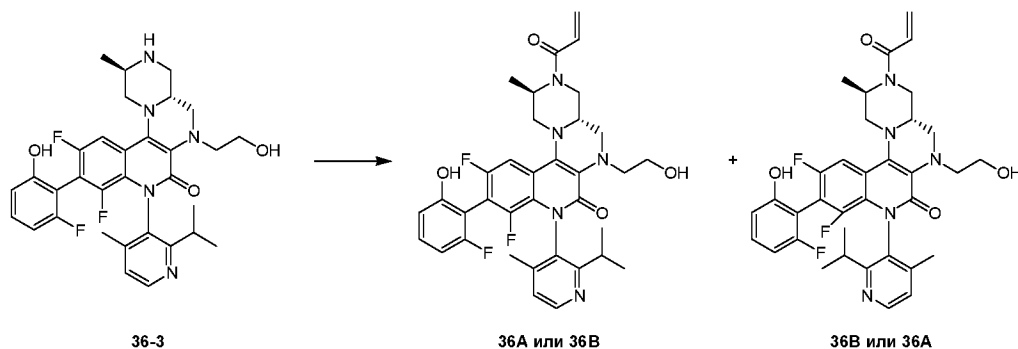
[1428] Стадия 2: Получение соединения 36-3



[1429] Соединение 36-2 (180 мг, 218,97 мкмоль) растворяли в дихлорметане (2 мл), и трибромид бора (274,28 мг, 1,09 ммоль, 105,49 мкл) добавляли к нему, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (20 °С) в течение 5 часов. Реакционную смесь гасили метанолом (10 мл), перемешивали в течение 10 мин. Систему концентрировали с получением соединения 36-3, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[1430] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ = 594,4.

[1431] Стадия 3: Получение соединений 36А и 36В



[1432] Соединение 36-3 (150 мг, 222,37 мкмоль, НВг соль) растворяли в тетрагидрофуране (2 мл) и водном растворе (2,5 мл) бикарбоната натрия (5,40 г, 64,28 ммоль), и тетрагидрофурановый раствор (0,5 мл) акрилового ангидрида (28,04 мг, 222,37 мкмоль) добавляли к нему капельно. По завершении добавления систему перемешивали при комнатной температуре (20°C) в течение 2 часов. Метанол (1 мл) и насыщенный водный раствор карбоната калия (2 М, 1 мл) добавляли к системе, и систему перемешивали при комнатной температуре (20 °C) в течение 1,5 часов. Систему разбавляли добавлением воды (10 мл), pH доводили до 6 1н HCl, затем смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл x 2); органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали; и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: хроматографическая колонка Phenomenex Gemini-NX 80*30 мм*3 мкм, подвижная фаза: вода (10 mM раствор бикарбоната аммония)-ацетонитрил; ацетонитрил 43%-73% 9 мин) с получением соединений 36А и 36В.

[1433] Соединение 36А:

[1434] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,40 (d, *J* = 4,9 Гц, 1H), 7,55 (br d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,27 - 7,14 (m, 2H), 6,83 (dd, *J* = 10,6, 16,8 Гц, 1H), 6,71 - 6,55 (m, 2H), 6,27 (dd, *J* = 1,8, 16,8 Гц, 1H), 5,81 (br d, *J* = 12,1 Гц, 1H), 5,00 - 4,92 (m, 1H), 4,68 - 4,45 (m, 2H), 4,25 - 4,06 (m, 1H), 3,86 (br dd, *J* = 5,1, 14,3 Гц, 1H), 3,74 (dt, *J* = 6,2, 11,6 Гц, 4H), 3,57 - 3,40 (m, 2H), 3,15 - 2,99 (m, 1H), 2,80 - 2,60 (m, 1H), 2,05 (d, *J* = 7,5 Гц, 3H), 1,81 - 1,65 (m, 3H), 1,21 - 1,05 (m, 6H).

[1435] МС (ИЭР) *m/z* (M+H)⁺=648,4.

[1436] ЖХМС время удерживания 1,579 и 1,635 мин.

[1437] Условия разделения: хроматографическая колонка XBridge C18, 3,5 мкм, 2,1*30 мм; температура колонки: 50°C; подвижная фаза: вода (0,8 мл/4 л NH₃·H₂O)-ацетонитрил; ацетонитрил: 10%-80% 2 мин, 80% 0,48 мин; скорость потока: 1 мл/мин.

[1438] Соединение 36В:

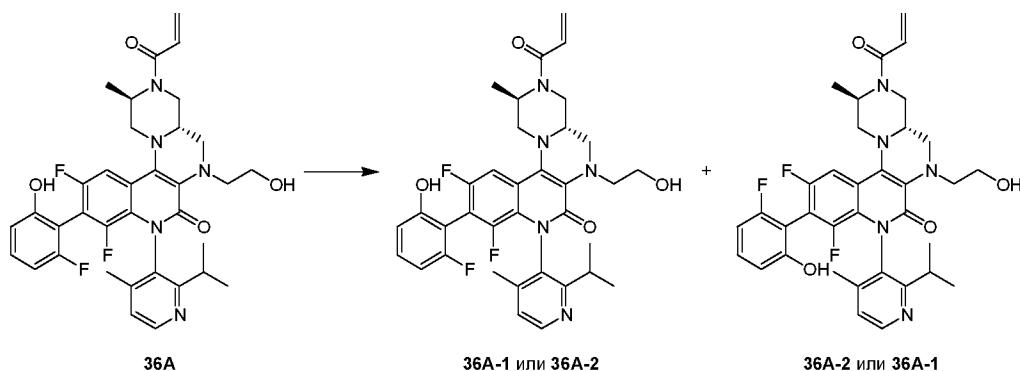
[1439] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,41 (d, *J* = 5,1 Гц, 1H), 7,55 (br d, *J* = 7,3 Гц, 1H), 7,31 - 7,13 (m, 2H), 6,84 (br dd, *J* = 10,7, 16,9 Гц, 1H), 6,71 - 6,53 (m, 2H), 6,33 - 6,21 (m, 1H), 5,82 (br s, 1H), 5,01 - 4,93 (m, 1H), 4,68 - 4,45 (m, 2H), 4,16 (br d, *J* = 13,7 Гц, 1H), 3,85 (br d, *J* = 14,3 Гц, 1H), 3,80 - 3,64 (m, 4H), 3,55 - 3,40 (m, 2H), 3,19 - 2,99 (m, 1H), 2,78 - 2,56 (m, 1H), 2,05 (d, *J* = 15,7 Гц, 3H), 1,81 - 1,64 (m, 3H), 1,22 - 1,05 (m, 6H).

[1440] МС (ИЭР) *m/z* (M+H)⁺=648,4.

[1441] ЖХМС время удерживания 1,613 и 1,653 мин.

[1442] Условия разделения: хроматографическая колонка XBridge C18, 3,5 мкм, 2,1*30 мм; температура колонки: 50°C; подвижная фаза: вода (0,8 мл/4 л NH₃·H₂O)-ацетонитрил; ацетонитрил: 10%-80% 2 мин, 80% 0,48 мин; скорость потока: 1 мл/мин.

[1443] Стадия 4: Получение соединений 36А-1 и 36А-2



[1444] Диастереомерное соединение 36А очищали методом СФХ (условия разделения: хроматографическая колонка: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 мм*30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [CO₂-изопропанол (0,1% аммиака)]; изопропанол %:30%). После концентрирования соединение 36А-1 и соединение 36А-2 получали.

[1445] Соединение 36А-1:

[1446] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ = 8,41 (d, *J*=5,0 Гц, 1H), 7,55 (br d, *J*=8,3 Гц, 1H), 7,27 - 7,16 (m, 2H), 6,84 (dd, *J*=10,7, 16,7 Гц, 1H), 6,71 - 6,56 (m, 2H), 6,27 (dd, *J*=1,8, 16,7 Гц, 1H), 5,81 (br d, *J*=9,7 Гц, 1H), 5,00 - 4,92 (m, 1H), 4,68 - 4,47 (m, 2H), 4,33 - 4,06 (m, 1H), 3,91 - 3,64 (m, 5H), 3,55 - 3,38 (m, 2H), 3,14 - 2,99 (m, 1H), 2,79 - 2,68 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,82 - 1,66 (m, 3H), 1,21 - 1,04 (m, 6H).

[1447] МС (ИЭР) *m/z* (M+H)⁺=648,2.

[1448] Время удерживания ВЭЖХ 7,86 мин

[1449] Условия разделения: хроматографическая колонка WELCH Ultimate LP-C18 150*4,6 мм, 5 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: вода (0,0688% раствор трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил (0,0625% раствор трифторуксусной кислоты); ацетонитрил: 10%-80% 10 мин, 80% 5 мин; скорость потока: 1,5 мл/мин

[1450] СФХ время удерживания 1,604 мин

[1451] условия разделения: хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3 50*4,6 мм I.D., 3 мкм; температура колонки: 35 °С; подвижная фаза: CO₂-изопропанол (0,05% DEA); изопропанол: 5%-40% 2 мин, 40% 1,2 мин, 5% 0,8 мин; скорость потока: 4 мл/мин.

[1452] Соединение 36А-2:

[1453] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ = 8,40 (d, *J*=5,0 Гц, 1H), 7,55 (br d, *J*=9,9 Гц, 1H), 7,26 - 7,17 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,83 (dd, *J*=10,7, 16,7 Гц, 1H), 6,68 - 6,57 (m, 2H), 6,27 (dd, *J*=1,7, 16,7 Гц, 1H), 5,81 (br d, *J*=11,1 Гц, 1H), 5,00 - 4,91 (m, 1H), 4,75 - 4,40 (m, 2H), 4,24 - 4,06 (m, 1H), 3,93 - 3,74 (m, 4H), 3,52 - 3,39 (m, 2H), 3,05 (br d, *J*=12,0 Гц, 1H), 2,65 (td, *J*=6,8, 13,6 Гц, 1H), 2,10 - 2,01 (m, 3H), 1,81 - 1,68 (m, 3H), 1,13 (dd, *J*=6,8, 17,0 Гц, 6H).

[1454] МС (ИЭР) *m/z* (M+H)⁺=648,2.

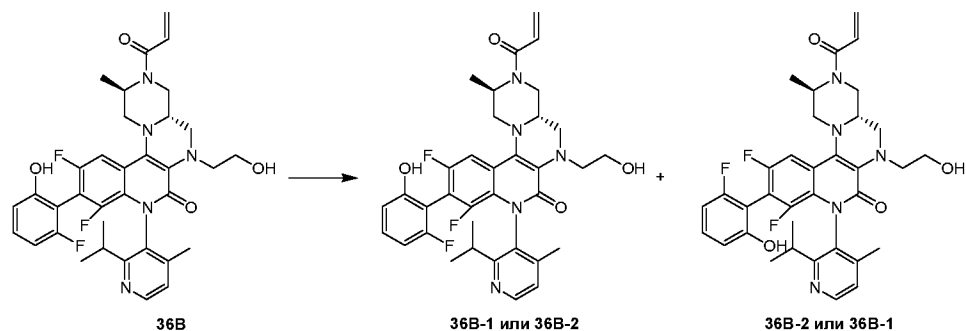
[1455] Время удерживания ВЭЖХ 7,96 мин

[1456] Условия разделения: хроматографическая колонка WELCH Ultimate LP-C18 150*4,6 мм, 5 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: вода (0,0688% раствор трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил (0,0625% раствор трифторуксусной кислоты); ацетонитрил: 10%-80% 10 мин, 80% 5 мин; скорость потока: 1,5 мл/мин

[1457] СФХ время удерживания 1,705 мин

[1458] условия разделения: хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3 50*4,6 мм I.D., 3 мкм; температура колонки: 35 °С; подвижная фаза: CO₂-изопропанол (0,05% DEA); изопропанол: 5%-40% 2 мин, 40% 1,2 мин, 5% 0,8 мин; скорость потока: 4 мл/мин.

[1459] Стадия 5: Получение соединений 36В-1 и 36В-2



[1460] Диастереомерное соединение 36В очищали методом СФХ (условия разделения: хроматографическая колонка: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 мм*30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [CO₂-изопропанол (0,1% аммиака)]; изопропанол %:30%). После концентрирования соединение 36В-1 и соединение 36В-2 получали.

[1461] Соединение 36В-1:

[1462] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ = 8,41 (d, *J*=5,0 Гц, 1H), 7,55 (br d, *J*=9,3 Гц, 1H), 7,27 - 7,15 (m, 2H), 6,83 (br dd, *J*=10,8, 16,5 Гц, 1H), 6,68 - 6,55 (m, 2H), 6,27 (dd, *J*=1,5, 16,8 Гц, 1H), 5,80 (br d, *J*=9,1 Гц, 1H), 5,00 - 4,92 (m, 1H), 4,67 - 4,49 (m, 2H), 4,25 - 4,06 (m, 1H), 3,90 - 3,65 (m, 5H), 3,55 - 3,39 (m, 2H), 3,16 - 2,99 (m, 1H), 2,79 - 2,67 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,80 - 1,66 (m, 3H), 1,13 (dd, *J*=6,7, 18,3 Гц, 6H).

[1463] МС (ИЭР) *m/z* (M+H)⁺=648,1.

[1464] Время удерживания ВЭЖХ 8,16 мин.

[1465] Условия разделения: хроматографическая колонка WELCH Ultimate LP-C18 150*4,6 мм, 5 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: вода (0,0688% раствор трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил (0,0625% раствор трифторуксусной кислоты); ацетонитрил: 10%-80% 10 мин, 80% 5 мин; скорость потока: 1,5 мл/мин

[1466] СФХ время удерживания 1,603 мин

[1467] условия разделения: хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3 50*4,6 мм I.D., 3 мкм; температура колонки: 35 °С; подвижная фаза: CO₂-изопропанол (0,05% DEA); изопропанол: 5%-40% 2 мин, 40% 1,2 мин, 5% 0,8 мин; скорость потока: 4 мл/мин.

[1468] Соединение 36В-2:

[1469] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ = 8,40 (d, *J*=4,9 Гц, 1H), 7,55 (br d, *J*=10,3 Гц, 1H), 7,26 - 7,15 (m, 2H), 6,83 (dd, *J*=10,7, 16,7 Гц, 1H), 6,71 - 6,56 (m, 2H), 6,27 (dd, *J*=1,8, 16,7 Гц, 1H), 5,81 (br d, *J*=10,1 Гц, 1H), 4,95 (br s, 1H), 4,74 - 4,45 (m, 2H), 4,32 - 4,04 (m, 1H), 3,92 - 3,62 (m, 5H), 3,56 - 3,40 (m, 2H), 3,03 (br s, 1H), 2,71 - 2,58 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,82 - 1,66 (m, 3H), 1,19 - 1,02 (m, 6H).

[1470] МС (ИЭР) *m/z* (M+H)⁺=648,1.

[1471] Время удерживания ВЭЖХ 8,11 мин.

[1472] Условия разделения: хроматографическая колонка WELCH Ultimate LP-C18 150*4,6 мм, 5 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: вода (0,0688% раствор трифторуксусной кислоты)-

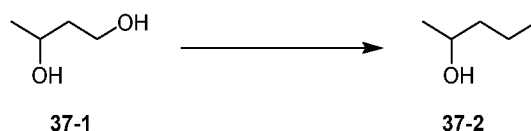
ацетонитрил (0,0625% раствор трифторуксусной кислоты); ацетонитрил: 10%-80% 10 мин, 80% 5 мин; скорость потока: 1,5 мл/мин

[1473] СФХ время удерживания 1,730 мин.

[1474] условия разделения: хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3 50*4,6 мм I.D., 3 мкм; температура колонки: 35 °С; подвижная фаза: CO₂-изопропанол (0,05% DEA); изопропанол: 5%-40% 2 мин, 40% 1,2 мин, 5% 0,8 мин; скорость потока: 4 мл/мин.

[1475] Вариант осуществления 37: Получение соединения 37

[1476] Стадия 1: Получение соединения 37-2



[1477] Трифенилфосфин (2,18 г, 8,32 ммоль) растворяли в безводном дихлорметане (20 мл), йод (2,11 г, 8,32 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (271,12 мг, 2,22 ммоль) добавляли к нему, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (25 °С) в течение 5 мин; соединение 37-1 (0,5 г, 5,55 ммоль) добавляли к нему, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (25 °С) в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили насыщенный раствор тиосульфата натрия раствор и экстрагировали дихлорметаном (20 мл x 2), органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (метанол/дихлорметан (об./об.) = 0-10%) с получением соединения 37-2.

[1478] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) 4,63 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 3,69 - 3,57 (m, 1H), 3,32 - 3,23 (m, 2H), 1,87 - 1,76 (m, 2H), 1,07 (d, *J* = 6,0 Гц, 3H).

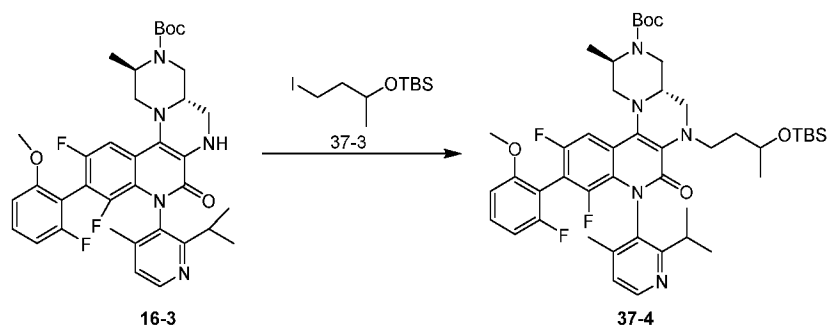
[1479] Стадия 2: Получение соединения 37-3



[1480] Соединение 37-2 (1 г, 5,00 ммоль) растворяли в безводном дихлорметане (20 мл), и имидазол (408,46 мг, 6,00 ммоль) и трет-бутилдиметилхлорсилан (904,33 мг, 6,00, 735,23 мкл) добавляли последовательно при 0 °С, по завершении добавления реакционную смесь нагревали до комнатной температуры (25 °С) и перемешивали в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали дихлорметаном (30 мл x 2); органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-10%) с получением соединения 37-3.

[1481] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) 3,91 - 3,81 (m, 1H), 3,32 - 3,17 (m, 2H), 1,89 - 1,81 (m, 2H), 1,12 (d, *J* = 6,3 Гц, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,08 (d, *J* = 6,3 Гц, 6H).

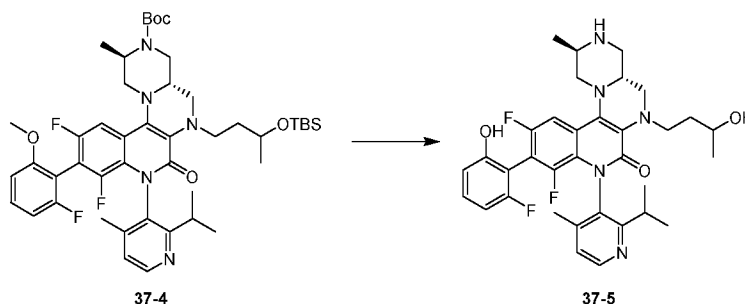
[1482] Стадия 3: Получение соединения 37-4



[1483] Соединение 16-3 (100 мг, 150,66 мкмоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (2 мл), и гидрид натрия (31 мг, 775,07 мкмоль, 60%) добавляли к нему, по завершении добавления и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (25 °С) в течение 0,5 часов; затем соединение 37-3 (140 мг, 445,47 мкмоль) добавляли к нему и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (25 °С) в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили 3 каплями насыщенного раствора хлорида аммония, разбавляли этилацетатом (30 мл), промывали водой (10 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл) последовательно, и органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали; фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-7%) с получением соединения 37-4.

[1484] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ = 850,2.

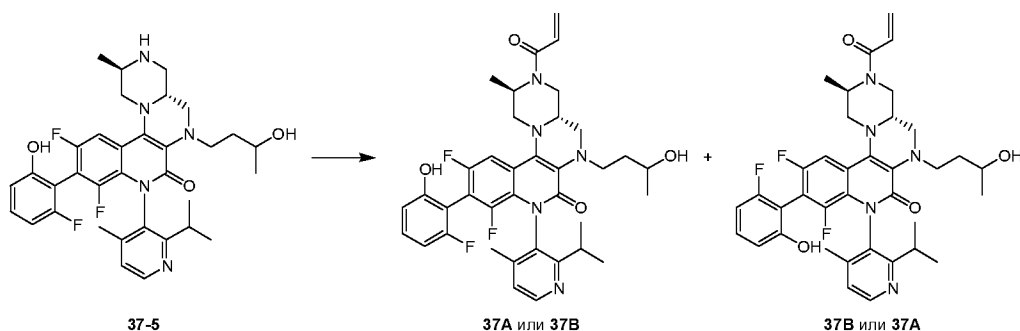
[1485] Стадия 4: Получение соединения 37-5



[1486] Соединение 37-4 (85 мг, 99,99 мкмоль) растворяли в дихлорметане (2 мл), и трибромид бора (260 мг, 1,04 ммоль, 0,1 мл) добавляли к нему, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (20 °С) в течение 6 часов. Реакционную смесь гасили метанолом (5 мл), перемешивали в течение 10 мин. Систему разбавляли дихлорметаном (30 мл), промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением соединения 37-5, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[1487] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ = 622,1.

[1488] Стадия 5: Получение соединений 37А и 37В



[1489] Соединение 37-5 (70 мг, 112,60 мкмоль) растворяли в тетрагидрофуране (1,5 мл) и водном растворе (1,62 мл) бикарбоната натрия (3,49 г, 41,53 ммоль), и тетрагидрофурановый раствор (0,5 мл) акрилового ангидрида (28,04 мг, 222,37 мкмоль) добавляли к нему капельно. По завершении добавления систему перемешивали при комнатной температуре (20°C) в течение 2 часов. Метанол (1 мл) и насыщенный водный раствор карбоната калия (2 М, 1 мл) добавляли к системе, и систему перемешивали при комнатной температуре (20 °С) в течение 1,5 часов. Систему разбавляли добавлением воды (10 мл), рН доводили до 6 1н HCl, затем смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл x 2); органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали; и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: хроматографическая колонка Phenomenex Gemini-NX 80*30 мм*3 мкм, подвижная фаза: вода (10 mM раствор бикарбоната аммония)-ацетонитрил; ацетонитрил 43%-73% 9 мин) с получением соединений 37А и 37В.

[1490] Соединение 37А:

[1491] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,41 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 7,56 (br d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,28 - 7,14 (m, 2H), 6,84 (br dd, *J* = 10,7, 16,6 Гц, 1H), 6,71 - 6,56 (m, 2H), 6,28 (br d, *J* = 17,3 Гц, 1H), 5,82 (br d, *J* = 10,0 Гц, 1H), 5,00 - 4,60 (m, 4H), 4,27 - 4,04 (m, 1H), 3,98 - 3,66 (m, 2H), 3,60 - 3,43 (m, 2H), 3,27 - 2,90 (m, 2H), 2,83 - 2,59 (m, 1H), 2,11 - 1,99 (m, 3H), 1,89 - 1,58 (m, 5H), 1,24 - 1,05 (m, 9H).

[1492] МС (ИЭР) *m/z* (M+H)⁺=676,3.

[1493] ЖХМС время удерживания 2,927 мин.

[1494] Условия разделения: хроматографическая колонка: Xtimate C18 2,1*30 мм, 3 мкм; температура колонки: 50 °С; подвижная фаза: вода (1,5 мл/4 л трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил (0,75 мл/4 л раствора трифторуксусной кислоты); ацетонитрил: 10%-80% 6 мин, 80% 0,5 мин; скорость потока: 0,8 мл/мин.

[1495] Соединение 37В:

[1496] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,41 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,56 (br d, *J* = 9,7 Гц, 1H), 7,27 - 7,16 (m, 2H), 6,84 (br dd, *J* = 10,8, 16,6 Гц, 1H), 6,70 - 6,57 (m, 2H), 6,28 (br d, *J* = 16,6 Гц, 1H), 5,82 (br s, 1H), 4,60 (br s, 3H), 4,30 - 4,06 (m, 1H), 3,98 - 3,65 (m, 2H), 3,57 - 3,40 (m, 2H), 3,25 - 2,92 (m, 3H), 2,78 - 2,59 (m, 1H), 2,10 - 1,99 (m, 3H), 1,90 - 1,52 (m, 5H), 1,23 - 1,01 (m, 9H).

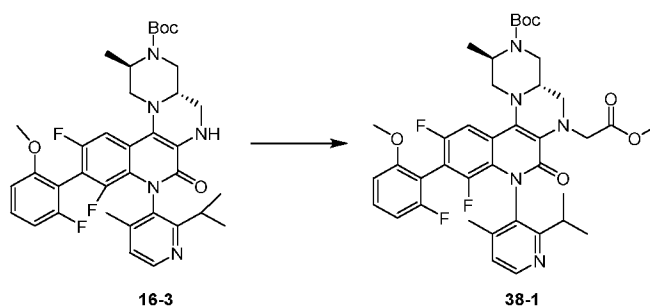
[1497] МС (ИЭР) *m/z* (M+H)⁺=676,3.

[1498] ЖХМС время удерживания 3,109 мин.

[1499] Условия разделения: хроматографическая колонка: Xtimate C18 2,1*30 мм, 3 мкм; температура колонки: 50 °С; подвижная фаза: вода (1,5 мл/4 л трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил (0,75 мл/4 л раствора трифторуксусной кислоты); ацетонитрил: 10%-80% 6 мин, 80% 0,5 мин; скорость потока: 0,8 мл/мин.

[1500] Вариант осуществления 38: Получение соединения 38

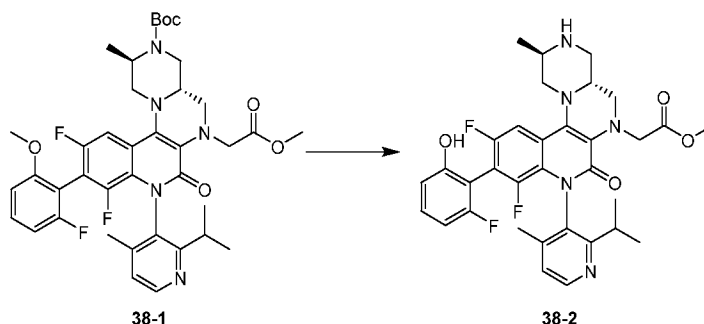
[1501] Стадия 1: Получение соединения 38-1



[1502] Соединение 16-3 (150 мг, 226,00 мкмоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (2 мл), и гидрид натрия (50 мг, 1,25 ммоль, 60%) добавляли к нему, по завершении добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (25 °С) в течение 0,5 часа; затем метилбромацетат (100 мг, 653,70 мкмоль, 61,73 мкл) добавляли к нему и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (25 °С) в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили 3 каплями насыщенного раствора хлорида аммония, затем вливали в ледяную воду, осаждали, фильтровали с получением осадка на фильтре, осадок на фильтре сушили с получением соединения 38-1, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[1503] МС (ИЭР) m/z ($M + Na$)⁺ = 758,3.

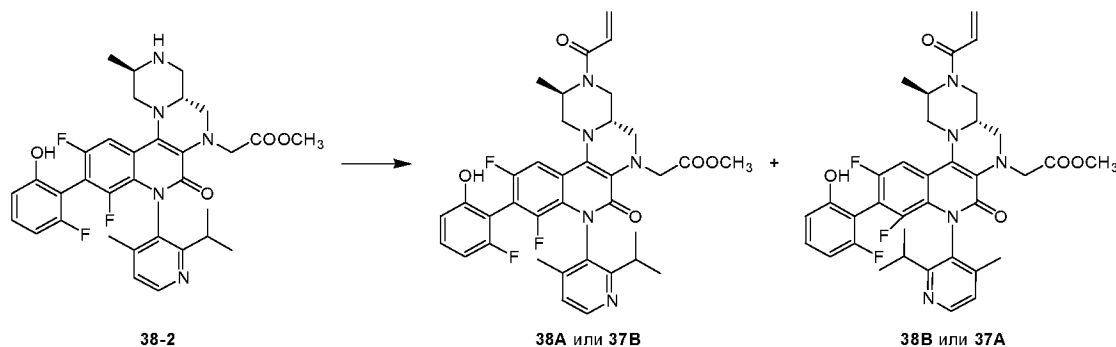
[1504] Стадия 2: Получение соединения 38-2



[1505] Соединение 38-1 (160 мг, 217,45 мкмоль) растворяли в дихлорметане (2 мл), и трибромид бора (160 мг, 217,45 мкмоль) добавляли к нему, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (20 °С) в течение 6 часов. Реакционную смесь гасили метанолом (5 мл), перемешивали в течение 10 мин. Систему концентрировали с получением соединения 38-2, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[1506] МС (ИЭР) m/z ($M+H$)⁺ = 622,1.

[1507] Стадия 3: Получение соединений 38А и 38В



[1508] Соединение 38-2 (200 мг, 284,67 мкмоль, гидробромид) растворяли в тетрагидрофуране (2 мл) и водном растворе (2 мл) бикарбоната натрия (4,32 г, 51,42 ммоль), и тетрагидрофурановый раствор (1 мл) акрилового ангидрида (70 мг, 555,11 мкмоль) добавляли к нему капельно. По завершении добавления систему перемешивали при комнатной температуре (20°C) в течение 1 часа. Метанол (1 мл) и насыщенный водный раствор карбоната калия (2 М, 1 мл) добавляли к системе, и систему перемешивали при комнатной температуре (20 °C) в течение 1,5 часов. Систему разбавляли добавлением воды (10 мл), pH доводили до 6 1н HCl, затем смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл x 2); органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали; и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: хроматографическая колонка Phenomenex Gemini-NX 80*30 мм*3 мкм, подвижная фаза: вода (10 mM раствор бикарбоната аммония)-ацетонитрил; ацетонитрил 50%-80% 9 мин) с получением соединений 38А и 38В.

[1509] Соединение 38А:

[1510] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,40 (d, *J* = 4,9 Гц, 1H), 7,58 (br d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,27 - 7,14 (m, 2H), 6,89 - 6,75 (m, 1H), 6,72 - 6,58 (m, 2H), 6,27 (br dd, *J* = 1,2, 16,9 Гц, 1H), 5,81 (br d, *J* = 10,8 Гц, 1H), 5,00 (br d, *J* = 16,8 Гц, 1H), 4,67 - 4,50 (m, 2H), 4,27 - 4,04 (m, 2H), 3,92 - 3,58 (m, 5H), 3,55 - 3,45 (m, 1H), 3,38 (br dd, *J* = 4,5, 12,5 Гц, 1H), 3,28 - 3,09 (m, 2H), 2,71 - 2,58 (m, 1H), 2,01 (br d, *J* = 12,6 Гц, 3H), 1,84 - 1,63 (m, 3H), 1,23 - 0,93 (m, 6H).

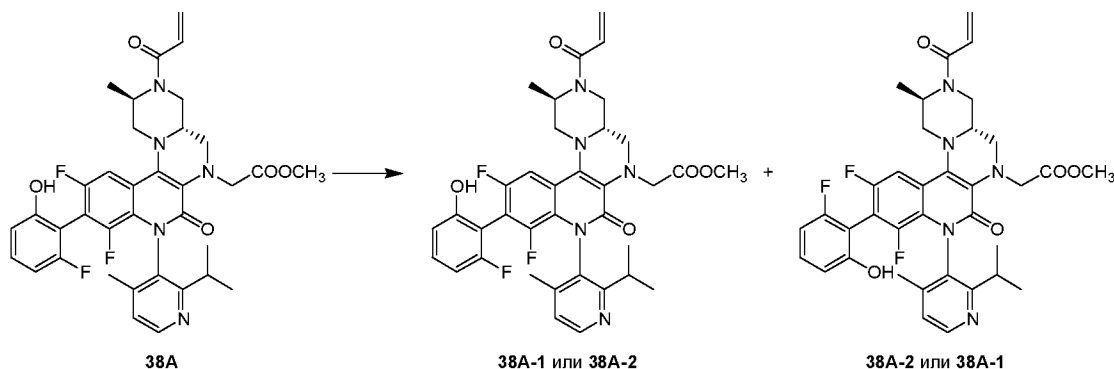
[1511] МС (ИЭР) *m/z* (M+H)⁺=676,2.

[1512] Соединение 38В:

[1513] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,40 (d, *J* = 4,9 Гц, 1H), 7,58 (br d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,27 - 7,14 (m, 2H), 6,89 - 6,75 (m, 1H), 6,72 - 6,58 (m, 2H), 6,27 (br dd, *J* = 1,2, 16,9 Гц, 1H), 5,81 (br d, *J* = 10,8 Гц, 1H), 5,00 (br d, *J* = 16,8 Гц, 1H), 4,67 - 4,50 (m, 2H), 4,27 - 4,04 (m, 2H), 3,92 - 3,58 (m, 5H), 3,55 - 3,45 (m, 1H), 3,38 (br dd, *J* = 4,5, 12,5 Гц, 1H), 3,28 - 3,09 (m, 2H), 2,71 - 2,58 (m, 1H), 2,01 (br d, *J* = 12,6 Гц, 3H), 1,84 - 1,63 (m, 3H), 1,23 - 0,93 (m, 6H).

[1514] МС (ИЭР) *m/z* (M+H)⁺=676,2.

[1515] Стадия 4: Получение соединений 38А-1 и 38А-2



[1516] Диастереомерное соединение 38А очищали методом СФХ (условия разделения: хроматографическая колонка: DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм*30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [CO₂-изопропанол (0,1% аммиака)]; изопропанол %:35%). После концентрирования соединение 38А-1 и соединение 38А-2 получали.

[1517] Соединение 38А-1:

[1518] ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,39 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,57 (br d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,27 - 7,14 (m, 2H), 6,89 - 6,77 (m, 1H), 6,70 - 6,56 (m, 2H), 6,26 (br dd, $J=1,8, 16,8$ Гц, 1H), 5,81 (br d, $J=10,4$ Гц, 1H), 5,08 - 4,96 (m, 1H), 4,61 (br d, $J=13,7$ Гц, 1H), 4,52 (br s, 1H), 4,29 - 4,07 (m, 2H), 3,86 - 3,76 (m, 1H), 3,73 - 3,58 (m, 3H), 3,50 (br d, $J=17,2$ Гц, 1H), 3,37 (br d, $J=12,8$ Гц, 1H), 3,27 - 3,12 (m, 2H), 2,66 - 2,56 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,85 - 1,65 (m, 3H), 1,12 (br t, $J=7,1$ Гц, 6H).

[1519] МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+=676,2$.

[1520] СФХ время удерживания 5,434 мин.

[1521] условия разделения: хроматографическая колонка: ChiralPak IC-3 150×4,6 мм I.D., 3 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: CO₂-этанол (0,05% DEA); этанол: 5%-40% 5,5 мин, 40% 3 мин, 5% 1,5 мин; скорость потока: 2,5 мл/мин.

[1522] Соединение 38A-2:

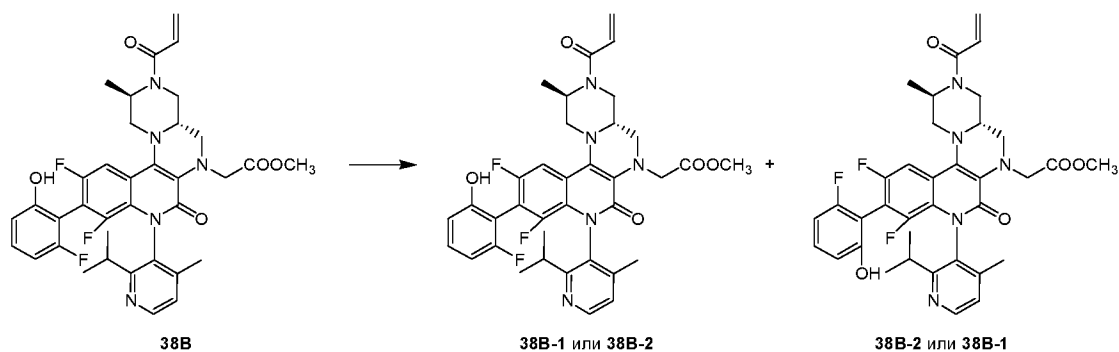
[1523] ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,41 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,58 (br d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,32 - 7,14 (m, 2H), 6,91 - 6,76 (m, 1H), 6,70 - 6,55 (m, 2H), 6,27 (br d, $J=17,0$ Гц, 1H), 5,81 (dd, $J=1,9, 10,7$ Гц, 1H), 5,30 - 5,16 (m, 1H), 4,70 - 4,40 (m, 2H), 4,20 - 4,02 (m, 2H), 3,90 - 3,69 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,56 - 3,44 (m, 1H), 3,38 (br d, $J=13,0$ Гц, 1H), 3,23 (br d, $J=13,5$ Гц, 1H), 2,73 (br s, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,79 - 1,66 (m, 3H), 1,18 - 1,02 (m, 6H).

[1524] МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+=676,2$.

[1525] СФХ время удерживания 5,906 мин.

[1526] условия разделения: хроматографическая колонка: ChiralPak IC-3 150×4,6 мм I.D., 3 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: CO₂-этанол (0,05% DEA); этанол: 5%-40% 5,5 мин, 40% 3 мин, 5% 1,5 мин; скорость потока: 2,5 мл/мин.

[1527] Стадия 5: Получение соединений 38B-1 и 38B-2



[1528] Диастереомерное соединение 38B очищали методом СФХ (условия разделения: хроматографическая колонка: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм*30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [CO₂- этанол (0,1% аммиака)]; изопропанол %:35%). После концентрирования соединение 38B-1 и соединение 38B-2 получали.

[1529] Соединение 38B-1:

[1530] ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,40 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,58 (br d, $J=9,5$ Гц, 1H), 7,27 - 7,17 (m, 2H), 6,88 - 6,77 (m, 1H), 6,67 - 6,58 (m, 2H), 6,27 (br d, $J=15,2$ Гц, 1H), 5,81 (br d, $J=10,8$ Гц, 1H), 5,29 - 5,15 (m, 1H), 4,64 - 4,52 (m, 2H), 4,20 - 4,03 (m, 2H), 3,90 - 3,78 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,58 - 3,47 (m, 1H), 3,40 (br d, $J=12,3$ Гц, 1H), 3,24 (br d, $J=13,2$ Гц, 2H), 2,71 (br s, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,82 - 1,67 (m, 3H), 1,10 (br dd, $J=3,1, 6,6$ Гц, 6H).

[1531] МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+=676,2$.

[1532] СФХ время удерживания 5,362 мин.

[1533] условия разделения: хроматографическая колонка: ChiralPak IG-3 100×4,6 мм I.D., 3 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: CO₂-изопропанол (0,05% DEA); изопропанол: 5%-40% 5,5 мин, 40% 3 мин, 5% 1,5 мин; скорость потока: 2,5 мл/мин.

[1534] Соединение 38В-2:

[1535] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,39 (d, *J* = 5,1 Гц, 1H), 7,57 (br d, *J* = 9,5 Гц, 1H), 7,24 - 7,15 (m, 2H), 6,88 - 6,77 (m, 1H), 6,70 - 6,57 (m, 2H), 6,26 (dd, *J* = 1,8, 16,8 Гц, 1H), 5,81 (br d, *J* = 10,8 Гц, 1H), 5,00 (br d, *J* = 16,5 Гц, 1H), 4,65 - 4,48 (m, 2H), 4,31 - 4,06 (m, 2H), 3,86 - 3,67 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,56 - 3,44 (m, 1H), 3,38 (br d, *J* = 12,8 Гц, 1H), 3,26 - 3,09 (m, 1H), 2,61 (td, *J* = 6,8, 13,5 Гц, 1H), 2,07 - 1,99 (m, 3H), 1,79 - 1,67 (m, 3H), 1,17 - 1,10 (m, 3H), 1,09 - 1,01 (m, 3H).

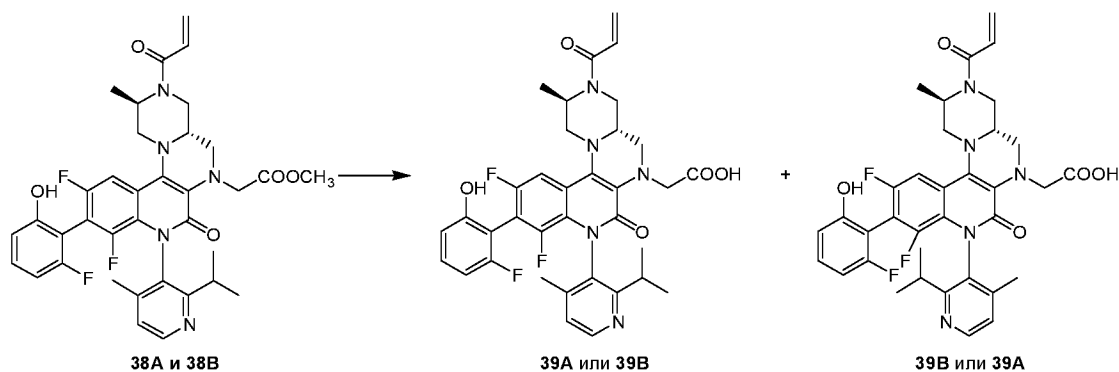
[1536] МС (ИЭР) *m/z* (M+H)⁺=676,2.

[1537] СФХ время удерживания 5,897 мин.

[1538] условия разделения: хроматографическая колонка: ChiralPak IG-3 100×4,6 мм I.D., 3 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: CO₂-изопропанол (0,05% DEA); изопропанол: 5%-40% 5,5 мин, 40% 3 мин, 5% 1,5 мин; скорость потока: 2,5 мл/мин.

[1539] Вариант осуществления 39: Получение соединения 39

[1540] Стадия 1: Получение соединений 39А и 39В



[1541] Смесь соединений 38А и 38В (50 мг, 74,00 мкмоль) растворяли в смешанном растворителе метанол (1 мл) и вода (1 мл), и гидроксида лития (20 мг, 476,60 мкмоль) добавляли к нему. По завершении добавления систему перемешивали при комнатной температуре (20 °С) в течение 2 часов. Систему разбавляли добавлением воды (5 мл), рН доводили до 5 1н НСl, затем смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3); органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали; и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: хроматографическая колонка Phenomenex Gemini-NX 80*30 мм*3 мкм, подвижная фаза: вода (10 мМ раствор бикарбоната аммония)-ацетонитрил; ацетонитрил 10%-80% 9 мин) с получением соединений 39А и 39В.

[1542] Соединение 39А:

[1543] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,39 (br d, *J* = 4,4 Гц, 1H), 7,56 (br d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,21 (br d, *J* = 4,2 Гц, 2H), 6,82 (br d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,72 - 6,51 (m, 1H), 6,27 (br d, *J* = 16,8 Гц, 1H), 5,80 (br d, *J* = 10,1 Гц, 1H), 5,01 - 4,96 (m, 1H), 4,70 - 4,37 (m, 2H), 4,26 - 3,97 (m, 2H), 3,93 - 3,66 (m, 2H), 3,48 (br s, 1H), 3,22 (br d, *J* = 13,9 Гц, 2H), 2,81 - 2,47 (m, 2H), 2,02 (br d, *J* = 9,5 Гц, 3H), 1,87 - 1,49 (m, 3H), 1,39 - 0,78 (m, 6H).

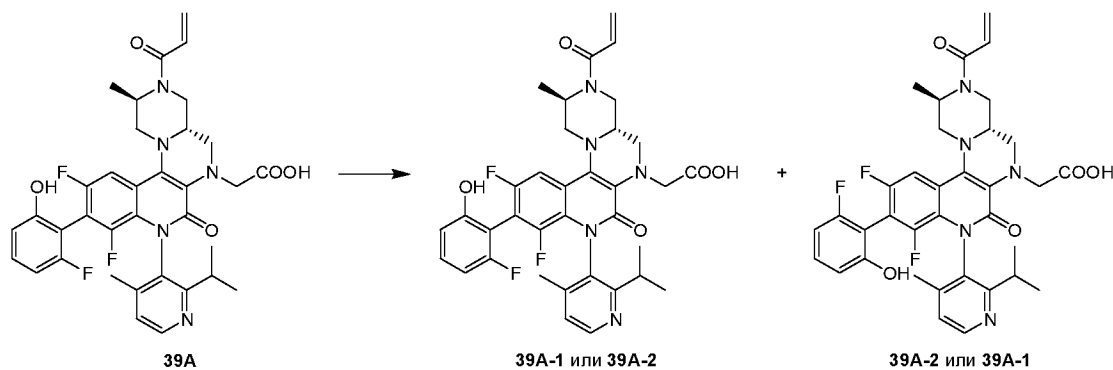
[1544] МС (ИЭР) *m/z* (M+H)⁺=662,2.

[1545] Соединение 39В:

[1546] ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,39 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,56 (br d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,27 - 7,14 (m, 2H), 6,81 (br d, $J = 10,4$ Гц, 1H), 6,69 - 6,52 (m, 2H), 6,27 (br d, $J = 16,8$ Гц, 1H), 5,80 (br d, $J = 10,6$ Гц, 1H), 5,30 - 5,06 (m, 1H), 4,66 - 4,48 (m, 1H), 4,25 - 3,86 (m, 2H), 3,84 - 3,56 (m, 2H), 3,55 - 3,43 (m, 1H), 3,37 - 3,34 (m, 1H), 3,29 - 3,14 (m, 2H), 2,76 - 2,59 (m, 1H), 2,02 (br d, $J = 19,6$ Гц, 3H), 1,90 - 1,58 (m, 3H), 1,19 - 1,02 (m, 6H).

[1547] МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+$ =662,2.

[1548] Стадия 2: Получение соединений 39А-1 и 39А-2



[1549] Диастереомерное соединение 39А очищали методом СФХ (условия разделения: хроматографическая колонка: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм*30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [CO₂-метанол (0,1% аммиака)]; метанол %:35%). После концентрирования соединение 39А-1 и соединение 39А-2 получали.

[1550] Соединение 39А-1:

[1551] ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,38 (d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 7,57 (br s, 1H), 7,25 - 7,15 (m, 2H), 6,83 (br s, 1H), 6,67 - 6,54 (m, 2H), 6,26 (br d, $J = 17,4$ Гц, 1H), 5,80 (br d, $J = 11,0$ Гц, 1H), 5,01 - 4,93 (m, 1H), 4,69 - 4,39 (m, 2H), 4,21 - 3,94 (m, 2H), 3,89 - 3,66 (m, 2H), 3,49 (br s, 1H), 3,15 (br s, 2H), 2,62 (br s, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,81 - 1,67 (m, 3H), 1,15 - 1,09 (m, 6H).

[1552] МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+$ =662,2.

[1553] СФХ время удерживания 5,408 мин.

[1554] условия разделения: хроматографическая колонка: ChiralPak IC-3 150×4,6 мм I.D., 3 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: CO₂-метанол (0,05% DEA); метанол: 5%-40% 5,5 мин, 40% 3 мин, 5% 1,5 мин; скорость потока: 2,5 мл/мин.

[1555] Соединение 39А-2:

[1556] ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,39 (br d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 7,58 (br s, 1H), 7,20 (br d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 6,83 (br s, 1H), 6,71 - 6,56 (m, 2H), 6,27 (br d, $J = 16,8$ Гц, 1H), 5,81 (br d, $J = 10,1$ Гц, 1H), 5,14 (br s, 1H), 4,69 - 4,46 (m, 2H), 4,05 (br s, 2H), 3,82 (br s, 1H), 3,69 (br d, $J = 5,3$ Гц, 1H), 3,48 (br s, 1H), 3,14 (br s, 2H), 2,74 (br s, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,84 - 1,67 (m, 3H), 1,25 - 1,03 (m, 6H).

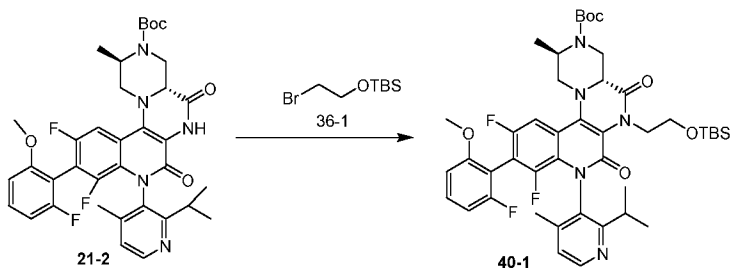
[1557] МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+$ =662,2.

[1558] СФХ время удерживания 5,896 мин.

[1559] условия разделения: хроматографическая колонка: ChiralPak IC-3 150×4,6 мм I.D., 3 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: CO₂-метанол (0,05% DEA); метанол: 5%-40% 5,5 мин, 40% 3 мин, 5% 1,5 мин; скорость потока: 2,5 мл/мин.

[1560] Вариант осуществления 40: Получение соединения 40

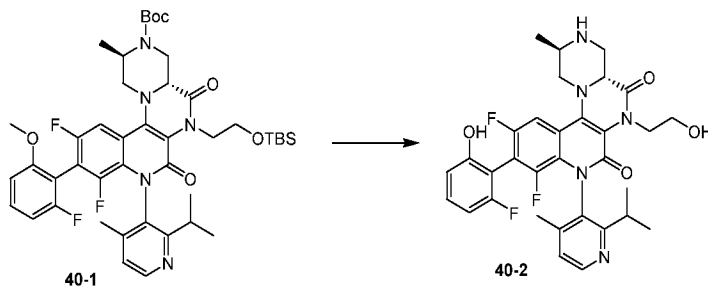
[1561] Стадия 1: Получение соединения 40-1



[1562] Соединение 21-2 (110 мг, 162,31 мкмоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (2 мл); карбонат калия (89,73 мг, 649,24 мкмоль), соединение 36-1 (116,49 мг, 486,93 мкмоль) и йодид калия (26,94 мг, 162,31 мкмоль) добавляли к нему; по завершении добавления систему нагревали до 100 °С и перемешивали в течение 16 часов. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры (25 °С), воду (10 мл) и этилацетат (10 мл x 2) добавляли к ней для разделения и экстракции; органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением соединения 40-1, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[1563] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=836,3.

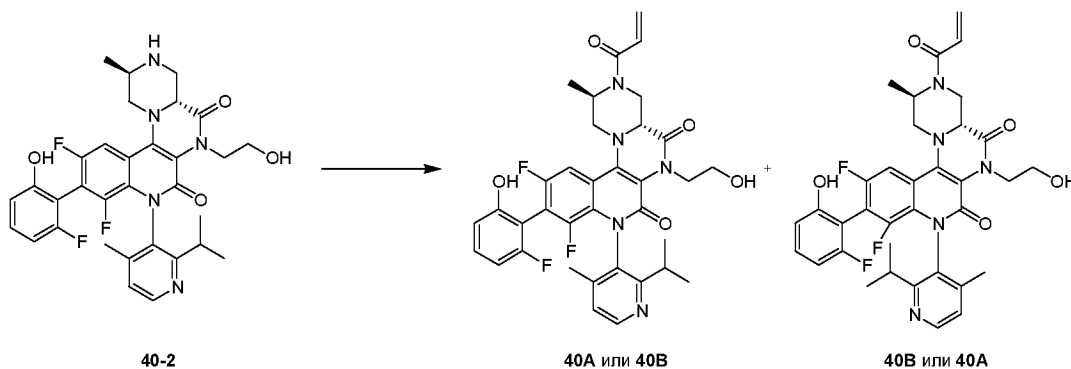
[1564] Стадия 2: Получение соединения 40-2



[1565] Соединение 40-1 (170 мг, 203,34 мкмоль) растворяли в дихлорметане (2 мл), и трибромид бора (260 мг, 1,04 ммоль, 0,1 мл) добавляли к нему, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (20 °С) в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили метанолом (2 мл), перемешивали в течение 10 мин. К системе добавляли дихлорметаном (30 мл), промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта 40-2, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[1566] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺= 608,1.

[1567] Стадия 3: Получение соединений 40А и 40В



[1568] Соединение 40-2 (120,00 мг, 197,49 мкмоль) растворяли в тетрагидрофуране (2 мл) и водном растворе (2 мл) бикарбоната натрия (4,32 г, 51,42 ммоль), и акриловый ангидрид (24,91 мг, 197,49 мкмоль) добавляли к нему капельно. По завершении добавления систему перемешивали при комнатной температуре (25°C) в течение 0,5 часов. Метанол (2 мл) и насыщенный водный раствор карбоната калия (2 мл) добавляли к системе, и систему перемешивали при комнатной температуре (20 °C) в течение 1 часа. Систему разбавляли добавлением воды (10 мл), экстрагировали этилацетатом (10 мл x 2); органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали; и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: хроматографическая колонка Phenomenex Gemini-NX 80*30 мм*3 мкм, подвижная фаза: вода (10 mM раствор бикарбоната аммония)-ацетонитрил; ацетонитрил 32%-62% 9 мин) с получением соединений 40А и 40В.

[1569] Соединение 40А:

[1570] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,44 (d, *J* = 5,1 Гц, 1H), 7,69 (br d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,34 - 7,04 (m, 3H), 6,66 (td, *J* = 9,4, 18,7 Гц, 2H), 6,23 (br d, *J* = 16,1 Гц, 1H), 5,81 (br d, *J* = 10,4 Гц, 1H), 4,97 - 4,94 (m, 1H), 4,68 - 4,33 (m, 3H), 3,91 (br d, *J* = 11,0 Гц, 1H), 3,64 (br d, *J* = 5,5 Гц, 2H), 3,48 (br s, 1H), 3,23 - 2,95 (m, 2H), 2,55 (s, 1H), 2,21 - 1,97 (m, 3H), 1,76 - 1,65 (m, 3H), 1,10 (br dd, *J* = 6,6, 17,2 Гц, 6H).

[1571] МС (ИЭР) *m/z* (M+ H)⁺ = 662,3.

[1572] СФХ время удерживания 5,835 мин.

[1573] Условия разделения: хроматографическая колонка: Cellulose 2 150× 4,6 мм I.D., 5 мкм; температура колонки: 35 °C; подвижная фаза: CO₂-метанол (0,05% DEA)- метанол %: 5%-40% 5 мин, 40% 2,5 мин, 5% 2,5 мин; скорость потока: 2,5 мл/мин.

[1574] Соединение 40В:

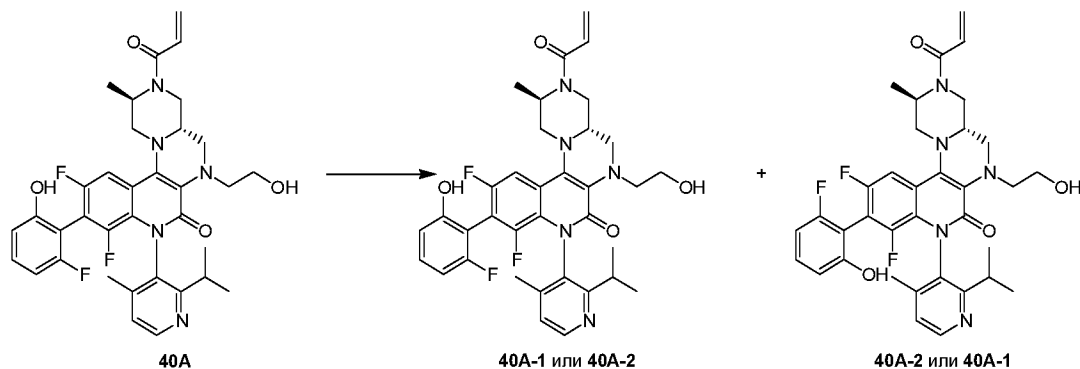
[1575] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,44 (d, *J* = 5,1 Гц, 1H), 7,68 (br d, *J* = 9,3 Гц, 1H), 7,33 - 7,03 (m, 3H), 6,75 - 6,53 (m, 2H), 6,32 - 6,14 (m, 1H), 5,87 - 5,71 (m, 1H), 5,00 - 4,91 (m, 1H), 4,80 - 4,30 (m, 2H), 4,00 - 3,51 (m, 4H), 3,26 - 2,89 (m, 3H), 2,61 - 2,44 (m, 1H), 2,26 - 1,90 (m, 3H), 1,79 - 1,56 (m, 3H), 1,26 - 0,85 (m, 6H).

[1576] МС (ИЭР) *m/z* (M+ H)⁺ = 662,3.

[1577] СФХ время удерживания 6,379 мин.

[1578] Условия разделения: хроматографическая колонка: Cellulose 2 150× 4,6 мм I.D., 5 мкм; температура колонки: 35 °C; подвижная фаза: CO₂-метанол (0,05% DEA)- метанол %: 5%-40% 5 мин, 40% 2,5 мин, 5% 2,5 мин; скорость потока: 2,5 мл/мин.

[1579] Стадия 4: Получение соединений 40А-1 и 40А-2



[1580] Диастереомерное соединение 40А очищали методом СФХ (условия разделения: хроматографическая колонка: Phenomenex-Cellulose-2 (250 мм*30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [CO₂-метанол (0,1% аммиака)]; метанол %:40%). После концентрирования соединение 40А-1 и соединение 40А-2 получали.

[1581] Соединение 40А-1:

[1582] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,44 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 7,69 (br d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,29 - 7,20 (m, 2H), 7,13 (dd, *J* = 10,7, 16,9 Гц, 1H), 6,73 - 6,59 (m, 2H), 6,31 - 6,18 (m, 1H), 5,84 - 5,74 (m, 1H), 4,97 - 4,94 (m, 1H), 4,79 - 4,59 (m, 2H), 4,53 - 4,27 (m, 2H), 4,01 - 3,86 (m, 2H), 3,73 - 3,55 (m, 2H), 3,21 - 3,12 (m, 1H), 3,00 (quin, *J* = 6,7 Гц, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,75 - 1,65 (m, 3H), 1,23 (d, *J* = 6,7 Гц, 3H), 1,12 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H).

[1583] МС (ИЭР) *m/z* (M+H)⁺=662,2.

[1584] Время удерживания ВЭЖХ 7,66 мин.

[1585] Условия разделения: хроматографическая колонка WELCH Ultimate LP-C18 150*4,6 мм, 5 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: вода (0,0688% раствор трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил (0,0625% раствор трифторуксусной кислоты); ацетонитрил: 10%-80% 10 мин, 80% 5 мин; скорость потока: 1,5 мл/мин

[1586] СФХ время удерживания 4,617 мин.

[1587] условия разделения: хроматографическая колонка: ChiralPak IG-3 100*4,6 мм I.D., 3 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: CO₂-этанол (0,05% DEA)- этанол: 5%-40% 5,5 мин, 40% 3 мин, 5% 1,5 мин; скорость потока: 2,5 мл/мин.

[1588] Соединение 40А-2:

[1589] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ = 8,44 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 7,76 - 7,63 (m, 1H), 7,28 - 7,19 (m, 2H), 7,12 (dd, *J* = 10,7, 16,9 Гц, 1H), 6,70 - 6,59 (m, 2H), 6,28 - 6,18 (m, 1H), 5,84 - 5,73 (m, 1H), 4,94 (br s, 1H), 4,78 - 4,71 (m, 1H), 4,55 (br s, 1H), 4,47 - 4,39 (m, 2H), 4,01 - 3,86 (m, 2H), 3,69 - 3,59 (m, 2H), 3,23 - 3,06 (m, 1H), 2,55 (td, *J* = 6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,75 - 1,65 (m, 3H), 1,12 (d, *J* = 6,7 Гц, 3H), 1,08 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H).

[1590] МС (ИЭР) *m/z* (M+H)⁺=662,2.

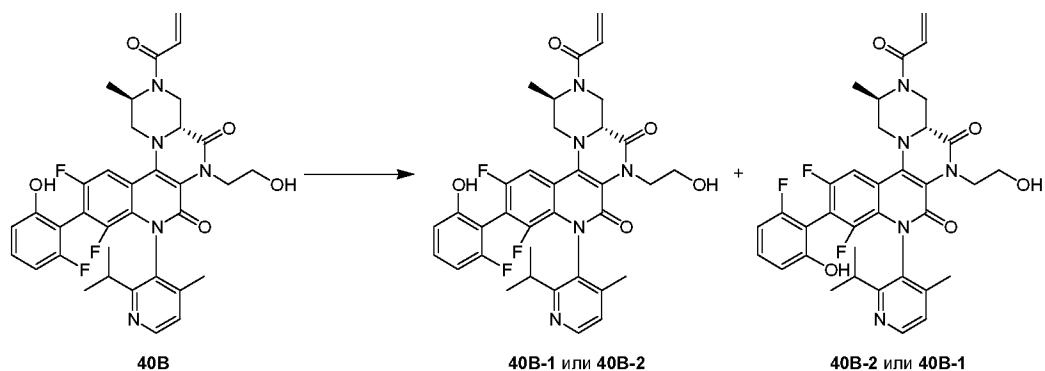
[1591] Время удерживания ВЭЖХ 7,68 мин.

[1592] Условия разделения: хроматографическая колонка WELCH Ultimate LP-C18 150*4,6 мм, 5 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: вода (0,0688% раствор трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил (0,0625% раствор трифторуксусной кислоты); ацетонитрил: 10%-80% 10 мин, 80% 5 мин; скорость потока: 1,5 мл/мин

[1593] СФХ время удерживания 4,826 мин.

[1594] условия разделения: хроматографическая колонка: ChiralPak IG-3 100*4,6 мм I.D., 3 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: CO₂-этанол (0,05% DEA)- этанол: 5%-40% 5,5 мин, 40% 3 мин, 5% 1,5 мин; скорость потока: 2,5 мл/мин.

[1595] Стадия 5: Получение соединений 40В-1 и 40В-2



[1596] Диастереомерное соединение 40B очищали методом СФХ (условия разделения: хроматографическая колонка: Phenomenex-Cellulose-2 (250 мм*30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [CO₂-метанол (0,1% аммиака)]; метанол %:40%). После концентрирования соединения 40B-1 и соединения 40B-2 получали.

[1597] Соединение 40B-1:

[1598] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,44 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 7,68 (br d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,29 - 7,20 (m, 2H), 7,12 (dd, *J* = 10,7, 16,9 Гц, 1H), 6,72 - 6,57 (m, 2H), 6,30 - 6,17 (m, 1H), 5,85 - 5,74 (m, 1H), 4,92 (br s, 1H), 4,74 (br d, *J* = 13,1 Гц, 1H), 4,58 (br s, 1H), 4,43 (t, *J* = 5,5 Гц, 2H), 4,04 - 3,85 (m, 2H), 3,71 - 3,58 (m, 2H), 3,23 - 3,06 (m, 1H), 2,59 - 2,49 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,76 - 1,66 (m, 3H), 1,12 (d, *J* = 6,7 Гц, 3H), 1,02 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H).

[1599] МС (ИЭР) *m/z* (M+H)⁺=662,2.

[1600] Время удерживания ВЭЖХ 8,02 мин.

[1601] Условия разделения: хроматографическая колонка WELCH Ultimate LP-C18 150*4,6 мм, 5 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: вода (0,0688% раствор трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил (0,0625% раствор трифторуксусной кислоты); ацетонитрил: 10%-80% 10 мин, 80% 5 мин; скорость потока: 1,5 мл/мин

[1602] СФХ время удерживания 5,835 мин.

[1603] Условия разделения: хроматографическая колонка: Cellulose 2 150× 4,6 мм I.D., 5 мкм; температура колонки: 35 °С; подвижная фаза: CO₂-метанол (0,05% DEA)- метанол %: 5%-40% 5 мин, 40% 2,5 мин, 5% 2,5 мин; скорость потока: 2,5 мл/мин.

[1604] Соединение 40B-2:

[1605] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,45 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 7,68 (br d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,30 - 7,18 (m, 2H), 7,11 (dd, *J* = 10,7, 16,9 Гц, 1H), 6,71 - 6,58 (m, 2H), 6,29 - 6,17 (m, 1H), 5,84 - 5,73 (m, 1H), 4,92 (br s, 1H), 4,74 (br d, *J* = 12,8 Гц, 1H), 4,52 - 4,32 (m, 2H), 4,00 - 3,85 (m, 2H), 3,77 - 3,42 (m, 3H), 3,20 - 3,11 (m, 1H), 3,00 (td, *J* = 6,6, 13,6 Гц, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,75 - 1,64 (m, 3H), 1,23 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H), 1,16 (d, *J* = 6,7 Гц, 3H).

[1606] МС (ИЭР) *m/z* (M+H)⁺=662,1.

[1607] Время удерживания ВЭЖХ 8,08 мин.

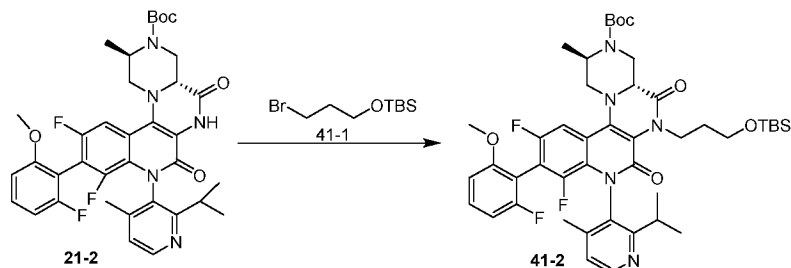
[1608] Условия разделения: хроматографическая колонка WELCH Ultimate LP-C18 150*4,6 мм, 5 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: вода (0,0688% раствор трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил (0,0625% раствор трифторуксусной кислоты); ацетонитрил: 10%-80% 10 мин, 80% 5 мин; скорость потока: 1,5 мл/мин

[1609] СФХ время удерживания 6,379 мин.

[1610] Условия разделения: хроматографическая колонка: Cellulose 2 150× 4,6 мм I.D., 5 мкм; температура колонки: 35 °С; подвижная фаза: CO₂-метанол (0,05% DEA)- метанол %: 5%-40% 5 мин, 40% 2,5 мин, 5% 2,5 мин; скорость потока: 2,5 мл/мин.

[1611] Вариант осуществления 41: Получение соединения 41

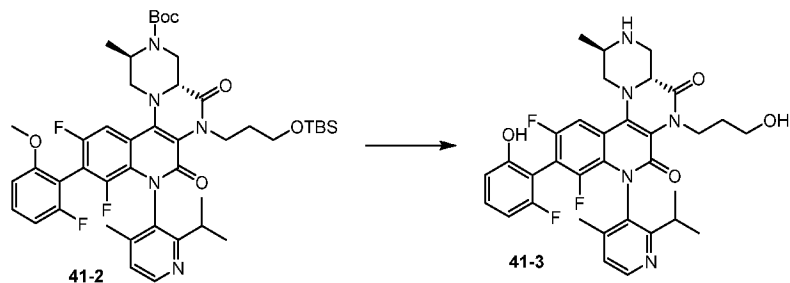
[1612] Стадия 1: Получение соединения 41-2



[1613] Соединение 21-2 (90 мг, 132,80 мкмоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (2 мл); карбонат калия (73,42 мг, 531,20 мкмоль), соединение 41-1 (100,90 мг, 398,40 мкмоль) и йодид калия (22,04 мг, 132,80 мкмоль) добавляли к нему; по завершении добавления систему нагревали до 100 °С и перемешивали в течение 16 часов. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры (25 °С), вода (10 мл) и этилацетат (10 мл x 2) добавляли к нему для разделения и экстракции; органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением соединения 41-2, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[1614] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=850,3.

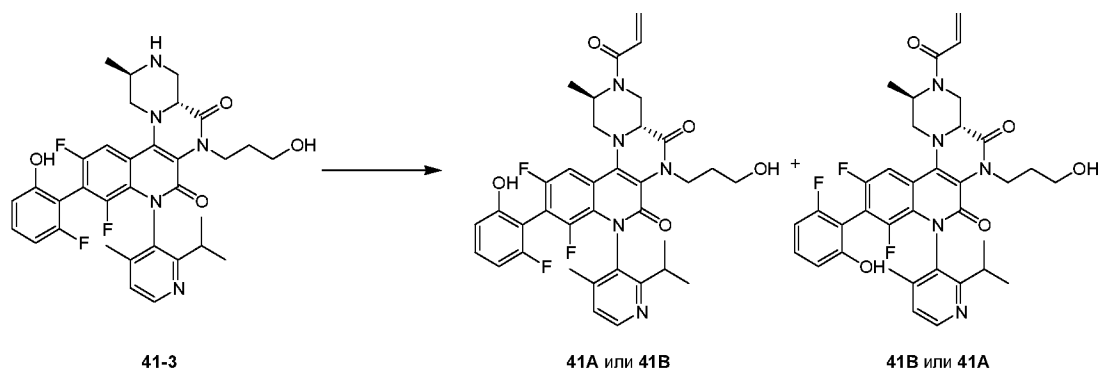
[1615] Стадия 2: Получение соединения 41-3



[1616] Соединение 41-2 (120 мг, 141,17 мкмоль) растворяли в дихлорметане (2 мл), и трибромид бора (176,83 мг, 705,84 мкмоль, 68,01 мкл) добавляли к нему, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (25 °С) в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили метанолом (2 мл), перемешивали в течение 10 мин. К системе добавляли дихлорметаном (20 мл), промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта 41-3, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[1617] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺= 622,4.

[1618] Стадия 3: Получение соединений 41А и 41В



[1619] Соединение 41-3 (90 мг, 131,47 мкмоль) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) и водном растворе бикарбоната натрия (3,61 г, 42,98 ммоль, 1,67 мл), и акриловый ангидрид (16,58 мг, 131,47 мкмоль) добавляли к нему капельно. По завершении добавления систему перемешивали при комнатной температуре (25°C) в течение 0,5 часов. Метанол (2 мл) и насыщенный водный раствор карбоната калия (2 мл) добавляли к системе, и систему перемешивали при комнатной температуре (20 °C) в течение 1 часа. Систему разбавляли добавлением воды (10 мл), экстрагировали этилацетатом (10 мл x 2); органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: хроматографическая колонка Phenomenex Gemini-NX 80*30 мм*3 мкм, подвижная фаза: вода (10 mM раствор бикарбоната аммония)-ацетонитрил; ацетонитрил 46%-76% 9 мин) с получением соединений 41А и 41В.

[1620] Соединение 41А:

[1621] ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) 8,45 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,68 (br d, $J = 9,7$ Гц, 1H), 7,32 - 7,04 (m, 3H), 6,73 - 6,59 (m, 2H), 6,29 - 6,20 (m, 1H), 5,88 - 5,77 (m, 1H), 4,99 - 4,95 (m, 1H), 4,75 (br d, $J = 12,4$ Гц, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,32 (br dd, $J = 7,3, 13,8$ Гц, 1H), 4,26 - 4,15 (m, 1H), 3,93 - 3,89 (m, 1H), 3,57 - 3,49 (m, 2H), 3,40 - 3,36 (m, 1H), 2,61 - 2,48 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,82 (br s, 2H), 1,75 - 1,65 (m, 3H), 1,10 (dd, $J = 6,8, 12,8$ Гц, 6H).

[1622] МС (ИЭР) m/z ($M+H$) $^+ = 676,3$.

[1623] Время удерживания ВЭЖХ 3,033 мин.

[1624] Условия разделения: хроматографическая колонка: Ultimate C18 3*50 мм 3 мкм; температура колонки: 50 °C; подвижная фаза: вода (1,5 мл/4 л раствора трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил ; ацетонитрил: 10%-80% 6 мин, 80% 2 мин; скорость потока: 1,2 мл/мин.

[1625] Соединение 41В:

[1626] ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,45 (br d, $J = 4,6$ Гц, 1H), 7,68 (br d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,31 - 7,20 (m, 2H), 7,12 (br dd, $J = 10,7, 16,9$ Гц, 1H), 6,73 - 6,59 (m, 2H), 6,32 - 6,19 (m, 1H), 5,88 - 5,75 (m, 1H), 4,99 - 4,93 (m, 1H), 4,80 - 4,45 (m, 2H), 4,41 - 4,04 (m, 2H), 4,02 - 3,86 (m, 2H), 3,57 - 3,34 (m, 3H), 3,05 - 2,87 (m, 2H), 2,60 - 2,48 (m, 1H), 2,20 (br s, 3H), 1,76 - 1,63 (m, 3H), 1,31 - 1,06 (m, 6H).

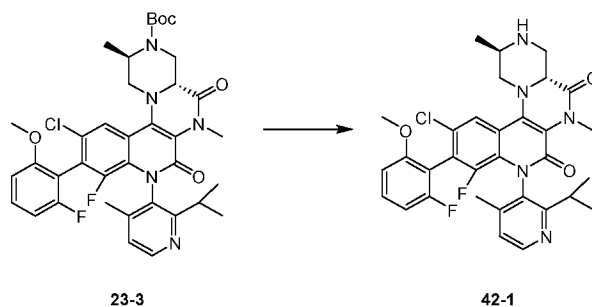
[1627] МС (ИЭР) m/z ($M+H$) $^+ = 676,2$.

[1628] Время удерживания ВЭЖХ 3,277 мин.

[1629] Условия разделения: хроматографическая колонка: Ultimate C18 3*50 мм 3 мкм; температура колонки: 50 °C; подвижная фаза: вода (1,5 мл/4 л раствора трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил ; ацетонитрил: 10%-80% 6 мин, 80% 2 мин; скорость потока: 1,2 мл/мин.

[1630] Вариант осуществления 42: Получение соединения 42

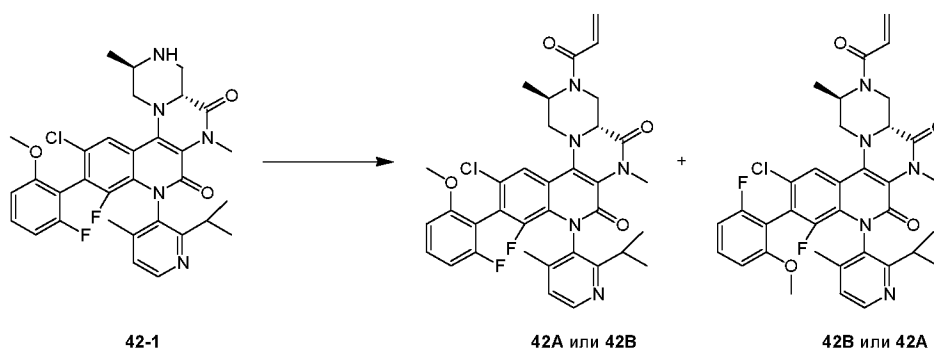
[1631] Стадия 1: Получение соединения 42-1



[1632] Соединение 23-3 (80 мг, 112,96 мкмоль) растворяли в дихлорметане (2 мл), трифторуксусную кислоту (211,11 мг, 1,85 ммоль, 137,08 мкл) добавляли к нему, по завершении добавления систему перемешивали при комнатной температуре (25 °С) в течение 3 часов. Систему концентрировали с получением соединения 42-1, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[1633] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=608,1.

[1634] Стадия 2: Получение соединения 42



[1635] Соединение 42-1 (80 мг, 110,79 мкмоль, трифторацетат) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) и водном растворе бикарбоната натрия (4,32 г, 51,42 ммоль, 2,00 мл), и акриловый ангидрид (13,97 мг, 110,79 мкмоль) добавляли к нему капельно. По завершении добавления реакцию проводили при комнатной температуре (25°С) в течение 0,5 часов. Систему гасили метанолом (2 мл), добавляли воду (10 мл), и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 2), органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали; и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: хроматографическая колонка Phenomenex Gemini-NX 80*30 мм*3 мкм, подвижная фаза: вода (10 мМ раствор бикарбоната аммония)-ацетонитрил; ацетонитрил 55%-85% 9 мин) и затем очищали методом СФХ (условия разделения: хроматографическая колонка Phenomenex-Cellulose-2 (250 мм*30 мм, 10 мкм), подвижная фаза: СО₂-метанол (0,1% аммиака); метанол 45%) с получением соединений 42А и 42В.

[1636] Соединение 42А:

[1637] ¹Н ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,43 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,49 - 7,37 (m, 1H), 7,24 (dd, *J* = 2,7, 4,8 Гц, 1H), 7,12 (dd, *J* = 10,7, 17,0 Гц, 1H), 6,89 (dd, *J* = 4,1, 8,5 Гц, 1H), 6,79 (t, *J* = 8,6 Гц, 1H), 6,31 - 6,18 (m, 1H), 5,87 - 5,75 (m, 1H), 4,93 (br s, 1H), 4,78 - 4,46 (m, 2H), 4,01 - 3,84 (m, 2H), 3,72 (d, *J* = 16,2 Гц, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,04 - 2,88 (m, 2H), 1,98 (d, *J* = 3,5 Гц, 3H), 1,76 - 1,62 (m, 3H), 1,22 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H), 1,13 (dd, *J* = 6,8, 10,0 Гц, 3H).

[1638] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=662,2.

[1639] Время удерживания ВЭЖХ 8,63 мин.

[1640] Условия разделения: хроматографическая колонка WELCH Ultimate LP-C18 150*4,6 мм, 5 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: вода (0,0688% раствор трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил (0,0625% раствор трифторуксусной кислоты); ацетонитрил: 10%-80% 10 мин, 80% 5 мин; скорость потока: 1,5 мл/мин.

[1641] Соединение 42В:

[1642] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,44 (d, *J* = 4,9 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,47 - 7,39 (m, 1H), 7,27 (d, *J* = 4,9 Гц, 1H), 7,12 (dd, *J* = 10,7, 17,0 Гц, 1H), 6,89 (t, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,79 (dt, *J* = 3,2, 8,6 Гц, 1H), 6,32 - 6,17 (m, 1H), 5,88 - 5,75 (m, 1H), 4,93 (br s, 1H), 4,80 - 4,51 (m, 2H), 4,03 - 3,87 (m, 2H), 3,77 - 3,66 (m, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,03 - 2,87 (m, 1H), 2,62 - 2,51 (m, 1H), 2,25 - 2,16 (m, 3H), 1,75 - 1,63 (m, 3H), 1,12 (t, *J* = 6,3 Гц, 3H), 1,04 (dd, *J* = 6,8, 12,8 Гц, 3H).

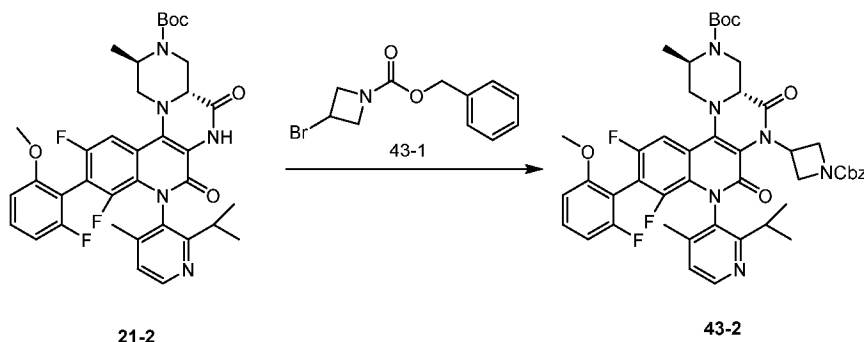
[1643] МС (ИЭР) *m/z* (M+H)⁺=662,2.

[1644] Время удерживания ВЭЖХ 8,57 мин.

[1645] Условия разделения: хроматографическая колонка WELCH Ultimate LP-C18 150*4,6 мм, 5 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: вода (0,0688% раствор трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил (0,0625% раствор трифторуксусной кислоты); ацетонитрил: 10%-80% 10 мин, 80% 5 мин; скорость потока: 1,5 мл/мин.

[1646] Вариант осуществления 43: Получение соединения 43

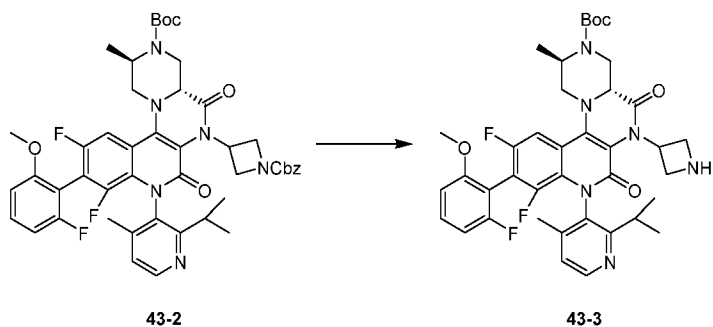
[1647] Стадия 1: Получение соединения 43-2



[1648] Соединение 21-2 (200 мг, 295,11 мкмоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (2 мл); карбонат калия (163,14 мг, 1,18 ммоль), соединение 43-1 (239,15 мг, 885,33 мкмоль) и йодид калия (48,99 мг, 295,11 мкмоль) добавляли к нему; по завершении добавления систему нагревали до 100 °С и перемешивали в течение 16 часов. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры (25 °С), воду (10 мл) и этилацетат (10 мл x 2) добавляли к нему для разделения и экстракции; органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (метанол/дихлорметан (об./об.) = 0-5%) с получением соединения 43-2.

[1649] МС (ИЭР) *m/z* (M+H)⁺=867,4.

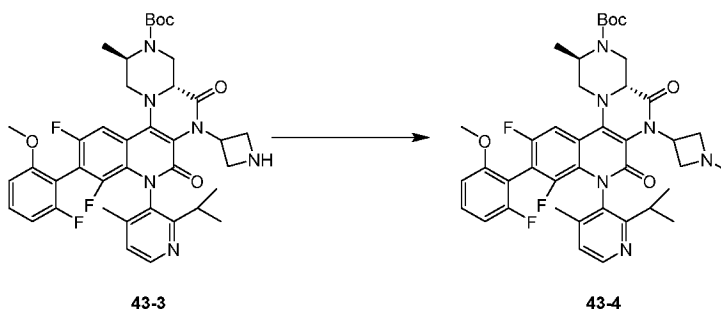
[1650] Стадия 2: Получение соединения 43-3



[1651] Соединение 43-2 (140 мг, 161,49 мкмоль) растворяли в метаноле (2 мл), и палладий на угле (40 мг, 10%) добавляли к нему, и в атмосфере водорода, реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (20 °С) в течение 12 часов. Систему фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (метанол/дихлорметан (об./об.) = 0-5%) с получением соединения 43-3.

[1652] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ = 733,1.

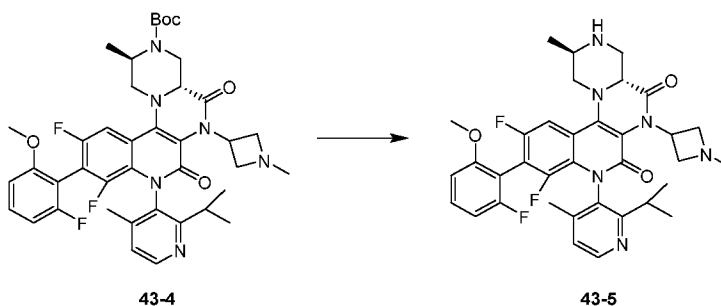
[1653] Стадия 3: Получение соединения 43-4



[1654] Соединение 43-3 (60 мг, 81,88 мкмоль) и ацетат натрия (70 мг, 853,31 мкмоль) растворяли в метаноле (2 мл), и формальдегид (654,00 мг, 8,06 ммоль, 0,6 мл, 37% чистота) добавляли к нему, и затем тетрагидрофурановый раствор (1 мл) цианоборгидрида натрия (60 мг, 954,78 мкмоль) добавляли к нему. По завершении добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (25 °С) в течение 16 часов. К системе добавляли воду (10 мл) и этилацетат (20 мл) для разделения и экстракции; органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (метанол/дихлорметан (об./об.) = 0-7%) с получением соединения 43-4.

[1655] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ = 747,3.

[1656] Стадия 4: Получение соединения 43-5

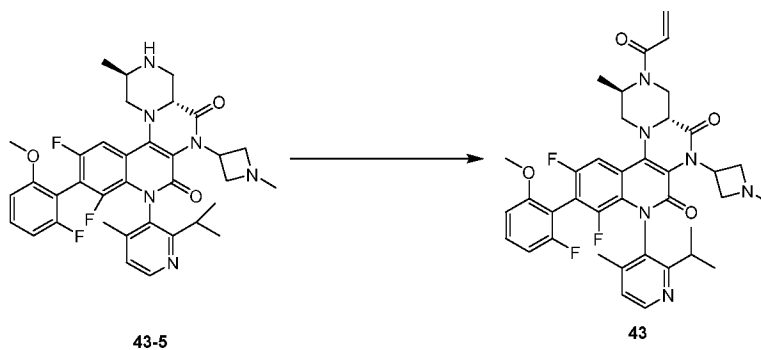


[1657] Соединение 43-4 (60 мг, 80,34 мкмоль) растворяли в дихлорметане (2 мл), трифторуксусную кислоту (187,61 мг, 1,65 ммоль, 121,82 мкл) добавляли к нему, по завершении добавления систему перемешивали при комнатной температуре (25 °С) в течение 3 часов. Систему концентрировали, и этилацетат

(20 мл) добавляли к нему, затем смесь экстрагировали водой (20 мл x 2) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением соединения 43-5, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[1658] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=647,1.

[1659] Стадия 5: Получение соединения 43



[1660] Соединение 43-5 (30 мг, 46,39 мкмоль) растворяли в дихлорметане (1 мл), и триэтиламин (46,94 мг, 463,89 мкмоль, 64,57 мкл) добавляли к нему. По завершении добавления систему охлаждали до -40 °С, и дихлорметановый раствор (1 мл) акрилоилхлорида (8,40 мг, 92,78 мкмоль, 7,57 мкл) добавляли к нему капельно. По завершении добавления систему перемешивали при -40 °С в течение 0,5 часов. Систему разбавляли добавлением воды (10 мл), экстрагировали этилацетатом (10 мл x 2); органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: хроматографическая колонка Phenomenex Gemini-NX 80*30 мм*3 мкм, подвижная фаза: вода (10 mM раствор бикарбоната аммония)-ацетонитрил; ацетонитрил 49%-79% 9 мин) с получением соединений 43.

[1661] Соединение 43:

[1662] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,45 (d, *J* = 5,4 Гц, 1H), 7,67 (br s, 1H), 7,52 - 7,40 (m, 1H), 7,32 - 7,21 (m, 1H), 7,08 (dd, *J* = 11,1, 17,5 Гц, 1H), 6,91 (br s, 1H), 6,84 - 6,78 (m, 1H), 6,24 (br d, *J* = 15,7 Гц, 1H), 5,81 (br d, *J* = 10,8 Гц, 1H), 5,03 - 4,94 (m, 1H), 4,73 (br d, *J* = 13,9 Гц, 1H), 4,57 (br s, 1H), 4,08 (br s, 1H), 3,89 (br d, *J* = 12,7 Гц, 2H), 3,79 - 3,66 (m, 5H), 3,48 (br s, 1H), 3,21 - 3,03 (m, 2H), 2,47 (s, 1H), 2,35 (br s, 3H), 2,24 - 1,91 (m, 3H), 1,74 - 1,66 (m, 3H), 1,20 - 0,96 (m, 6H).

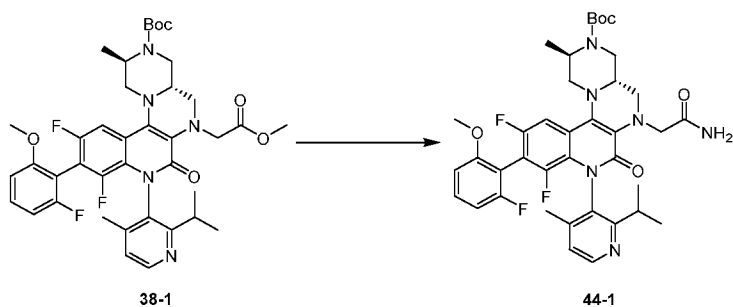
[1663] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=701,3.

[1664] Время удерживания ВЭЖХ 4,305 мин.

[1665] Условия разделения: хроматографическая колонка Xbridge Shield RP-18, 5 мкм, 2,1*50 мм; температура колонки: 50°C; подвижная фаза: вода (0,2 мл/1 л аммиака)-ацетонитрил; ацетонитрил: 10%-80% 6 мин, 80% 2 мин; скорость потока: 0,8 мл/мин

[1666] Вариант осуществления 44: Получение соединения 44

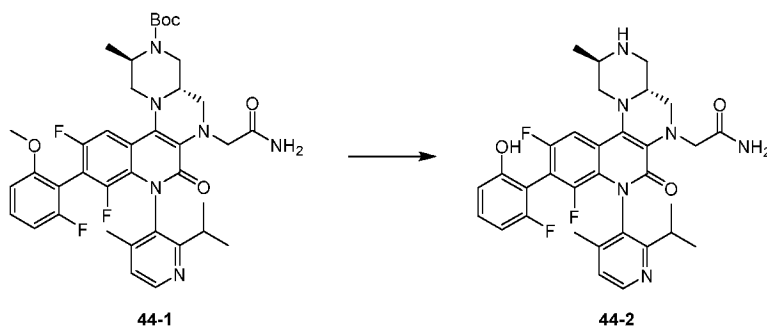
[1667] Стадия 1: Получение соединения 44-1



[1668] Соединение 38-1 (70 мг, 95,14 мкмоль) растворяли в метанольном растворе аммиака (7 М, 7,00 мл), без доступа воздуха, систему нагревали до 100 °С и перемешивали в течение 6 часов. Систему охлаждали до комнатной температуры и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (метанол/дихлорметан (об./об.) = 0-5%) с получением соединения 44-1.

[1669] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ = 721,3.

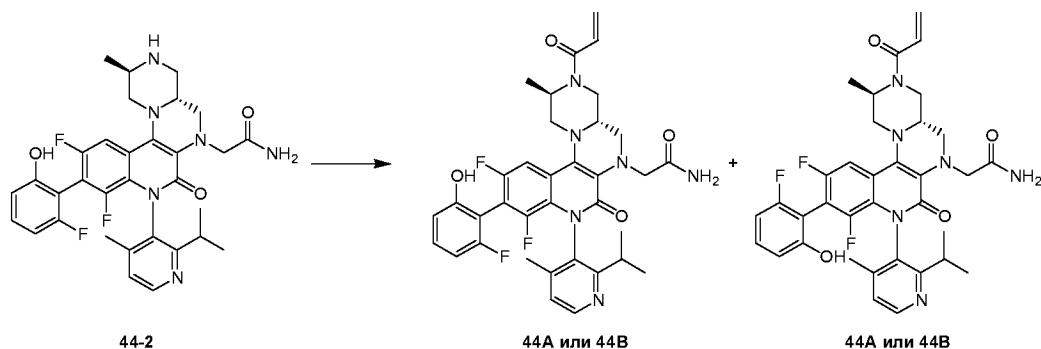
[1670] Стадия 2: Получение соединения 44-2



[1671] Соединение 44-1 (20 мг, 32,22 мкмоль) растворяли в дихлорметановом растворе трибромида бора (1 М, 1 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (25 °С) в течение 2 часов при 0 °С, реакционную смесь гасили метанолом (1 мл), и систему концентрировали с получением соединения 44-2, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[1672] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ = 607,4.

[1673] Стадия 3: Получение соединений 44А и 44В



[1674] Соединение 44-2 (22 мг, 32,00 мкмоль, НВг соль) растворяли в тетрагидрофуране (1 мл) и насыщенном водном растворе бикарбоната натрия (3,17 г, 37,71 ммоль, 1,47 мл), и акриловый ангидрид (4,44 мг, 35,20 мкмоль) добавляли к нему капельно. По завершении добавления систему перемешивали при комнатной температуре (25°С) в течение 2 часов. Систему разбавляли добавлением воды (10 мл), экстрагировали этилацетатом (10 мл x 2); органические фазы объединяли, промывали водой (10 мл x 3); затем органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали; и фильтрат концентрировали с

получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: хроматографическая колонка Phenomenex Gemini-NX 80*30 мм*3 мкм, подвижная фаза: вода (10 мМ раствор бикарбоната аммония)-ацетонитрил; ацетонитрил 33%-63% 9 мин) с получением соединений 44А и 44В.

[1675] Соединение 44А:

[1676] ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,42 (br d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,58 (br s, 1H), 7,29 - 7,17 (m, 2H), 6,86 - 6,78 (m, 1H), 6,69 - 6,57 (m, 2H), 6,27 (br d, $J = 16,8$ Гц, 1H), 5,81 (br d, $J = 10,6$ Гц, 1H), 4,96 - 4,93 (m, 1H), 4,66 - 4,49 (m, 2H), 4,19 - 4,10 (m, 1H), 3,98 (br d, $J = 17,6$ Гц, 1H), 3,72 (br s, 1H), 3,48 (br s, 1H), 3,44 - 3,34 (m, 2H), 3,18 (br s, 2H), 2,87 - 2,77 (m, 1H), 2,68 (br s, 1H), 2,05 (br d, $J = 11,5$ Гц, 3H), 1,80 - 1,66 (m, 3H), 1,21 - 0,98 (m, 6H).

[1677] МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+$ =661,3.

[1678] Время удерживания ВЭЖХ 6,71 и 6,79 мин.

[1679] Условия разделения: хроматографическая колонка WELCH Ultimate LP-C18 150*4,6 мм, 5 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: вода (0,0688% раствор трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил (0,0625% раствор трифторуксусной кислоты); ацетонитрил: 10%-80% 10 мин, 80% 5 мин; скорость потока: 1,5 мл/мин.

[1680] Соединение 44В:

[1681] ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,41 (br d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,56 (br s, 1H), 7,30 - 7,16 (m, 2H), 6,82 (br dd, $J = 10,3, 16,9$ Гц, 1H), 6,71 - 6,56 (m, 2H), 6,26 (br d, $J = 18,5$ Гц, 1H), 5,80 (br d, $J = 10,4$ Гц, 1H), 4,96 - 4,92 (m, 1H), 4,64 - 4,47 (m, 2H), 4,14 (br d, $J = 17,2$ Гц, 2H), 3,96 (br s, 1H), 3,71 (br s, 2H), 3,48 - 3,37 (m, 2H), 3,26 - 3,07 (m, 2H), 2,89 - 2,77 (m, 1H), 2,66 (br s, 1H), 2,15 - 1,95 (m, 3H), 1,84 - 1,65 (m, 3H), 1,32 - 0,99 (m, 6H).

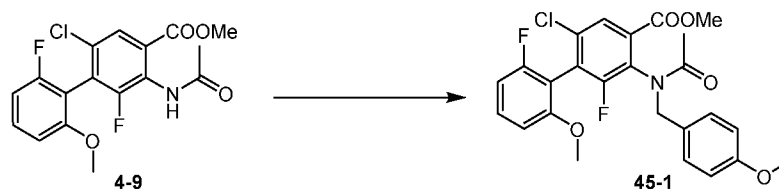
[1682] МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+$ =661,3.

[1683] Время удерживания ВЭЖХ 6,90 и 6,97 мин.

[1684] Условия разделения: хроматографическая колонка WELCH Ultimate LP-C18 150*4,6 мм, 5 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: вода (0,0688% раствор трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил (0,0625% раствор трифторуксусной кислоты); ацетонитрил: 10%-80% 10 мин, 80% 5 мин; скорость потока: 1,5 мл/мин.

[1685] Вариант осуществления 45: Получение соединения 45

[1686] Стадия 1: Получение соединения 45-1

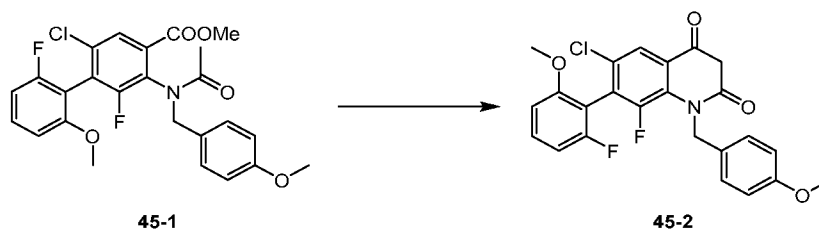


[1687] Соединение 4-9 (3,5 г, 9,47 ммоль), *p*-метоксibenзилхлорид (2,96 г, 18,93 ммоль, 2,58 мл) и карбонат калия (3,92 г, 28,40 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (30 мл), по завершении добавления систему нагревали до 70 °С и перемешивали в течение 6 часов. Систему разбавляли этилацетатом (50 мл), промывали насыщенным соевым раствором (50 мл x 2), органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта.

Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-50%) с получением соединения 45-1.

[1688] МС (ИЭР) m/z (M+Na)⁺ = 512,2.

[1689] Стадия 2: Получение соединения 45-2

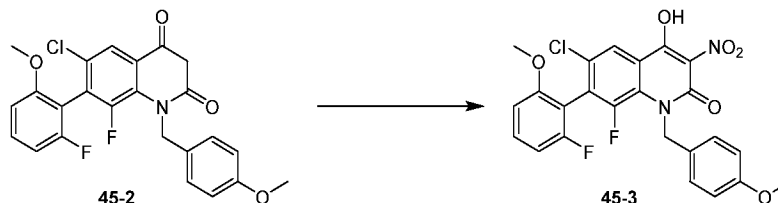


[1690] При комнатной температуре (20 °С), соединение 45-1 (4,4 г, 8,98 ммоль) растворяли в толуоле (80 мл), и трет-бутоксид калия (1 М, 17,96 мл) добавляли к нему. По завершении добавления в атмосфере азота, реакцию проводили при комнатной температуре (20°С) в течение 4 часов. Реакцию гасили добавлением 1 М соляной кислоты к системе, и систему концентрировали и лиофилизировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-100%) с получением соединения 45-2.

[1691] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) 12,04 (br s, 1H), 7,88 (d, *J* = 1,2 Гц, 1H), 7,55 - 7,45 (m, 1H), 7,03 - 6,79 (m, 6H), 6,07 (s, 1H), 5,38 (br s, 2H), 3,71 - 3,59 (m, 6H).

[1692] МС (ИЭР) m/z (M+ Na)⁺ = 480,1.

[1693] Стадия 3: Получение соединения 45-3

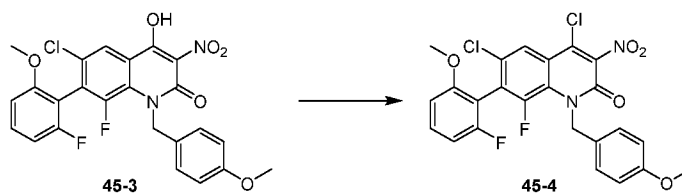


[1694] Соединение 45-2 (3,6 г, 7,86 ммоль) растворяли в ледяной уксусной кислоте (30 мл), и азотную кислоту (4,20 г, 66,65 ммоль, 3 мл) добавляли капельно к системе при комнатной температуре (20 °С). По завершении капельного добавления систему нагревали до 40 °С и перемешивали в течение 1 часа. Систему охлаждали до комнатной температуры, вливали в воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2). pH водной фазы доводили до 9, затем водную фазу экстрагировали этилацетатом (50 мл); и органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением соединения 45-3, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки.

[1695] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) 11,98 (br s, 1H), 7,99 (d, *J* = 1,5 Гц, 1H), 7,52 - 7,43 (m, 1H), 7,05 - 6,89 (m, 4H), 6,83 (d, *J* = 8,5 Гц, 2H), 5,69 - 5,06 (m, 2H), 3,72 - 3,63 (m, 6H).

[1696] МС (ИЭР) m/z (M+ Na)⁺ = 524,9.

[1697] Стадия 4: Получение соединения 45-4

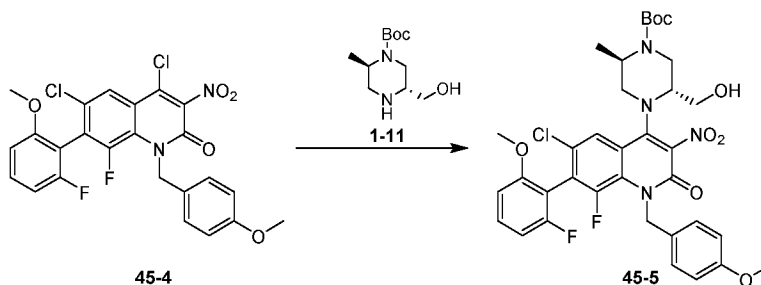


[1698] Соединение 45-3 (2,94 г, 5,85 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (3,78 г, 29,23 ммоль, 5,09 мл) растворяли в ацетонитриле (30 мл), и при комнатной температуре, оксихлорид фосфора (3,59 г, 23,39 ммоль, 2,17 мл) добавляли к нему. По завершении добавления систему нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 1 часа. Систему охлаждали до комнатной температуры и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-50%) с получением соединения 45-4.

[1699] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) 8,18 (d, *J* = 1,4 Гц, 1H), 7,58 - 7,53 (m, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,6 Гц, 2H), 7,07 - 6,95 (m, 2H), 6,90 - 6,84 (m, 2H), 5,61 - 5,40 (m, 2H), 3,72 - 3,66 (m, 6H).

[1700] МС (ИЭР) *m/z* (M+ Na)⁺=542,9.

[1701] Стадия 5: Получение соединения 45-5

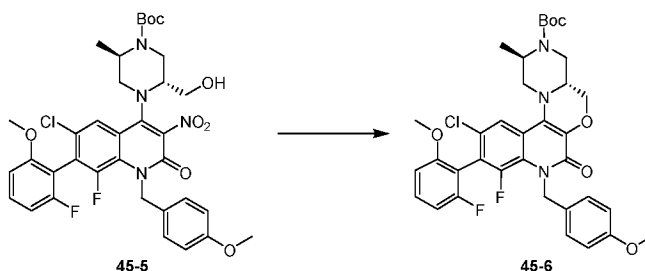


[1702] Соединение 45-4 (1,6 г, 3,07 ммоль), соединение 1-11 (1,06 г, 4,60 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламин (1,19 г, 9,21 ммоль, 1,60 мл) растворяли в ацетонитриле (30 мл), в атмосфере азота, систему нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 3 часов. Систему концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-50%) с получением соединения 45-5.

[1703] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) 7,87 (br s, 1H), 7,58 - 7,49 (m, 1H), 7,09 - 6,94 (m, 4H), 6,91 - 6,83 (m, 2H), 5,58 - 5,31 (m, 2H), 4,88 - 4,76 (m, 1H), 4,29 (br s, 1H), 4,09 - 3,96 (m, 1H), 3,75 - 3,68 (m, 6H), 3,64 (s, 2H), 3,61 - 3,50 (m, 2H), 3,41 (br s, 1H), 2,99 (br s, 1H), 1,46 - 1,42 (m, 9H), 1,25 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H).

[1704] МС (ИЭР) *m/z* (M+H)⁺=715,2.

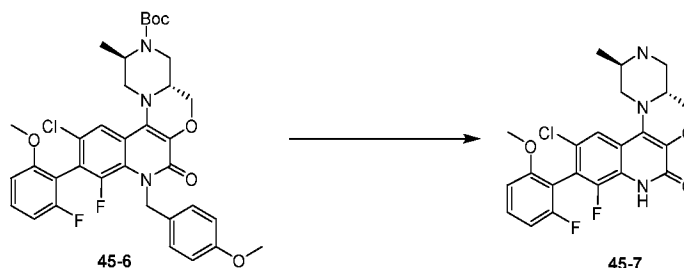
[1705] Стадия 6: Получение соединения 45-6



[1706] Соединение 45-5 (1,56 г, 2,18 ммоль) и 4 Å молекулярные сита (0,6 г) растворяли в *N*-метилпирролидоне (15 мл), и тетрагидрофурановый раствор LiHMDS (1 М, 4,36 мл) добавляли к нему при комнатной температуре. По завершении добавления в атмосфере азота, систему нагревали до 130 °С и перемешивали в течение 12 часов. Систему охлаждали до комнатной температуры и фильтровали, фильтрат разбавляли этилацетатом (40 мл), и промывали насыщенным соевым раствором (30 мл x 2). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-60%) с получением соединения 45-6.

[1707] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=668,1.

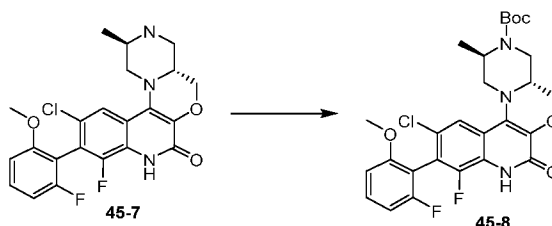
[1708] Стадия 7: Получение соединения 45-7



[1709] Соединение 45-6 (0,56 г, 838,17 мкмоль) растворяли в смешанном растворителе трифторуксусная кислота (7,70 г, 67,53 ммоль, 5 мл) и анизол (2 мл); и трифторметансульфоновую кислоту (1,70 г, 11,33 ммоль, 1 мл) добавляли к нему при комнатной температуре (20 °С). По завершении добавления в атмосфере азота, систему нагревали до комнатной температуры (20 °С) и перемешивали в течение 12 часов. Систему концентрировали, и остаток вливали в смесь ледяной воды и насыщенного раствора бикарбоната натрия (значение pH доведено до 7), экстрагировали этилацетатом; органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (метанол/дихлорметан (об./об.) = 0-30%) с получением соединения 45-7.

[1710] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=448,0.

[1711] Стадия 8: Получение соединения 45-8



[1712] Соединение 45-7 (0,35 г, 781,49 мкмоль) и триэтиламин (158,16 мг, 1,56 ммоль, 217,55 мкл) растворяли в дихлорметане (5 мл), и ди-трет-бутилдикарбонат (341,12 мг, 1,56 ммоль, 359,07 мкл) добавляли к нему при 0 °С. По завершении добавления систему нагревали до комнатной температуры (20 °С) и перемешивали в течение 12 часов. Систему концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-70%) с получением соединения 45-8.

[1713] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) 12,00 (s, 1H), 7,58 - 7,47 (m, 2H), 7,08 - 6,95 (m, 2H), 4,37 - 4,18 (m, 3H), 3,95 (br d, *J* = 14,9 Гц, 1H), 3,77 (d, *J* = 4,8 Гц, 3H), 3,61 (br s, 2H), 3,21 (br s, 1H), 2,93 (br d, *J* = 12,8 Гц, 1H), 1,48 (br d, *J* = 6,7 Гц, 3H), 1,46 - 1,43 (m, 1H), 1,44 (s, 8H).

[1714] МС (ИЭР) m/z (M+ Na)⁺=570,0.

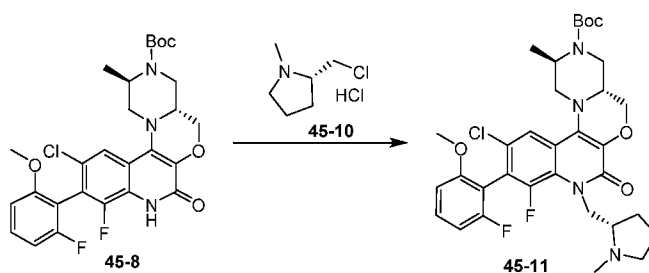
[1715] Стадия 9: Получение соединения 45-10



[1716] Соединение 45-9 (6 г, 52,10 ммоль, 6,19 мл) растворяли в хлороформе (60 мл), и тионилхлорид (32,80 г, 275,70 ммоль, 20,00 мл) добавляли к нему капельно при 0 °С. По завершении добавления в атмосфере

азота, систему нагревали до 65 °С и перемешивали в течение 12 часов. Систему концентрировали с получением соединения 45-10, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

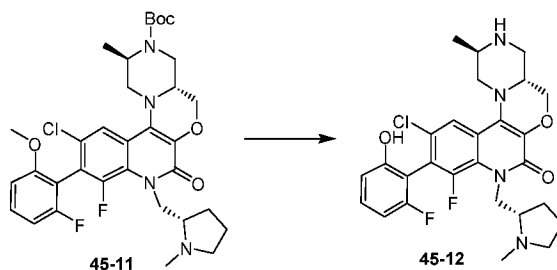
[1717] Стадия 8: Получение соединения 45-11



[1718] Соединение 45-8 (120 мг, 218,99 мкмоль), соединение 45-10 (74,49 мг, 437,97 мкмоль, HCl соль) и карбонат калия (60,53 мг, 437,97 мкмоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (1 мл). По завершении добавления систему нагревали до 70 °С и перемешивали в течение 8 часов. Систему концентрировали, остаток разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (25 мл x 2); органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (метанол/дихлорметан (об./об.) = 0-20%) и затем очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: хроматографическая колонка: Xtimate C18 100*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ацетонитрил]; ацетонитрил %: 34%-54% 8 мин) с получением соединения 45-11.

[1719] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=645,4.

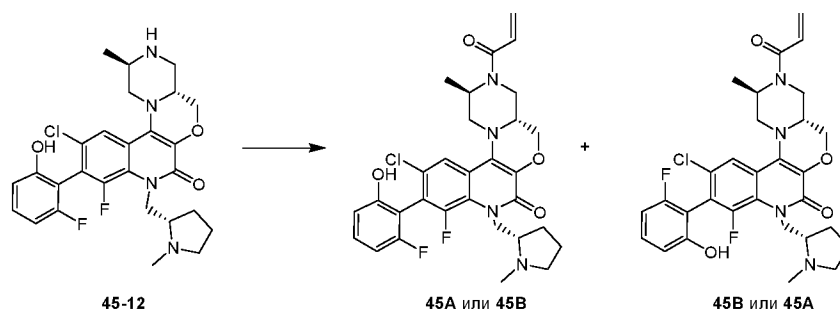
[1720] Стадия 9: Получение соединения 45-12



[1721] Соединение 45-11 (30 мг, 46,50 мкмоль) растворяли в дихлорметане (1 мл), и дихлорметановый раствор (0,3 мл) трибромида бора (130 мг, 518,92 мкмоль, 0,05 мл) добавляли к нему. По завершении добавления в атмосфере азота, реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (25 °С) в течение 4 часов. Реакционную смесь гасили метанолом (5 мл), и систему концентрировали с получением соединения 45-12, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[1722] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=531,3.

[1723] Стадия 10: Получение соединений 45A и 45B



[1724] Соединение 45-12 (30 мг, 56,50 мкмоль, гидробромид) растворяли в тетрагидрофуране (2 мл) и насыщенном водном растворе бикарбоната натрия (2,16 г, 25,71 ммоль, 1 мл), и тетрагидрофурановый раствор (0,3 мл) акрилового ангидрида (10 мг, 79,30 мкмоль) добавляли к нему при комнатной температуре (20°C). По завершении добавления систему перемешивали при комнатной температуре (20 °C) в течение 2 часов. Метанол (1 мл) и водный раствор карбоната калия (2 М, 1 мл) добавляли к системе, и смесь перемешивали при комнатной температуре (20 °C) в течение 1,5 часов. Систему разбавляли водой (10 мл), pH доводили до 6 1н соляной кислотой; и смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл x 2), органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: хроматографическая колонка: Phenomenex Gemini-NX 80*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM раствор бикарбоната аммония)-ацетонитрил]; ацетонитрил %: 40%-70% 9 мин) с получением соединений 45А и 45В.

[1725] Соединение 45А

[1726] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 7,82 (br s, 1H), 7,39 - 7,25 (m, 1H), 6,86 - 6,65 (m, 3H), 6,26 (br d, *J* = 16,5 Гц, 1H), 5,80 (br d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 4,83 - 4,77 (m, 1H), 4,61 (br s, 2H), 4,54 - 4,07 (m, 3H), 3,72 (br s, 1H), 3,47 (br d, *J* = 12,3 Гц, 1H), 3,38 - 3,35 (m, 1H), 3,16 (br s, 1H), 3,03 (br s, 1H), 2,92 (br s, 1H), 2,46 (s, 4H), 1,84 - 1,58 (m, 7H).

[1727] МС (ИЭР) *m/z* (M+H)⁺=585,3.

[1728] Время удерживания ВЭЖХ 3,744 мин.

[1729] Условия разделения: хроматографическая колонка Xbridge Shield RP-18, 5 мкм, 2,1*50 мм; температура колонки: 50°C; подвижная фаза: вода (0,2 мл/1 л раствора аммиака)-ацетонитрил; ацетонитрил: 10%-80% 6 мин, 80% 2 мин; скорость потока: 0,8 мл/мин.

[1730] Соединение 45В

[1731] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 7,82 (br s, 1H), 7,37 - 7,24 (m, 1H), 6,94 - 6,59 (m, 3H), 6,26 (br dd, *J* = 1,8, 16,8 Гц, 1H), 5,81 (br s, 1H), 4,82 - 4,57 (m, 3H), 4,56 - 4,34 (m, 2H), 4,23 - 4,06 (m, 1H), 3,70 (br d, *J*=16,1 Гц, 1H), 3,48 (br d, *J* = 11,5 Гц, 1H), 3,44 - 3,35 (m, 1H), 3,17 (br s, 1H), 3,02 (br s, 1H), 2,91 (br s, 1H), 2,64 - 2,20 (m, 4H), 2,09 - 1,37 (m, 7H).

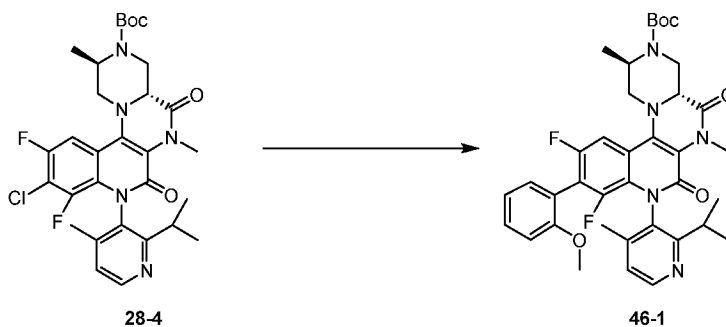
[1732] МС (ИЭР) *m/z* (M+H)⁺=585,3.

[1733] Время удерживания ВЭЖХ 3,836 мин.

[1734] Условия разделения: хроматографическая колонка Xbridge Shield RP-18, 5 мкм, 2,1*50 мм; температура колонки: 50°C; подвижная фаза: вода (0,2 мл/1 л раствора аммиака)-ацетонитрил; ацетонитрил: 10%-80% 6 мин, 80% 2 мин; скорость потока: 0,8 мл/мин.

[1735] Вариант осуществления 46: Получение соединения 46

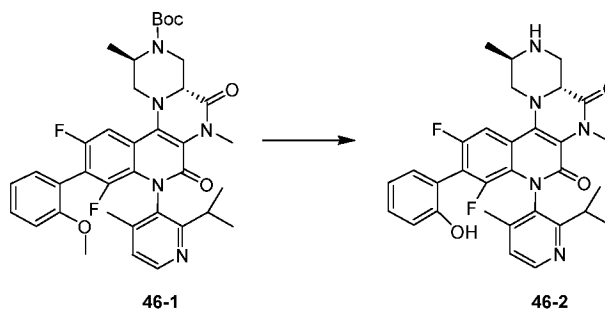
[1736] Стадия 1: Получение соединения 46-1



[1737] Соединение 28-4 (100 мг, 166,09 мкмоль), *o*-метоксифенилбороновую кислоту (68,15 мг, 249,14 мкмоль), метансульфонато-(2-дициклогексилфосфино-2',6'-ди-*i*-пропокси-1,1'-бифенил)(2-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II) (13,89 мг, 16,61 мкмоль), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-ди-*i*-пропокси-1,1'-бифенил (7,75 мг, 16,61 мкмоль) и карбонат калия (68,86 мг, 498,27 мкмоль) растворяли в смешанном растворителе диоксан (2 мл) и вода (0,2 мл). В атмосфере азота, систему нагревали до 100 °С и перемешивали в течение 5 часов. Систему концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-30%) с получением соединения 46-1.

[1738] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=694,7.

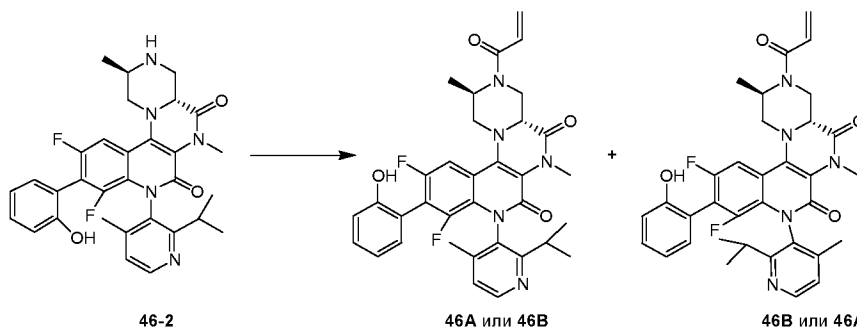
[1739] Стадия 2: Получение соединения 46-2



[1740] Соединение 46-1 (0,1 г, 148,42 мкмоль) растворяли в дихлорметановом растворе трибромид бора (1 М, 3 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (20 °С) в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили метанолом (1 мл), перемешивали в течение 10 мин. Систему концентрировали с получением соединения 46-2, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[1741] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺= 560,1.

[1742] Стадия 3: Получение соединений 46А и 46В



[1743] Соединение 46-2 (95 мг, 145,14 мкмоль) растворяли в этилацетате (2 мл) и водном растворе бикарбоната натрия (4,10 г, 48,79 ммоль, 1,90 мл), и тетрагидрофурановый раствор акрилового ангидрида (1 М, 145,14 мкл) добавляли к нему капельно. По завершении добавления систему перемешивали при комнатной

температуре (20°C) в течение 1 часа. По завершении экстрагирования системы этилацетатом (10 мл x 3); органические фазы объединяли, промывали водой (10 мл x 3); затем органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали; и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: хроматографическая колонка Phenomenex Gemini-NX 80*30 мм*3 мкм, подвижная фаза: вода (10 mM раствор бикарбоната аммония)-ацетонитрил; ацетонитрил 36%-66% 9 мин) и затем очищали методом СФХ (условия разделения: хроматографическая колонка Phenomenex-Cellulose-2 (250 мм*30 мм, 10 мкм), подвижная фаза: CO₂-метанол (0,1% аммиака); метанол 40%- 40%) с получением соединений 46А и 46В.

[1744] Соединение 46А:

[1745] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,49 - 8,38 (m, 1H), 7,65 (br d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,31 - 7,16 (m, 2H), 7,09 (br s, 2H), 6,90 - 6,76 (m, 2H), 6,23 (br d, *J* = 17,0 Гц, 1H), 5,81 (br dd, *J* = 1,9, 10,7 Гц, 1H), 4,82 - 4,68 (m, 2H), 4,48 (br s, 1H), 3,92 (br d, *J* = 3,3 Гц, 2H), 3,44 (s, 4H), 2,89 (br dd, *J* = 3,0, 12,5 Гц, 1H), 2,54 (br d, *J* = 6,6 Гц, 1H), 2,20 (d, *J* = 6,2 Гц, 3H), 1,67 (br d, *J* = 6,6 Гц, 3H), 1,29 - 0,92 (m, 6H).

[1746] МС (ИЭР) *m/z* (M+H)⁺ = 614,3.

[1747] СФХ время удерживания 5,221 мин

[1748] Условия разделения: хроматографическая колонка: Cellulose 2 100 mM x 4,6 mM I.D., 3 мкм; температура колонки: 35 °С; подвижная фаза: CO₂-метанол (0,05% DEA); метанол: 5%-40% 4 мин, 40% 2,5 мин, 5% 1,5 мин; скорость потока: 2,8 мл/мин.

[1749] Соединение 46В:

[1750] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,43 (br d, *J* = 5,1 Гц, 1H), 7,66 (br d, *J* = 6,6 Гц, 1H), 7,24 (br d, *J* = 5,5 Гц, 2H), 7,17 (br d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,92 - 6,74 (m, 1H), 6,23 (br d, *J* = 18,7 Гц, 1H), 5,81 (br d, *J* = 12,6 Гц, 1H), 4,80 - 4,55 (m, 1H), 3,89 - 4,37 (m, 2H), 3,43 - 3,97 (m, 2H), 3,05 - 2,86 (m, 2H), 1,98 (br s, 1H), 1,67 (br d, *J* = 6,8 Гц, 2H), 2,81 - 2,47 (m, 2H), 2,02 (br d, *J* = 9,5 Гц, 3H), 1,43 - 0,99 (m, 3H), 1,39 - 0,78 (m, 6H).

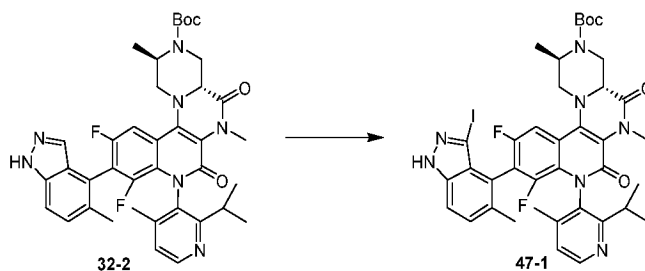
[1751] МС (ИЭР) *m/z* (M+H)⁺ = 614,3.

[1752] СФХ время удерживания 5,904 мин

[1753] Условия разделения: хроматографическая колонка: Cellulose 2 100 mM x 4,6 mM I.D., 3 мкм; температура колонки: 35 °С; подвижная фаза: CO₂-метанол (0,05% DEA); метанол: 5%-40% 4 мин, 40% 2,5 мин, 5% 1,5 мин; скорость потока: 2,8 мл/мин.

[1754] Вариант осуществления 47: Получение соединения 47

[1755] Стадия 1: Получение соединения 47-1

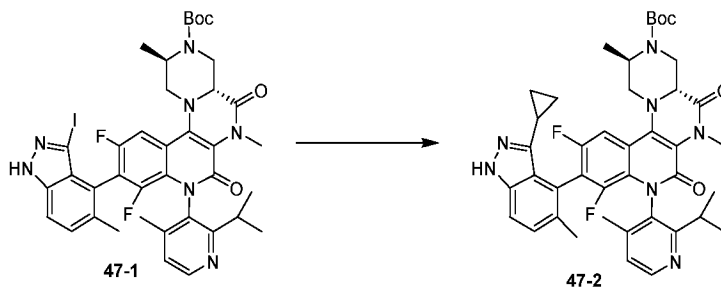


[1756] Соединение 32-2 (120 мг, 171,98 мкмоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (2 мл), и йод (66 мг, 260,04 мкмоль) и гидроксид калия (15 мг, 267,35 мкмоль) добавляли к нему. По завершении добавления систему перемешивали при комнатной температуре (20 °С) в течение 1 часа. К системе добавляли воду (30

мл) и насыщенный водный раствор тиосульфата натрия (1 мл), экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3); органические фазы объединяли, и органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением соединения 47-1, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[1757] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=824,1.

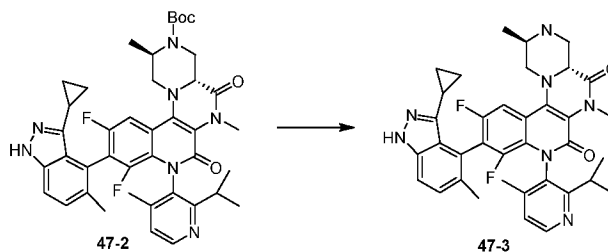
[1758] Стадия 2: Получение соединения 47-2



[1759] Соединение 47-1 (120 мг, 145,69 мкмоль), циклопропилбороновую кислоту (40 мг, 465,67 мкмоль) растворяли в смешанном растворителе толуол (5 мл) и вода (0,5 мл), затем тетракис(трифенилфосфин)палладий (20 мг, 17,31 мкмоль) и фосфат калия (93 мг, 438,13 мкмоль) добавляли к нему. По завершении добавления в атмосфере азота, систему нагревали до 100 °С и перемешивали в течение 16 часов. Систему концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (метанол/дихлорметан (об./об.) = 0-7%) с получением соединения 47-2.

[1760] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=738,1.

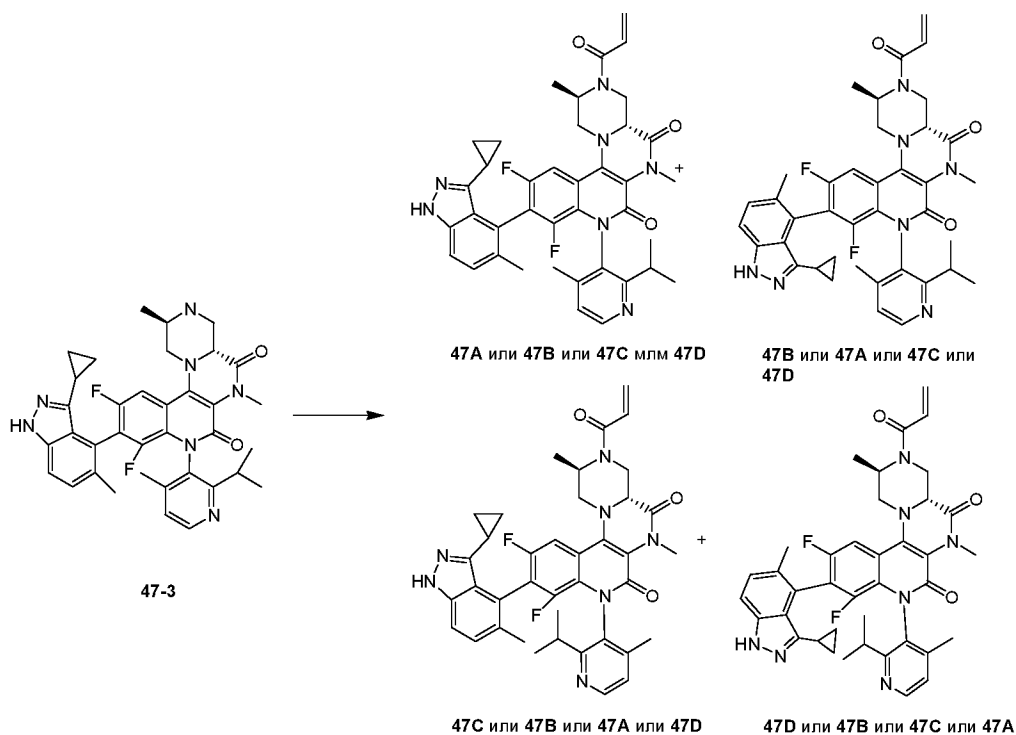
[1761] Стадия 3: Получение соединения 47-3



[1762] Соединение 47-2 (120 мг, 162,64 мкмоль) растворяли в дихлорметане (5 мл), и трифторуксусную кислоту (770,00 мг, 6,75 ммоль, 0,5 мл) добавляли к нему. По завершении добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (20 °С) в течение 1 часа. Систему концентрировали с получением соединения 47-3, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[1763] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺= 638,3.

[1764] Стадия 4: Получение соединений 47А, 47В, 47С и 47D



[1765] Соединение 47-3 (120 мг, 159,63 мкмоль, трифторацетат) растворяли в тетрагидрофуране (2 мл) и водном растворе бикарбоната натрия (4,32 г, 51,42 ммоль, 2,00 мл), и тетрагидрофурановый раствор (0,5 мл) акрилового ангидрида (25,00 мг, 198,24 мкмоль) добавляли к нему капельно. По завершении добавления реакцию проводили при комнатной температуре (20°C) в течение 2 часов. Систему разбавляли добавлением воды (10 мл), pH доводили до 7 \ln HCl, затем смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл x 2); органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали; и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: хроматографическая колонка Phenomenex Gemini-NX 80*30 мм*3 мкм, подвижная фаза: вода (10 mM раствор бикарбоната аммония)-ацетонитрил; ацетонитрил 33%-63% 9 мин) и затем очищали методом СФХ (условия разделения: хроматографическая колонка: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм * 30 мм, 10 мкм), подвижная фаза: CO₂-этанол (0,1% аммиака); этанол 55%-55%) с получением соединений 47А, 47В, 47С и 47D.

[1766] Соединение 47А:

[1767] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,41 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,75 (br d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,36 - 7,25 (m, 2H), 7,13 (dd, J = 11,0, 17,0 Гц, 1H), 6,25 (br d, J = 16,8 Гц, 1H), 5,87 - 5,73 (m, 1H), 4,98 - 4,93 (m, 1H), 4,76 (br d, J = 12,8 Гц, 1H), 4,65 - 4,44 (m, 1H), 4,05 - 3,88 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,94 (br d, J = 12,8 Гц, 1H), 2,76 - 2,62 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,74 - 1,66 (m, 3H), 1,14 (br d, J = 6,6 Гц, 3H), 1,00 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 0,89 (br d, J = 7,3 Гц, 2H), 0,69 - 0,56 (m, 2H), 0,50 - 0,41 (m, 1H).

[1768] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ = 692,3.

[1769] СФХ время удерживания 5,462 мин.

[1770] условия разделения: хроматографическая колонка: Chiralpak IC-3 100×4,6 мм I.D., 3 мкм; температура колонки: 35 °C; подвижная фаза: CO₂-этанол (0,05% DEA); этанол: 40%-40%; скорость потока: 2,8 мл/мин.

[1771] Соединение 47В:

[1772] ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,41 (br d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,76 (br d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,44 (br d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,31 (br d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,22 (br d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 7,13 (br dd, $J = 10,7, 17,1$ Гц, 1H), 6,29 - 6,20 (m, 1H), 5,86 - 5,77 (m, 1H), 5,00 - 4,94 (m, 1H), 4,76 (br d, $J = 12,6$ Гц, 1H), 4,63 - 4,47 (m, 1H), 4,02 - 3,87 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,05 - 2,91 (m, 2H), 2,21 - 2,06 (m, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,78 - 1,64 (m, 3H), 1,19 (br dd, $J = 6,7, 14,0$ Гц, 6H), 0,90 (br s, 1H), 0,69 (br d, $J = 2,6$ Гц, 2H), 0,52 (br d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 0,42 (br s, 1H).

[1773] МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+$ =692,3.

[1774] СФХ время удерживания 4,669 мин.

[1775] условия разделения: хроматографическая колонка: Chiralpak IC-3 100×4,6 мм I.D., 3 мкм; температура колонки: 35 °С; подвижная фаза: CO₂-этанол (0,05% DEA); этанол: 40%-40%; скорость потока: 2,8 мл/мин.

[1776] Соединение 47C:

[1777] ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,42 (br d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 7,76 (br d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,44 (br d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,31 (br d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,25 (br d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 7,13 (br dd, $J = 10,9, 17,1$ Гц, 1H), 6,31 - 6,19 (m, 1H), 5,82 (br d, $J = 12,6$ Гц, 1H), 5,00 - 4,94 (m, 1H), 4,76 (br d, $J = 14,6$ Гц, 1H), 4,63 - 4,49 (m, 1H), 4,04 - 3,87 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,09 - 2,93 (m, 2H), 2,19 - 2,03 (m, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,77 - 1,60 (m, 3H), 1,29 - 1,04 (m, 6H), 0,90 (br s, 1H), 0,66 (br s, 2H), 0,54 - 0,35 (m, 2H).

[1778] МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+$ =692,3.

[1779] СФХ время удерживания 7,774 мин.

[1780] условия разделения: хроматографическая колонка: Chiralpak IC-3 100×4,6 мм I.D., 3 мкм; температура колонки: 35 °С; подвижная фаза: CO₂-этанол (0,05% DEA); этанол: 40%-40%; скорость потока: 2,8 мл/мин.

[1781] Соединение 47D:

[1782] ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,41 (d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 7,76 (br d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,44 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,31 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,25 (d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 7,13 (dd, $J = 10,9, 17,1$ Гц, 1H), 6,34 - 6,18 (m, 1H), 5,88 - 5,76 (m, 1H), 5,01 - 4,95 (m, 1H), 4,76 (br d, $J = 12,6$ Гц, 1H), 4,68 - 4,41 (m, 1H), 4,08 - 3,84 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,07 - 2,90 (m, 1H), 2,70 - 2,52 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,81 - 1,64 (m, 3H), 1,17 - 0,99 (m, 6H), 0,89 (br d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 0,66 (br s, 2H), 0,44 (br dd, $J = 3,1, 7,9$ Гц, 2H).

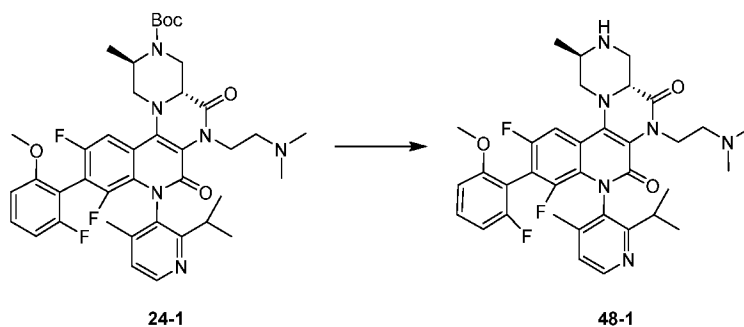
[1783] МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+$ =692,3.

[1784] СФХ время удерживания 6,286 мин.

[1785] условия разделения: хроматографическая колонка: Chiralpak IC-3 100×4,6 мм I.D., 3 мкм; температура колонки: 35 °С; подвижная фаза: CO₂-этанол (0,05% DEA); этанол: 40%-40%; скорость потока: 2,8 мл/мин.

[1786] Вариант осуществления 48: Получение соединения 48

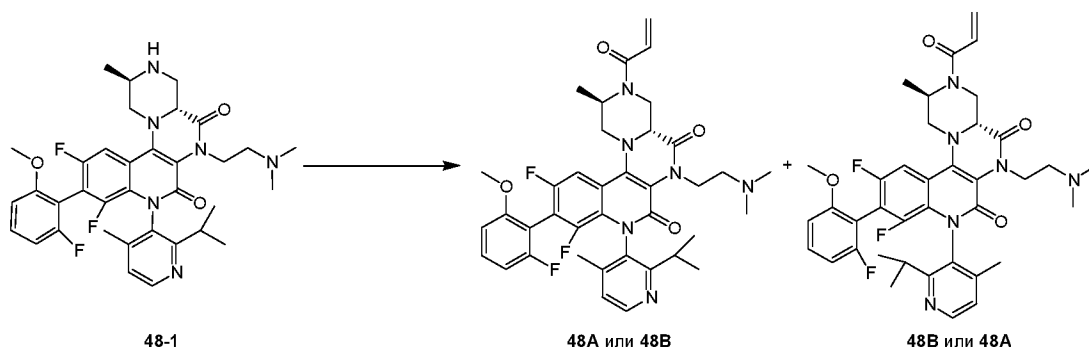
[1787] Стадия 1: Получение соединения 48-1



[1788] Соединение 24-1 (550 мг, 734,48 мкмоль) растворяли в дихлорметане (6 мл), и трифторуксусную кислоту (1,72 г, 15,04 ммоль, 1,11 мл) добавляли к нему, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (20 °С) в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением соединения 48-1, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[1789] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺= 649,3.

[1790] Стадия 2: Получение соединений 48А и 48В



[1791] Соединение 48-1 (200 мг, 308,30 мкмоль) растворяли в тетрагидрофуране (2 мл) и насыщенном водном растворе бикарбоната натрия (4,43 г, 52,73 ммоль, 2,05 мл), и акриловый ангидрид (77,76 мг, 616,60 мкмоль) добавляли к нему при комнатной температуре (25°С). По завершении добавления систему перемешивали при комнатной температуре (25 °С) в течение 0,5 часов. Систему разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 2), органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: хроматографическая колонка: Phenomenex Gemini-NX 80*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ водный раствор бикарбоната аммония)-ацетонитрил]; ацетонитрил %: 52%-82% 9 мин) и затем очищали методом СФХ (условия разделения: хроматографическая колонка: DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм * 30 мм мкм); подвижная фаза: [0,1% аммиака в изопропанол]; изопропанол %: 40%-40%) с получением соединений 48А и 48В.

[1792] Соединение 48А:

[1793] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=703,1.

[1794] СФХ время удерживания 4,816 и 5,020 мин.

[1795] Условия разделения: хроматографическая колонка: Chiralpak IG-3 100 мм x 4,6 мм 4,6 мм I.D., 3 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: CO₂-этанол (0,05% DEA); этанол: 5%-40% 5,5 мин, 5% 1,5 мин; скорость потока: 2,5 мл/мин.

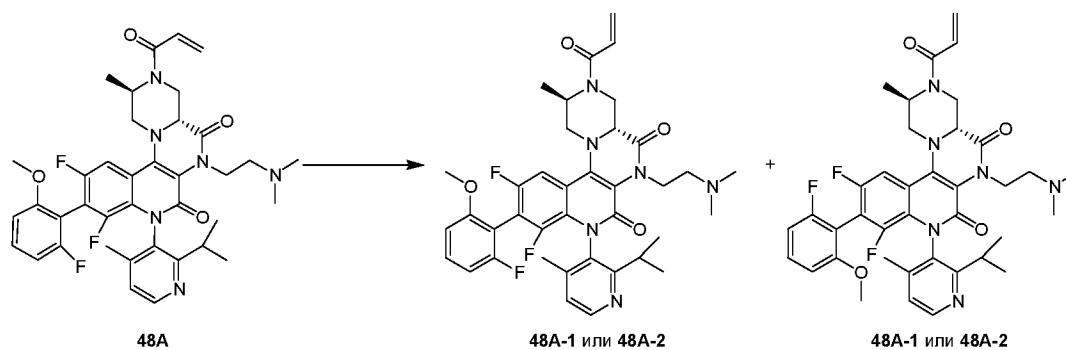
[1796] Соединение 48В:

[1797] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=703,1.

[1798] СФХ время удерживания 3,769 и 4,831 мин.

[1799] Условия разделения: хроматографическая колонка: Chiralpak IC-3 100 мм x 4,6 мм 4,6 мм I.D., 3 мкм; температура колонки: 35 °С; подвижная фаза: CO₂-этанол (0,05% DEA); этанол: 40%-40%; скорость потока: 2,8 мл/мин.

[1800] Стадия 3: Получение соединений 48А-1 и 48А-2



[1801] Диастереомерное соединение 48А очищали методом СФХ (условия разделения: хроматографическая колонка: DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм*30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [CO₂-этанол (0,1% аммиака)]; этанол %:35%). После концентрирования соединение 48А-1 и соединение 48А-2 получали.

[1802] Соединение 48А-1:

[1803] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,45 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,69 (br d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 1H), 7,28 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 7,13 (dd, *J* = 10,8, 17,1 Гц, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 6,85 - 6,75 (m, 1H), 6,31 - 6,18 (m, 1H), 5,86 - 5,75 (m, 1H), 4,94 (br s, 1H), 4,75 (br d, *J* = 13,3 Гц, 1H), 4,61 (br s, 1H), 4,40 - 4,26 (m, 2H), 4,03 - 3,86 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,24 - 3,10 (m, 1H), 2,66 - 2,50 (m, 2H), 2,49 - 2,38 (m, 1H), 2,24 - 2,15 (m, 9H), 1,76 - 1,64 (m, 3H), 1,14 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H), 1,06 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H).

[1804] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=703,3.

[1805] Время удерживания ВЭЖХ 4,552 мин.

[1806] Условия разделения: хроматографическая колонка Xbridge Shield RP-18, 5 мкм, 2,1*50 мм; температура колонки: 50°С; подвижная фаза: вода (0,2 мл/л NH₃О)-ацетонитрил; ацетонитрил: 10%-80% 6 мин, 80% 2 мин; скорость потока: 0,8 мл/мин.

[1807] СФХ время удерживания 4,846 мин

[1808] условия разделения: хроматографическая колонка: ChiralPak IG-3 100×4,6 мм I.D., 3 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: CO₂-этанол (0,05% DEA); этанол: 5%- 40% 5,5 мин, 5% 1,5 мин; скорость потока: 2,5 мл/мин.

[1809] Соединение 48А-2:

[1810] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,45 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 7,69 (br d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,49 - 7,38 (m, 1H), 7,28 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 7,13 (dd, *J* = 10,7, 16,9 Гц, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 6,85 - 6,74 (m, 1H), 6,30 - 6,18 (m, 1H), 5,90 - 5,73 (m, 1H), 4,94 (br s, 1H), 4,75 (br d, *J* = 13,3 Гц, 1H), 4,68 - 4,47 (m, 1H), 4,40 - 4,25 (m, 2H), 4,02 - 3,86 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,26 - 3,10 (m, 1H), 2,65 - 2,49 (m, 2H), 2,48 - 2,39 (m, 1H), 2,28 - 2,10 (m, 9H), 1,76 - 1,61 (m, 3H), 1,12 (d, *J* = 6,5 Гц, 3H), 1,02 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H).

[1811] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=703,3.

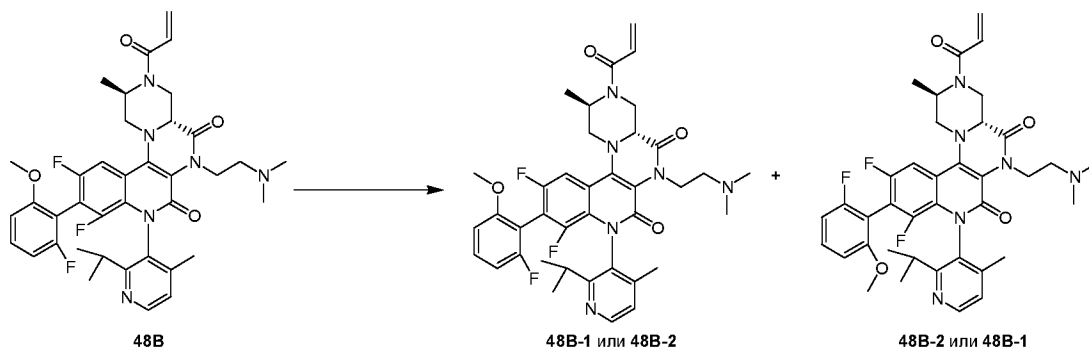
[1812] Время удерживания ВЭЖХ 4,551 мин.

[1813] Условия разделения: хроматографическая колонка Xbridge Shield RP-18, 5 мкм, 2,1*50 мм; температура колонки: 50°C; подвижная фаза: вода (0,2 мл/л NH₃O)-ацетонитрил; ацетонитрил: 10%-80% 6 мин, 80% 2 мин; скорость потока: 0,8 мл/мин.

[1814] СФХ время удерживания 5,054 мин

[1815] условия разделения: хроматографическая колонка: ChiralPak IG-3 100×4,6 мм I.D., 3 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: CO₂-этанол (0,05% DEA); этанол: 5%- 40% 5,5 мин, 5% 1,5 мин; скорость потока: 2,5 мл/мин.

[1816] Стадия 4: Получение соединений 48В-1 и 48В-2



[1817] Диастереомерное соединение 48В очищали методом СФХ (условия разделения: хроматографическая колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм*30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [CO₂-этанол (0,1% аммиака)]; этанол %:45%). После концентрирования соединение 48В-1 и соединение 48В-2 получали.

[1818] Соединение 48В-1:

[1819] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,45 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 7,70 (br d, *J* = 9,3 Гц, 1H), 7,49 - 7,38 (m, 1H), 7,25 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 7,13 (dd, *J* = 10,7, 16,9 Гц, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 6,86 - 6,76 (m, 1H), 6,31 - 6,17 (m, 1H), 5,87 - 5,75 (m, 1H), 4,94 (br s, 1H), 4,74 (br d, *J* = 12,5 Гц, 1H), 4,66 - 4,43 (m, 1H), 4,32 (br t, *J* = 6,8 Гц, 2H), 4,02 - 3,84 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,27 - 3,15 (m, 1H), 2,95 (td, *J* = 6,8, 13,4 Гц, 1H), 2,75 - 2,61 (m, 1H), 2,54 (br dd, *J* = 6,3, 12,0 Гц, 1H), 2,30 - 2,18 (m, 6H), 1,97 (s, 3H), 1,75 - 1,65 (m, 3H), 1,24 (br d, *J* = 6,8 Гц, 3H), 1,16 (br d, *J* = 6,8 Гц, 3H).

[1820] МС (ИЭР) *m/z* (M+H)⁺=703,3.

[1821] Время удерживания ВЭЖХ 4,541 мин.

[1822] Условия разделения: хроматографическая колонка Xbridge Shield RP-18, 5 мкм, 2,1*50 мм; температура колонки: 50°C; подвижная фаза: вода (0,2 мл/л NH₃O)-ацетонитрил; ацетонитрил: 10%-80% 6 мин, 80% 2 мин; скорость потока: 0,8 мл/мин

[1823] СФХ время удерживания 3,674 мин

[1824] условия разделения: хроматографическая колонка: Chiralpak IC-3 100×4,6 мм I.D., 3 мкм; температура колонки: 35 °С; подвижная фаза: CO₂-этанол (0,05% DEA); этанол: 40%; скорость потока: 2,8 мл/мин.

[1825] Соединение 48В-2:

[1826] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,46 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 7,70 (br d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,50 - 7,39 (m, 1H), 7,27 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,14 (dd, *J* = 10,8, 16,8 Гц, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 6,86 - 6,78 (m, 1H), 6,32 - 6,17 (m, 1H), 5,86 - 5,73 (m, 1H), 5,00 - 4,94 (m, 1H), 4,75 (br d, *J* = 13,1 Гц, 1H), 4,67 - 4,49 (m, 1H), 4,32 (br t, *J* = 7,0 Гц, 2H), 3,99 - 3,85 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,25 - 3,15 (m, 1H), 2,97 (td, *J* = 6,8, 13,6 Гц, 1H), 2,72 - 2,56 (m,

1H), 2,54 - 2,44 (m, 1H), 2,27 - 2,15 (m, 6H), 1,99 (s, 3H), 1,76 - 1,62 (m, 3H), 1,24 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1,13 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H).

[1827] MS (ИЭР) m/z ($M + H$)⁺ = 703,3.

[1828] Время удерживания ВЭЖХ 4,542 мин.

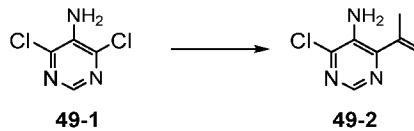
[1829] Условия разделения: хроматографическая колонка Xbridge Shield RP-18, 5 мкм, 2,1*50 мм; температура колонки: 50°C; подвижная фаза: вода (0,2 мл/1 л NH₃O)-ацетонитрил; ацетонитрил: 10%-80% 6 мин, 80% 2 мин; скорость потока: 0,8 мл/мин

[1830] СФХ время удерживания 4,668 мин.

[1831] условия разделения: хроматографическая колонка: Chiralpak IC-3 100×4,6 мм I.D., 3 мкм; температура колонки: 35 °C; подвижная фаза: CO₂-этанол (0,05% DEA); этанол: 40%; скорость потока: 2,8 мл/мин.

[1832] Вариант осуществления 49: Получение соединения 49

[1833] Стадия 1: Получение соединения 49-2

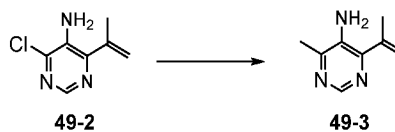


[1834] Соединение 49-1 (16,4 г, 10 ммоль), пинаколовый эфир изопропенилбороновой кислоты (20,2 г, 12 ммоль) и карбонат натрия (31,8 г, 30 ммоль) растворяли в смешанном растворителе диоксан (200 мл) и вода (50 мл), в атмосфере азота, [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий дихлорид (7,3 г, 1 ммоль) добавляли к нему. Реакционную смесь нагревали до 95 °C и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл), фильтровали, фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0- 25%) с получением соединения 49-2.

[1835] ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,40 (s, 1H), 5,70 – 5,58 (m, 1H), 5,56 – 5,18 (m, 1H), 4,52 (brs, 2H), 2,18 (s, 3H).

[1836] MS (ИЭР) m/z ($M + H$)⁺ = 169,80.

[1837] Стадия 2: Получение соединения 49-3

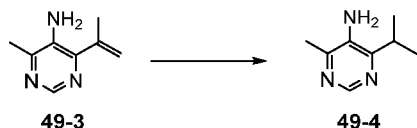


[1838] Соединение 49-2 (8,4 г, 50 ммоль), метилбороновую кислоту (15 г, 250 ммоль) и карбонат цезия (66,5 г, 150 ммоль) растворяли в смешанном растворителе диоксан (100 мл) и вода (25 мл), в атмосфере азота, [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий дихлорид (3,66 г, 5 ммоль) добавляли к нему. Реакционную смесь нагревали до 100 °C и перемешивали в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл), фильтровали, фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0- 25%) с получением соединения 49-3.

[1839] ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,55 (s, 1H), 5,80 – 5,50 (m, 1H), 5,50 – 5,33 (m, 1H), 4,07 (brs, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).

[1840] MS (ИЭР) m/z ($M + H$)⁺ = 150,00.

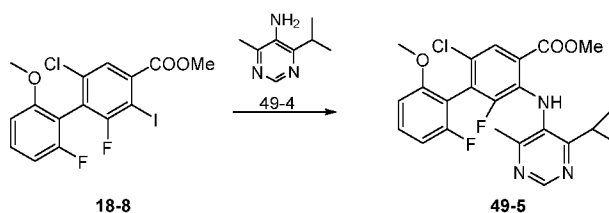
[1841] Стадия 3: Получение соединения 49-4



[1842] Соединение 49-3 (2,4 г, 16 ммоль) растворяли в метаноле (80 мл), и палладий на угле (700 мг) добавляли к нему в атмосфере азота. По завершении добавления в атмосфере водорода, реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (20 °С) в течение 3 часов. Систему фильтровали, и фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением соединения 49-4, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[1843] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=151,80.

[1844] Стадия 4: Получение соединения 49-5

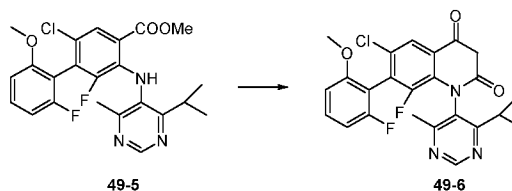


[1845] В атмосфере азота, соединение 18-8 (3,14 г, 7,2 ммоль) и соединение 49-4 (1,3 г, 8,6 ммоль) растворяли в толуоле (20 мл), и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (550 мг, 0,946 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (870 мг, 0,946 ммоль) и карбонат цезия (7,04 г, 21,6 ммоль) добавляли последовательно. По завершении добавления реакционную смесь нагревали до 100 °С и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл), фильтровали, фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0- 50%) с получением соединения 49-5.

[1846] ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 9,10 (s, 1H), 8,84 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,98 (dd, $J = 1,7, 0,9$ Гц, 2H), 7,38 – 7,29 (m, 1H), 6,84 – 6,67 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,74 (d, $J = 18,8$ Гц, 3H), 3,42 (h, $J = 6,8$ Гц, 1H), 2,41 (d, $J = 3,7$ Гц, 3H), 1,32 – 1,16 (m, 6H).

[1847] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺= 462,0.

[1848] Стадия 5: Получение соединения 49-6

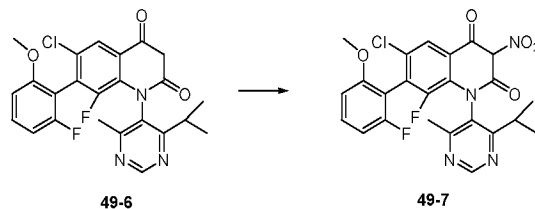


[1849] Соединение 49-5 (2,1 г, 4,56 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (20 мл), и гидрид натрия (910 мг, 22,8 ммоль, 60 %) добавляли к нему при 0 °С. По завершении добавления систему перемешивали 0 °С в течение 20 мин. Систему нагревали до комнатной температуры (20 °С), и ацетилхлорид (1,6 мл, 22,8 ммоль) добавляли капельно. По завершении добавления систему перемешивали при комнатной температуре (20°С) в течение 1 часа. Систему гасили водой (100 мл), экстрагировали этилацетатом (100 мл x 2); затем органические фазы объединяли, концентрировали; метанол (50 мл) и карбонат калия (5 г) добавляли к нему, и смесь перемешивали при комнатной температуре (20 °С) в течение 1 часа. Систему

концентрировали, разбавляли водой (50 мл), pH доводили до 7 1н HCl; и смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл x 2); затем органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом обращенно-фазовой хроматографии на силикагелевой колонке (ацетонитрил/вода (0,5% водный раствор бикарбоната аммония) (об./об.) = 5-95%) с получением соединения 49-6.

[1850] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ = 472,0.

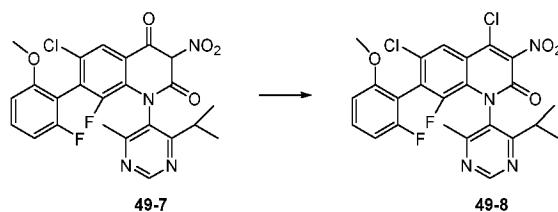
[1851] Стадия 6: Получение соединения 49-7



[1852] В атмосфере азота, соединение 49-6 (360 мг, 0,76 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (12 мл), и концентрированную азотную кислоту (1,2 мл) добавляли к нему. По завершении добавления реакцию смесь нагревали до 40 °С и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления для удаления большей части уксусной кислоты, вливали в ледяную воду, pH доводили до 6 добавлением гидроксида натрия; и смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл x 2); затем органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом обращенно-фазовой хроматографии на силикагелевой колонке (ацетонитрил/вода (0,5% водный раствор бикарбоната аммония) (об./об.) = 5-95%) с получением соединения 49-7.

[1853] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ = 517,0.

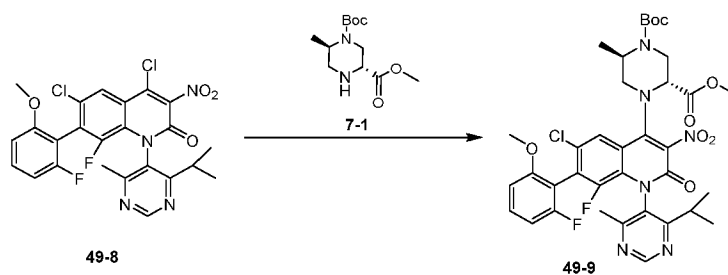
[1854] Стадия 7: Получение соединения 49-8



[1855] В атмосфере азота, соединение 49-7 (200 мг, 0,39 ммоль) растворяли в ацетонитриле (6 мл), диизопропилэтиламин (0,8 мл) и оксихлорид фосфора (0,5 мл) добавляли к нему последовательно. По завершении добавления реакцию смесь нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали в условиях пониженного давления, систему вливали в ледяную воду, pH доводили до 8 добавлением гидроксида натрия; и смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл x 2); затем органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-35%) с получением соединения 49-8.

[1856] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ = 535,0.

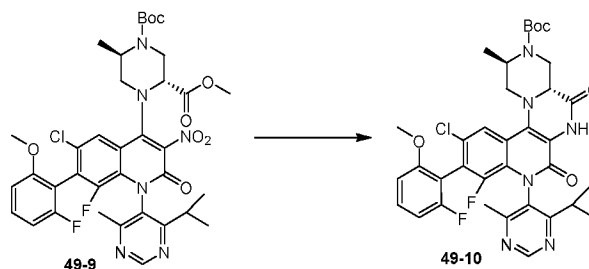
[1857] Стадия 8: Получение соединения 49-9



[1858] Соединение 49-8 (112 мг, 0,2 ммоль), соединение 7-1 (57,2 мг, 0,22 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (40 мкл) растворяли в ацетонитриле (3 мл). Без доступа воздуха, систему нагревали до 100 °С и перемешивали в течение 4 часов. Систему концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-35%) с получением соединения 49-9.

[1859] МС (ИЭР) m/z (M+ H)⁺ =757,2.

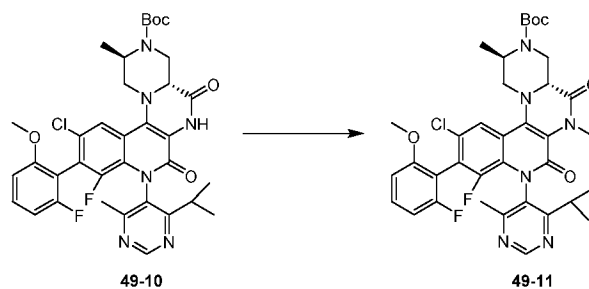
[1860] Стадия 9: Получение соединения 49-10



[1861] Соединение 49-9 (282 мг, 0,37 ммоль) и порошок железа (280 мг, 5 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (15 мл), и систему нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 145 мин в атмосфере азота. Систему концентрировали, разбавляли дихлорметаном (50 мл), фильтровали, фильтрат промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением соединения 49-10, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[1862] МС (ИЭР) m/z (M+ H)⁺ =695,2.

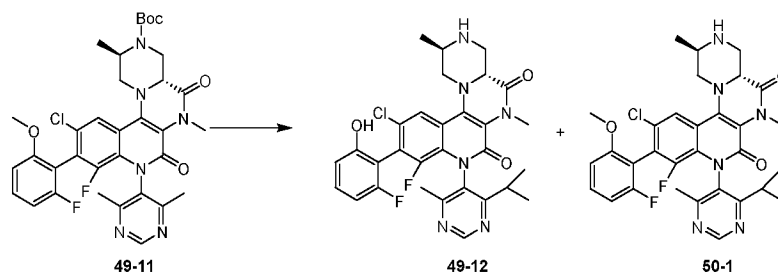
[1863] Стадия 10: Получение соединения 49-11



[1864] Соединение 49-10 (220 мг, 317 мкмоль) и карбонат калия (100 мг, 799,6 мкмоль) растворяли в ацетоне (10 мл), и метилиодид (200 мкл) добавляли при комнатной температуре (25°С). По завершении добавления в атмосфере азота, систему нагревали до 60 °С и перемешивали в течение 4 часов. Систему концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-60%) с получением соединения 49-11.

[1865] МС (ИЭР) m/z (M+ H)⁺ =709,2.

[1866] Стадия 11: Получение соединения 49-12 и 50-1



[1867] Соединение 49-11 (100 мг, 141 мкмоль) растворяли в дихлорметане (3 мл), и трибромид бора (1 мл) добавляли к нему, и реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили метанолом (10 мл), перемешивали в течение 10 мин, и концентрировали в условиях пониженного давления с получением смеси соединений 49-12 (гидробромид) и 50-1 (гидробромид), которую использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

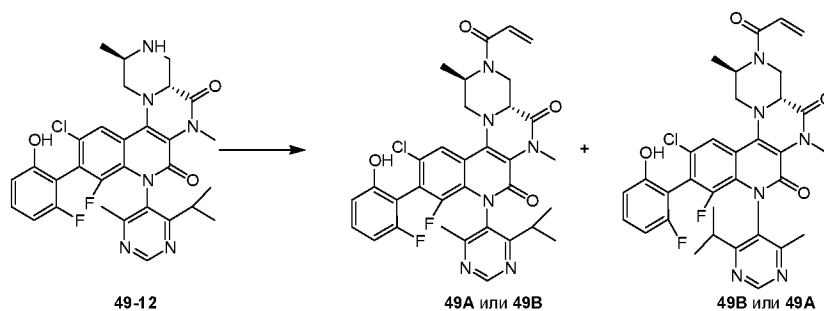
[1868] Соединение 49-12:

[1869] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=595,2.

[1870] Соединение 50-1:

[1871] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=609,2.

[1872] Стадия 12: Получение соединения 49



[1873] Соединение 49-12 (100 мг, 0,168 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл), и систему охлаждали до 0 °С, триэтиламин (0,3 мл, 2,1 ммоль) и акрилоилхлорид (27 мг, 0,3 ммоль) добавляли к нему капельно, реакцию проводили при 0 °С в течение 0,5 часов. Систему гасили метанолом и затем концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растворяли в метаноле (5 мл), карбонат калия (140 мг) добавляли к нему, по завершении добавления систему перемешивали при комнатной температуре (20 °С) в течение 30 мин. рН системы доводили до 6 соляной кислотой, смесь экстрагировали дихлорметаном (20 мл) и водой (20 мл); и органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: хроматографическая колонка Welch Xtimate[®] C18 21,2×250 мм, 10 мкм; температура колонки: 25 °С, подвижная фаза: вода (10 мМ/л NH₄HCO₃)-ацетонитрил; ацетонитрил 35%-75% 18 мин; скорость потока 30 мл/мин) с получением соединения 49А и 49В.

[1874] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=649,2.

[1875] Соединение 49А:

[1876] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,20 (brs, 1H), 8,97 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 1,5 Гц, 1H), 7,21 (q, *J* = 7,9 Гц, 1H), 6,95 (dd, *J* = 16,8, 10,6 Гц, 0,7H), 6,79 (dd, *J* = 16,6, 10,6 Гц, 0,3H), 6,72 – 6,59 (m, 2H), 6,08 (dd, *J* = 16,8, 2,4 Гц, 1H), 5,70 (dd, *J* = 10,5, 2,5 Гц, 1H), 4,95 (d, *J* = 14,0 Гц, 0,24H), 4,81 – 4,69 (m, 0,76H), 4,54 (d, *J* =

14,0 Гц, 0,74H), 4,41 – 4,32 (m, 0,26H), 4,00 – 3,86 (m, 1H), 3,69 (dd, $J = 14,2, 4,3$ Гц, 1H), 3,30 – 3,20 (m, 4H), 3,02 – 2,88 (m, 1H), 2,72 (dt, $J = 12,5, 4,2$ Гц, 1H), 2,01 (d, $J = 4,5$ Гц, 3H), 1,47 (d, $J = 6,7$ Гц, 3H), 1,15 – 1,06 (m, 3H), 1,04 – 0,94 (m, 3H).

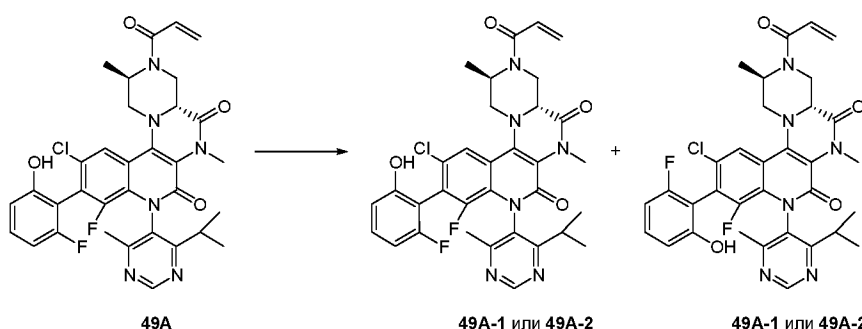
[1877] МС (ИЭР) m/z (M+ H)⁺ = 649,2.

[1878] Соединение 49В:

[1879] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,16 (brs, 1H), 8,97 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,22 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,95 (dd, $J = 16,8, 10,6$ Гц, 0,75H), 6,79 (dd, $J = 16,5, 10,6$ Гц, 0,25H), 6,77 – 6,48 (m, 2H), 6,24 – 5,98 (m, 1H), 5,76 – 5,50 (m, 1H), 4,95 (d, $J = 14,0$ Гц, 0,25H), 4,74 (t, $J = 5,2$ Гц, 0,75H), 4,54 (d, $J = 14,1$ Гц, 0,75H), 4,38 (s, 0,25H), 4,01 – 3,89 (m, 1H), 3,69 (dd, $J = 14,1, 4,3$ Гц, 1H), 3,25 – 3,02 (m, 4H), 2,88 – 2,65 (m, 1H), 2,57 – 2,46 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,47 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 0,97 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H), 0,86 (d, $J = 6,7$ Гц, 3H).

[1880] МС (ИЭР) m/z (M+ H)⁺ = 649,2.

[1881] Стадия 13: Разделение изомеров соединения 49А



[1882] Диастереомерное соединение 49А очищали методом СФХ (условия разделения: хроматографическая колонка: «Колонка_3»; подвижная фаза: [CO₂-этанол (0,1% аммиака)]; этанол %: 30%-30%; скорость потока: 70 мл/мин). После концентрирования соединение 49А-1 и соединение 49А-2 получали.

[1883] Соединение 49А-1:

[1884] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,18 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,18 – 7,75 (m, 1H), 7,21 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,95 (dd, $J = 16,8, 10,6$ Гц, 0,75H), 6,79 (dd, $J = 16,5, 10,6$ Гц, 0,25H), 6,72 – 6,60 (m, 2H), 6,22 – 5,97 (m, 1H), 5,81 – 5,60 (m, 1H), 4,95 (d, $J = 13,9$ Гц, 0,24H), 4,74 (d, $J = 8,1$ Гц, 0,74H), 4,54 (d, $J = 14,0$ Гц, 0,73H), 4,37 (s, 0,23H), 3,97 – 3,84 (m, 1H), 3,69 (dd, $J = 14,2, 4,3$ Гц, 1H), 3,23 – 3,14 (m, 4H), 3,01 – 2,82 (m, 1H), 2,72 (dd, $J = 12,5, 3,7$ Гц, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,47 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1,17 – 0,91 (m, 6H).

[1885] МС (ИЭР) m/z (M+ H)⁺ = 649,0.

[1886] Время удерживания ВЭЖХ 5,345 мин.

[1887] Условия разделения: хроматографическая колонка: Waters XBridge 4,6* 100 мм, 3,5 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ацетонитрил; ацетонитрил: 5%- 95% 7 мин; скорость потока: 1,2 мл/мин.

[1888] СФХ время удерживания 4,426 мин.

[1889] условия разделения: хроматографическая колонка: Chiralcel OD-3 150× 4,6 мм I.D., 3 мкм; температура колонки: 35 °С; подвижная фаза: CO₂-этанол (0,05% DEA); этанол: 5%-40% 5 мин, 40% 2,5 мин, 5% 2,5 мин; скорость потока: 2,5 мл/мин.

[1890] Соединение 49А-2:

[1891] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,18 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,18 – 7,75 (m, 1H), 7,21 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,95 (dd, $J = 16,8, 10,6$ Гц, 0,75H), 6,79 (dd, $J = 16,5, 10,6$ Гц, 0,25H), 6,72 – 6,60 (m, 2H), 6,22 – 5,97 (m,

1H), 5,81 – 5,60 (m, 1H), 4,95 (d, $J = 13,9$ Гц, 0,24H), 4,74 (d, $J = 8,1$ Гц, 0,74H), 4,54 (d, $J = 14,0$ Гц, 0,73H), 4,37 (s, 0,23H), 3,97 – 3,84 (m, 1H), 3,69 (dd, $J = 14,2, 4,3$ Гц, 1H), 3,23 – 3,14 (m, 4H), 3,01 – 2,82 (m, 1H), 2,72 (dd, $J = 12,5, 3,7$ Гц, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,47 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1,17 – 0,91 (m, 6H).

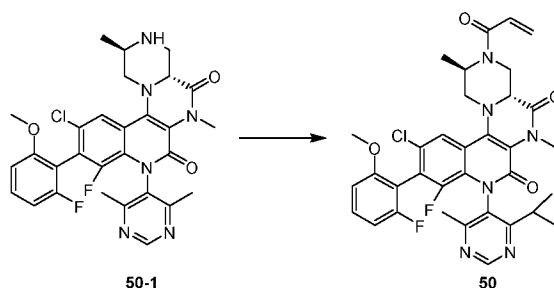
[1892] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ = 649,2.

[1893] СФХ время удерживания 4,636 мин.

[1894] условия разделения: хроматографическая колонка: Chiralcel OD-3 150× 4,6 мм I.D., 3 мкм; температура колонки: 35 °С; подвижная фаза: CO₂-этанол (0,05% DEA); этанол: 5%-40% 5 мин, 40% 2,5 мин, 5% 2,5 мин; скорость потока: 2,5 мл/мин.

[1895] Вариант осуществления 50: Получение соединения 50

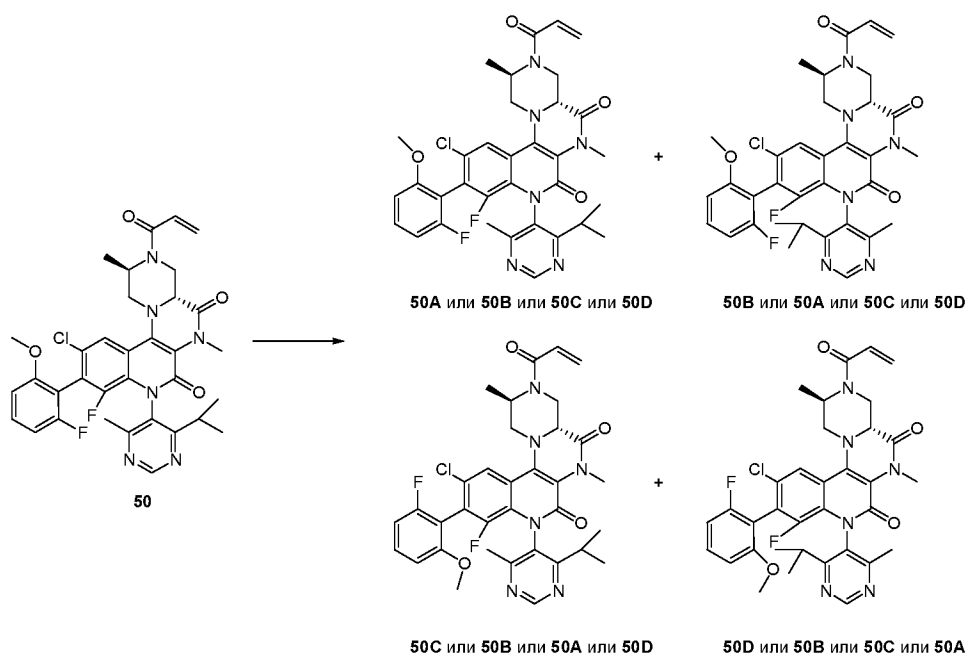
[1896] Стадия 1: Получение соединения 50



[1897] Соединение 50-1 (100 мг, 0,168 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл), и систему охлаждали до 0 °С, триэтиламин (0,3 мл, 2,1 ммоль) и акрилоилхлорид (27 мг, 0,3 ммоль) добавляли к нему капельно, реакцию проводили при 0 °С в течение 0,5 часов. Систему гасили метанолом и затем концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растворяли в метаноле (5 мл), карбонат калия (140 мг) добавляли к нему, по завершении добавления систему перемешивали при комнатной температуре (20 °С) в течение 30 мин. рН системы доводили до 6 соляной кислотой, смесь экстрагировали дихлорметаном (20 мл) и водой (20 мл); и органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: хроматографическая колонка Welch Xtimate[®] C18 21,2×250 мм, 10 мкм; температура колонки: 25 °С, подвижная фаза: вода (10 мМ/л NH₄HCO₃)-ацетонитрил; ацетонитрил 35%-75% 18 мин; скорость потока 30 мл/мин) с получением соединения 50.

[1898] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ = 663,0.

[1899] Стадия 2: Получение соединений 50А, 50В, 50С и 50D



[1900] Диастереомерное соединение 50 очищали методом СФХ (условия разделения: хроматографическая колонка: «Колонка_3»; подвижная фаза: [CO₂-изопропанол (0,1% аммиака)]; изопропанол %: 30%-30%; скорость потока: 80 мл/мин). После концентрирования соединения 50А, 50В, 50С и 50D получали.

[1901] Соединение 50А:

[1902] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,97 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 1,5 Гц, 1H), 7,42 (td, *J* = 8,4, 7,0 Гц, 1H), 7,02 – 6,90 (m, 2H), 6,89 – 6,81 (m, 1H), 6,16 – 6,03 (m, 1H), 5,77 – 5,63 (m, 1H), 4,95 (d, *J* = 14,0 Гц, 0,25H), 4,75 (s, 0,80H), 4,53 (d, *J* = 14,0 Гц, 0,80H), 4,42 – 4,35 (m, 0,23H), 4,02 – 3,88 (m, 1H), 3,74 – 3,65 (m, 4H), 3,26 – 3,16 (m, 4H), 2,75 – 2,56 (m, 2H), 2,25 (d, *J* = 2,0 Гц, 3H), 1,47 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H), 0,96 (d, *J* = 6,6 Гц, 3H), 0,86 (d, *J* = 6,7 Гц, 3H).

[1903] МС (ИЭР) *m/z* (M+ H)⁺ = 663,2.

[1904] Время удерживания ВЭЖХ 6,258 мин.

[1905] Условия разделения: хроматографическая колонка: Waters XBridge 4,6* 100 мм, 3,5 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ацетонитрил; ацетонитрил: 5%- 95% 7 мин; скорость потока: 1,2 мл/мин.

[1906] СФХ время удерживания 3,951 мин.

[1907] условия разделения: хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3 150×4,6 мм I.D., 3 мкм; температура колонки: 35 °С; подвижная фаза: CO₂-изопропанол (0,05% DEA); изопропанол: 5%-40% 5 мин, 40% 2,5 мин, 5% 2,5 мин; скорость потока: 2,5 мл/мин.

[1908] Соединение 50В:

[1909] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,10 (s, 1H), 8,02 – 7,91 (m, 1H), 7,55 (td, *J* = 8,5, 6,9 Гц, 1H), 7,21 – 6,83 (m, 3H), 6,29 – 6,12 (m, 1H), 5,87 – 5,74 (m, 1H), 5,08 (d, *J* = 13,9 Гц, 0,25H), 4,91 – 4,78 (m, 0,75H), 4,67 (d, *J* = 14,0 Гц, 0,75H), 4,55 – 4,42 (m, 0,25H), 4,18 – 4,00 (m, 1H), 3,81 (dd, *J* = 13,9, 4,0 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,43 – 3,25 (m, 4H), 2,99 – 2,62 (m, 2H), 2,37 (d, *J* = 1,8 Гц, 3H), 1,59 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H), 1,11 (d, *J* = 6,6 Гц, 3H), 1,04 (d, *J* = 6,7 Гц, 3H).

[1910] МС (ИЭР) *m/z* (M+ H)⁺ = 663,2.

[1911] СФХ время удерживания 4,071 мин.

[1912] условия разделения: хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3 150×4,6 мм I.D., 3 мкм; температура колонки: 35 °С; подвижная фаза: CO₂-изопропанол (0,05% DEA); изопропанол: 5%-40% 5 мин, 40% 2,5 мин, 5% 2,5 мин; скорость потока: 2,5 мл/мин.

[1913] Соединение 50С:

[1914] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,97 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 1,5 Гц, 1H), 7,43 (td, *J* = 8,5, 7,0 Гц, 1H), 7,03 – 6,82 (m, 3H), 6,16 – 6,00 (m, 1H), 5,74 – 5,64 (m, 1H), 4,95 (d, *J* = 13,9 Гц, 0,25H), 4,74 (d, *J* = 7,9 Гц, 0,75H), 4,54 (d, *J* = 14,1 Гц, 0,75H), 4,45 – 4,31 (m, 0,25H), 3,88 (d, *J* = 3,8 Гц, 1H), 3,68 (dd, *J* = 14,2, 4,2 Гц, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,23 – 3,16 (m, 4H), 2,92 (p, *J* = 6,7 Гц, 1H), 2,72 (dd, *J* = 12,4, 3,6 Гц, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,46 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H), 1,08 (d, *J* = 6,6 Гц, 3H), 1,01 (d, *J* = 6,7 Гц, 3H).

[1915] МС (ИЭР) *m/z* (M+ H)⁺ = 663,2.

[1916] Время удерживания ВЭЖХ 6,070 мин.

[1917] Условия разделения: хроматографическая колонка: Waters XBridge 4,6* 100 мм, 3,5 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ацетонитрил; ацетонитрил: 5%- 95% 7 мин; скорость потока: 1,2 мл/мин.

[1918] СФХ время удерживания 5,963 мин.

[1919] условия разделения: хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3 150×4,6 мм I.D., 3 мкм; температура колонки: 35 °С; подвижная фаза: CO₂-изопропанол (0,05% DEA); изопропанол: 5%-40% 5 мин, 40% 2,5 мин, 5% 2,5 мин; скорость потока: 2,5 мл/мин.

[1920] Соединение 50D:

[1921] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,97 (s, 1H), 7,87 – 7,74 (m, 1H), 7,42 (td, *J* = 8,5, 6,9 Гц, 1H), 7,06 – 6,81 (m, 3H), 6,19 – 6,01 (m, 1H), 5,75 – 5,62 (m, 1H), 4,95 (d, *J* = 14,0 Гц, 0,25H), 4,80 – 4,70 (m, 0,75H), 4,54 (d, *J* = 14,1 Гц, 0,75H), 4,41 – 4,33 (m, 0,25H), 3,95 – 3,83 (m, 1H), 3,76 – 3,62 (m, 4H), 3,29 – 3,16 (m, 4H), 2,94 (p, *J* = 6,7 Гц, 1H), 2,76 – 2,57 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,46 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H), 1,08 (d, *J* = 6,6 Гц, 3H), 0,97 (d, *J* = 6,7 Гц, 3H).

[1922] МС (ИЭР) *m/z* (M+ H)⁺ = 663,2.

[1923] Время удерживания ВЭЖХ 6,112 мин.

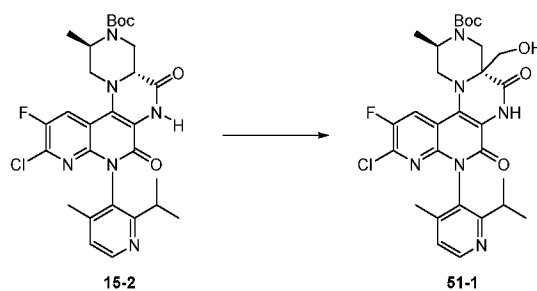
[1924] Условия разделения: хроматографическая колонка: Waters XBridge 4,6* 100 мм, 3,5 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ацетонитрил; ацетонитрил: 5%- 95% 7 мин; скорость потока: 1,2 мл/мин.

[1925] СФХ время удерживания 7,041 мин.

[1926] условия разделения: хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3 150×4,6 мм I.D., 3 мкм; температура колонки: 35 °С; подвижная фаза: CO₂-изопропанол (0,05% DEA); изопропанол: 5%-40% 5 мин, 40% 2,5 мин, 5% 2,5 мин; скорость потока: 2,5 мл/мин.

[1927] Вариант осуществления 51: Получение соединения 51

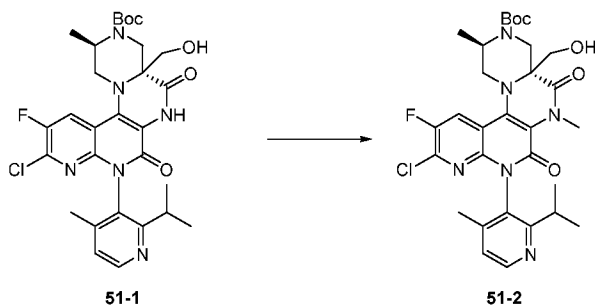
[1928] Стадия 1: Получение соединения 51-1



[1929] Соединение 15-2 (0,10 г, 0,175 ммоль), параформальдегид (50 мг, 1,66 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (2,0 мл), и карбонат калия (0,05 г, 0,35 ммоль) добавляли к нему при комнатной температуре (25 °С). По завершении добавления систему нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 1 часа. Систему охлаждали до комнатной температуры, реакцию гасили добавлением воды (8 мл), и смесь экстрагировали этилацетатом (2 мл x 2); органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением соединения 51-1, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[1930] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺= 601,0

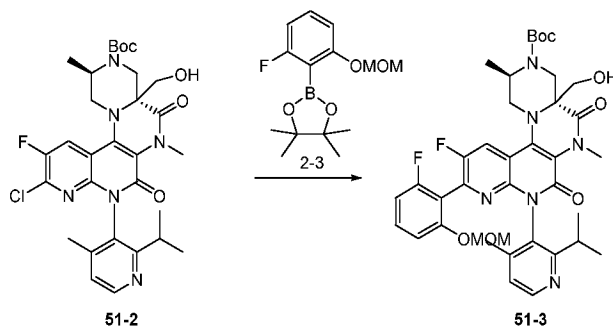
[1931] Стадия 2: Получение соединения 51-2



[1932] Соединение 51-1 (75 мг, 0,125 ммоль) и карбонат цезия (35 мг, 0,25 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (2 мл), йодметан (53 мг, 0,375 ммоль) добавляли к нему при комнатной температуре (25°С). По завершении добавления в атмосфере азота, систему перемешивали при комнатной температуре (25 °С) в течение 1 часа. Вода добавляли к системе для гашения реакции, смесь экстрагировали этилацетатом (2 мл x 2), объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-60%) с получением соединения 51-2.

[1933] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=615,2.

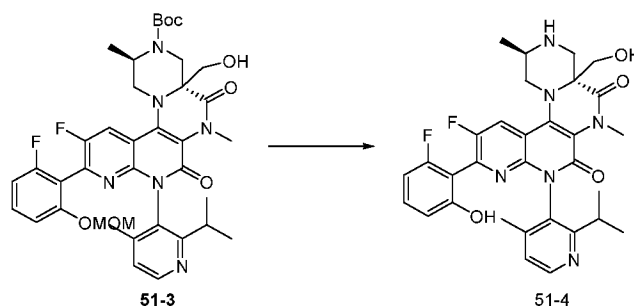
[1934] Стадия 3: Получение соединения 51-3



[1935] Соединение 51-2 (63 мг, 0,102 ммоль), соединение 2-3 (58,0 мг, 0,204 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (30 мг, 0,025 ммоль) и карбонат калия (29,0 мг, 0,204 ммоль) растворяли в смешанном растворителе диоксан и вода (2 мл, 3:1). В атмосфере азота, систему нагревали до 100 °С и перемешивали в течение 1 часа. Систему концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-50%) с получением соединения 51-3.

[1936] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=735,1.

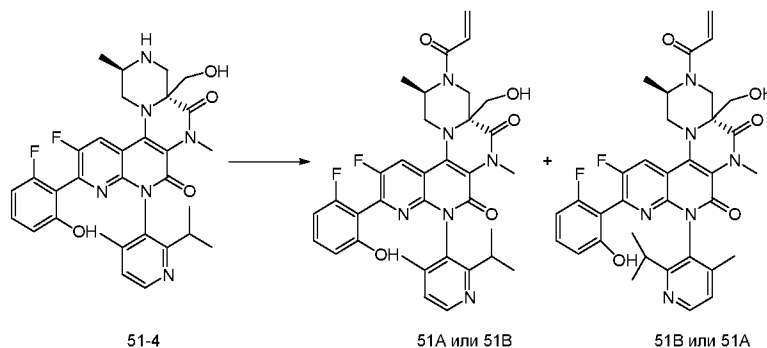
[1937] Стадия 4: Получение соединения 51-4



[1938] Соединение 51-3 (55 мг, 0,075 ммоль) растворяли в смешанном растворителе соляная кислота (6н) и метанол (2 мл, 1:1). Систему нагревали до 55 °С и перемешивали в течение 15 мин. Систему концентрировали с получением неочищенного продукта соединения 51-4, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[1939] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=591,0.

[1940] Стадия 5: Получение соединения 51



[1941] Соединение 51-4 (35 мг, 0,04 ммоль) растворяли в дихлорметане (3 мл), и систему охлаждали до 0 °С, триэтиламин (22,7 мг, 0,225 ммоль) и акрилоилхлорид (6,8 мг, 0,075 ммоль) добавляли к нему капельно, реакцию проводили при 0 °С в течение 0,5 часов. Систему разделяли и экстрагировали водой (5 мл) и дихлорметаном (3 мл), органическую фазу концентрировали, и остаток растворяли в смешанном растворителе тетрагидрофуран (2 мл) и вода (1 мл), затем гидроксид лития (6 мг, 0,15 ммоль) добавляли к нему. По завершении добавления систему перемешивали при комнатной температуре (25 °С) в течение 30 мин. pH доводили до 6 1н HCl; и смесь экстрагировали дихлорметаном (2 мл x 2); органическую фазу объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: хроматографическая колонка Welch Xtimate® C18 21,2×250 мм, 10 мкм; подвижная фаза: вода (10 mM NH₄HCO₃)-ацетонитрил; ацетонитрил: 20%-50% в 16 мин; скорость потока 30/ мин) с получением соединения 51А и соединения 51В.

[1942] Соединение 51А:

[1943] ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,17 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,19 – 7,99 (m, 1H), 7,25 (s, 2H), 7,07 – 6,95 (m, 1H), 6,85 – 6,66 (m, 2H), 6,12 (d, $J = 17,3$ Гц, 1H), 5,87 – 5,57 (m, 1H), 5,41 – 5,18 (m, 2H), 4,73 (d, $J = 14,0$ Гц, 1H), 4,58 – 4,38 (m, 1H), 3,62 (d, $J = 31,2$ Гц, 2H), 3,54 – 3,33 (m, 4H), 2,87 – 2,65 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,32 – 1,22 (m, 3H), 0,96 (dd, $J = 51,3, 7,4$ Гц, 6H).

[1944] МС (ИЭР) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ =645,40.

[1945] Время удерживания ВЭЖХ 4,602 мин.

[1946] Условия разделения: хроматографическая колонка: Waters XBridge 4,6* 100 мм, 3,5 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ацетонитрил; ацетонитрил: 5%- 95% 7 мин; скорость потока: 1,2 мл/мин.

[1947] Соединение 51В:

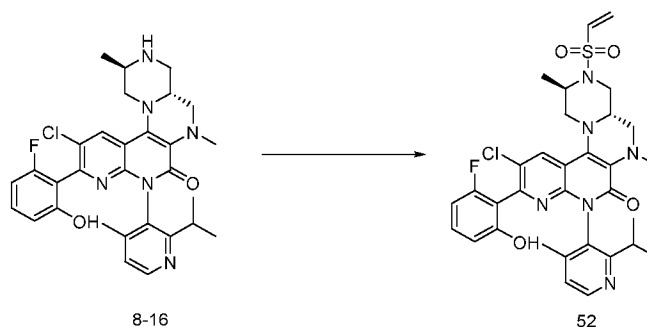
[1948] МС (ИЭР) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ =645,40.

[1949] Время удерживания ВЭЖХ 4,566 мин.

[1950] Условия разделения: хроматографическая колонка: Waters XBridge 4,6* 100 мм, 3,5 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ацетонитрил; ацетонитрил: 5%- 95% 7 мин; скорость потока: 1,2 мл/мин.

[1951] Вариант осуществления 52: Получение соединения 52

[1952] Стадия 18: Получение соединения 52



[1953] Соединение 8-16 (50 мг) растворяли в дихлорметане (4 мл), и триэтиламин (14 мг, 0,14 ммоль) и арилсульфонилхлорид (13 мг, 0,106 ммоль) добавляли к нему капельно при комнатной температуре (20 °С). По завершении добавления систему перемешивали при комнатной температуре (20 °С) в течение 2 часов. Тетрагидрофуран (4 мл), воду (1 мл) и водный раствор гидроксида лития (31,74 мг, 756,47 мкмоль) добавляли к системе, и смесь перемешивали при комнатной температуре (20 °С) в течение 2 часов. рН системы доводили до нейтрального значения 1н соляной кислотой; и смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл x 2), органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: хроматографическая колонка Welch Xtimate® C18 21,2×250 мм, 10 мкм; температура колонки: 25 °С; подвижная фаза: вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ацетонитрил; ацетонитрил: 50%-70% 12 мин; скорость потока 30 мл/мин) и затем очищали методом СФХ (условия разделения: хроматографическая колонка: «Колонка_3»; подвижная фаза: [CO_2 -изопропанол (0,1% аммиака)]; изопропанол %: 35%-35%) с получением соединений 52А и 52В.

[1954] Соединение 52А:

[1955] ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,88-9,80 (m, 1H), 8,34-8,32 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,13-7,07 (m, 2H), 6,89-6,81 (m, 1H), 6,62-6,53 (m, 2H), 6,11-6,04 (m, 2H), 4,05-3,95 (m, 1H), 3,68-3,59 (m, 1H), 3,53-3,43 (m, 2H), 3,10-2,92 (m, 4H), 2,60-2,54 (m, 1H), 2,29-2,23 (m, 1H), 1,73 (m, 3H), 1,73-1,70 (m, 3H), 1,55-1,49 (m, 3H), 1,00-0,98 (m, 3H), 0,83-0,75 (m, 3H).

[1956] МС (ИЭР) m/z ($\text{M} + \text{H}$) $^+ = 653,0$.

[1957] ВЭЖХ 92% чистота; время удерживания 5,876 мин.

[1958] Условия разделения: хроматографическая колонка: Waters XBridge 4,6* 100 мм, 3,5 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ацетонитрил; ацетонитрил: 5%- 95% 7 мин; скорость потока: 1,2 мл/мин.

[1959] СФХ время удерживания 4,766 мин.

[1960] условия разделения: хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3 150×4,6 мм I.D., 3 мкм; температура колонки: 35 °С; подвижная фаза: CO_2 -изопропанол (0,05% DEA); изопропанол: 5%-40% 5 мин, 40% 2,5 мин, 5% 2,5 мин; скорость потока: 2,5 мл/мин.

[1961] Соединение 52В:

[1962] ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,85. (b, 1H), 8,34-8,31 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,15-7,09 (m, 2H), 6,88-6,82 (m, 1H), 6,63-6,53 (m, 2H), 6,13-6,04 (m, 2H), 4,03-3,98 (m, 1H), 3,66-3,60 (m, 1H), 3,52-3,04 (m, 2H), 3,14-3,10 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,91-2,87 (m, 1H), 2,29-2,25 (m, 2H), 1,83-1,78 (m, 3H), 1,53-1,51 (m, 3H), 0,96-0,94 (m, 3H), 0,83-0,75 (m, 3H).

[1963] МС (ИЭР) m/z ($\text{M} + \text{H}$) $^+ = 653,0$.

[1964] ВЭЖХ 98% чистота; время удерживания 5,930 мин.

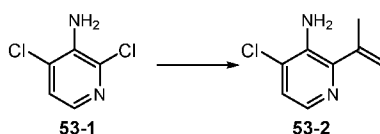
[1965] Условия разделения: хроматографическая колонка: Waters XBridge 4,6* 100 мм, 3,5 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ацетонитрил; ацетонитрил: 5%- 95% 7 мин; скорость потока: 1,2 мл/мин.

[1966] СФХ время удерживания 5,380 мин.

[1967] условия разделения: хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3 150×4,6 мм I.D., 3 мкм; температура колонки: 35 °С; подвижная фаза: CO_2 -изопропанол (0,05% DEA); изопропанол: 5%-40% 5 мин, 40% 2,5 мин, 5% 2,5 мин; скорость потока: 2,5 мл/мин.

[1968] Вариант осуществления 53: Получение соединения 53

[1969] Стадия 1: Получение соединения 53-2

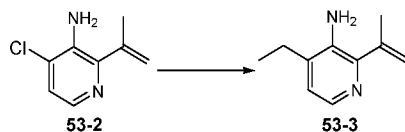


[1970] Соединение 53-1 (16,3 г, 100 ммоль), пинаколовый эфир изопропенилбороновой кислоты (20,16 г, 120 ммоль) и карбонат натрия (31,8 г, 300 ммоль) растворяли в смешанном растворителе диоксан (200 мл) и вода (50 мл), в атмосфере азота, [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий дихлорид (7,32 г, 10 ммоль) добавляли к нему. Реакционную смесь нагревали до 95 °С и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл), фильтровали, фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0- 25%) с получением соединения 53-2.

[1971] ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,76-7,75 (m, 1H), 7,22-7,20 (m, 1H), 5,47 – 5,46(m, 1H), 5,27 – 5,28 (m, 1H), 5,17 (brs, 2H), 2,06 (s, 3H).

[1972] МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+$ =168,80.

[1973] Стадия 2: Получение соединения 53-3

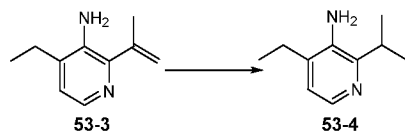


[1974] Соединение 53-2 (13,4 г, 80 ммоль), этилбороновую кислоту (29,52 г, 400 ммоль) и карбонат цезия (104,32 г, 320 ммоль) растворяли в смешанном растворителе диоксан (200 мл) и вода (50 мл), в атмосфере азота, [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий дихлорид (5,85 г, 8 ммоль) добавляли к нему. Реакционную смесь нагревали до 100 °С и перемешивали в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (200 мл), фильтровали, фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0- 25%) с получением соединения 53-3.

[1975] ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,76 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 6,88 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 5,41 (t, J = 1,7 Гц, 1H), 5,19 (dd, J = 2,0, 1,0 Гц, 1H), 4,72 (brs, 2H), 2,62 – 2,43 (m, 2H), 2,06 (dd, J = 1,5, 0,9 Гц, 3H), 1,16 (t, J = 7,4 Гц, 3H).

[1976] МС (ИЭР) m/z (M+ H) $^+$ =162,8.

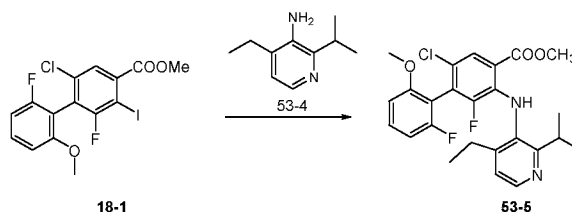
[1977] Стадия 3: Получение соединения 53-4



[1978] Соединение 53-3 (6,2 г, 38,3 ммоль) растворяли в метаноле (100 мл), и палладий на угле (700 мг) добавляли к нему в атмосфере азота. По завершении добавления в атмосфере водорода, реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре (20 °С) в течение 3 часов. Систему фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением соединения 53-4, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[1979] МС (ИЭР) m/z (M+ H) $^+$ =165,0.

[1980] Стадия 4: Получение соединения 53-5

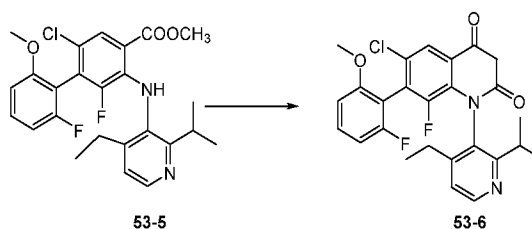


[1981] В атмосфере азота, соединение 18-1 (2,78 г, 6,35 ммоль) и соединение 53-4 (1,3 г, 7,62 ммоль) растворяли в толуоле (30 мл), и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (404 мг, 0,7 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (640 мг, 0,7 ммоль) и карбонат цезия (6,21 г, 19,05 ммоль) добавляли последовательно. По завершении добавления реакцию смесь нагревали до 100 °С и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл), фильтровали, фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и неочищенный продукт очищали методом колоночной

хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0- 50%) с получением соединения 53-5.

[1982] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ = 475,0.

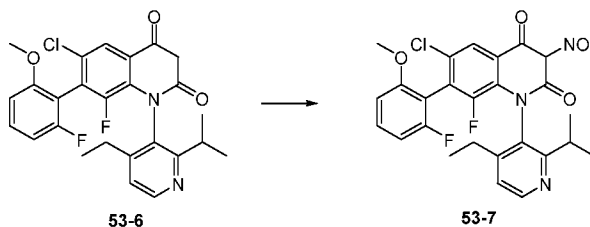
Стадия 5: Получение соединения 53-6



[1983] Соединение 53-5 (3,2 г, 6,75 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (20 мл), и гидрид натрия (1,35 г, 33,7 ммоль, 60 %) добавляли к нему при 0 °С. По завершении добавления систему перемешивали при 0 °С в течение 20 мин. Систему нагревали до комнатной температуры (20 °С), и ацетилхлорид (2,54 мл, 33,7 ммоль) добавляли капельно. По завершении добавления систему перемешивали при комнатной температуре (20°С) в течение 1 часа. Систему гасили водой (100 мл), экстрагировали этилацетатом (100 мл x 2); затем органические фазы объединяли, концентрировали; метанол (50 мл) и карбонат калия (5 г) добавляли к нему, и смесь перемешивали при комнатной температуре (20 °С) в течение 1 часа. Систему концентрировали, разбавляли водой (50 мл), рН доводили до 7 1н HCl; и смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл x 2); затем органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом обращенно-фазовой хроматографии на силикагелевой колонке (ацетонитрил/вода (0,5% водный раствор бикарбоната аммония) (об./об.) = 5-95%) с получением соединения 53-6.

[1984] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ = 485,0.

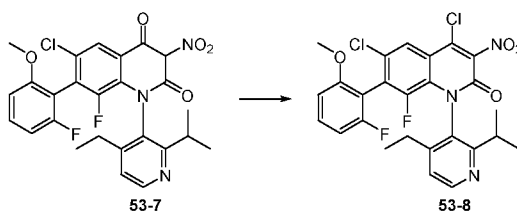
[1985] Стадия 6: Получение соединения 53-7



[1986] В атмосфере азота, соединение 53-6 (880 мг, 1,82 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (18 мл), и концентрированную азотную кислоту (1,8 мл) добавляли к нему. По завершении добавления реакцию смесь нагревали до 40 °С и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления для удаления большей части уксусной кислоты, вливали в ледяную воду, рН доводили до 6 добавлением гидроксида натрия; и смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл x 2); затем органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом обращенно-фазовой хроматографии на силикагелевой колонке (ацетонитрил/вода (0,5% водный раствор бикарбоната аммония) (об./об.) = 5-95%) с получением соединения 53-7.

[1987] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ = 530,0.

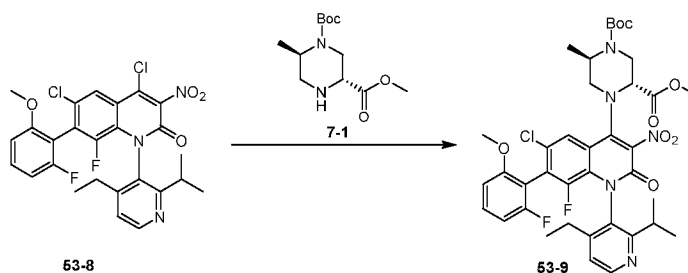
[1988] Стадия 7: Получение соединения 53-8



[1989] В атмосфере азота, соединение 53-7 (200 мг, 0,378 ммоль) растворяли в ацетонитриле (6 мл), диизопропилэтиламин (0,8 мл) и оксихлорид фосфора (0,5 мл) добавляли к нему последовательно. По завершении добавления реакцию смесь нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали в условиях пониженного давления, систему вливали в ледяную воду, рН доводили до 8 добавлением гидроксида натрия, и смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл x 2); затем органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-35%) с получением соединения 53-8.

[1990] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ = 548,0.

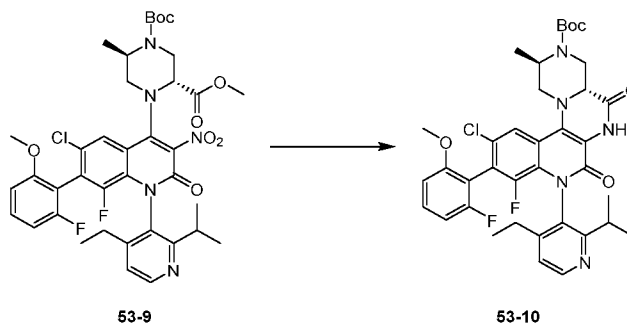
[1991] Стадия 8: Получение соединения 53-9



[1992] Соединение 53-8 (140 мг, 0,306 ммоль), соединение 7-1 (102 мг, 0,398 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (100 мкл) растворяли в ацетонитриле (3 мл). Без доступа воздуха, систему нагревали до 100 °С и перемешивали в течение 4 часов. Систему концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-35%) с получением соединения 53-9.

[1993] МС (ИЭР) m/z (M+ H)⁺ = 770,2.

[1994] Стадия 9: Получение соединения 53-10

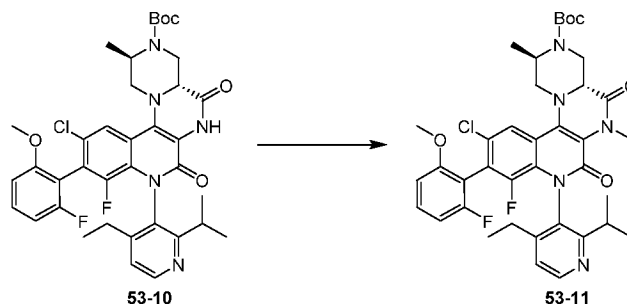


[1995] Соединение 53-9 (166 мг, 0,216 ммоль) и порошок железа (42 мг, 0,755 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (3 мл), и систему нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 145 мин в атмосфере азота. Систему концентрировали, разбавляли дихлорметаном (50 мл), фильтровали, фильтрат промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали,

и фильтрат концентрировали с получением соединения 53-10, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

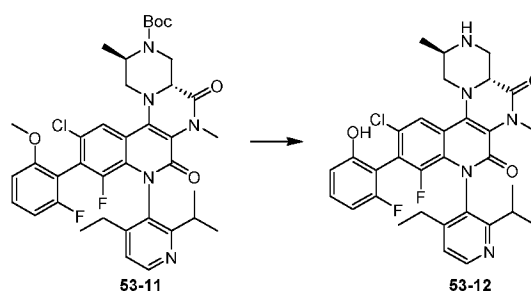
[1996] МС (ИЭР) m/z $(M+H)^+ = 708,2$.

[1997] Стадия 10: Получение соединения 53-11



[1998] Соединение 53-10 (148 мг, 210 мкмоль) и карбонат калия (87 мг, 630 мкмоль) растворяли в ацетоне (105 мл), и метилйодид (200 мкл) добавляли к нему при комнатной температуре (25°C). По завершении добавления в атмосфере азота, систему нагревали до 60 °С и перемешивали в течение 4 часов. Систему концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-60%) с получением соединения 53-11.

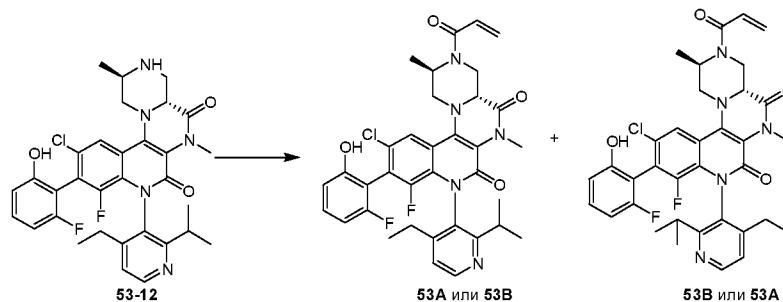
[1999] Стадия 11: Получение соединения 53-12



[2000] Соединение 53-11 (140 мг, 194 мкмоль) растворяли в дихлорметане (4 мл), и трибромид бора (1,5 мл) добавляли к нему, и реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили метанолом (10 мл), перемешивали в течение 10 мин, и концентрировали в условиях пониженного давления с получением соединения 53-12 (гидробромид), которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[2001] МС (ИЭР) m/z $(M+H)^+ = 608,2$.

[2002] Стадия 12: Получение соединения 53

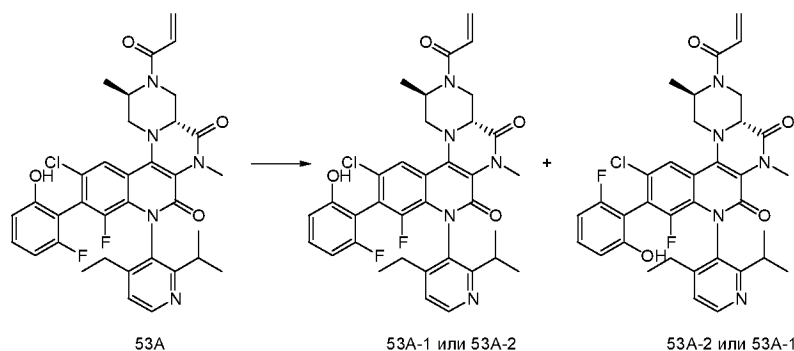


[2003] Соединение 53-12 (140 мг, 0,231 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл), и систему охлаждали до 0 °С, триэтиламин (0,3 мл, 0,462 ммоль) и акрилонитрил (27 мг, 0,3 ммоль) добавляли к нему капельно, реакцию проводили при 0 °С в течение 0,5 часов. Систему гасили метанолом и затем

концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растворяли в метаноле (5 мл), карбонат калия (140 мг) добавляли к нему, по завершении добавления систему перемешивали при комнатной температуре (20 °С) в течение 30 мин. рН системы доводили до 6 соляной кислотой, смесь экстрагировали дихлорметаном (20 мл) и водой (20 мл); и органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: хроматографическая колонка Agilent 10 Prep-C18 250×21,2 мм; температура колонки: 25 °С; подвижная фаза: вода (0,1% FA)-ацетонитрил; ацетонитрил: 40%-70% 12 мин, скорость потока: 30 мл/мин с получением соединений 53А и 53В.

[2004] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=662,2.

[2005] Стадия 13: Разделение изомеров соединения 53А



[2006] Диастереомерное соединение 53А очищали методом СФХ (условия разделения: хроматографическая колонка: **Phenomenex-Cellulose-2 (250 мм*30 мм, 10 мкм)**; подвижная фаза: [CO₂-изопропанол (0,1% аммиака)]; изопропанол %: 30%-30%). После концентрирования соединение 53А-1 и соединение 53А-2 получали.

[2007] Соединение 53А-1:

[2008] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,11 (brs, 1H), 8,45 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 7,81 (d, *J* = 1,5 Гц, 1H), 7,19 (dd, *J* = 6,2, 3,4 Гц, 2H), 6,95 (dd, *J* = 16,8, 10,7 Гц, 0,75H), 6,79 (dd, *J* = 16,5, 10,6 Гц, 0,25H), 6,69 – 6,58 (m, 2H), 6,20 – 6,01 (m, 1H), 5,75 – 5,63 (m, 1H), 4,95 (d, *J* = 14,0 Гц, 0,25H), 4,76 – 4,69 (m, 0,75H), 4,53 (d, *J* = 14,0 Гц, 0,75H), 4,41 – 4,31 (m, 0,25H), 4,02 – 3,87 (m, 1H), 3,68 (dd, *J* = 14,0, 4,2 Гц, 1H), 3,25 – 3,18 (m, 4H), 2,87 – 2,74 (m, 1H), 2,74 – 2,53 (m, 1H), 2,21 – 1,97 (m, 2H), 1,46 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H), 1,04 (d, *J* = 6,6 Гц, 3H), 0,96 (d, *J* = 6,7 Гц, 3H), 0,91 (t, *J* = 7,6 Гц, 3H).

[2009] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ = 662,2.

[2010] ВЭЖХ 92% чистота; время удерживания 5,48 мин.

[2011] Условия разделения: хроматографическая колонка: Waters XBridge 4,6* 100 мм, 3,5 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ацетонитрил; ацетонитрил: 5%- 95% 7 мин; скорость потока: 1,2 мл/мин.

[2012] СФХ 90% э.и. Время удерживания 4,24 мин

[2013] условия разделения: хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3 150×4,6 мм I.D., 3 мкм; температура колонки: 35 °С; подвижная фаза: CO₂-изопропанол (0,05% DEA); изопропанол: 5%-40% 5 мин, 40% 2,5 мин, 5% 2,5 мин; скорость потока: 2,5 мл/мин.

[2014] Соединение 53А-2:

[2015] ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,44 (d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 7,86 – 7,72 (m, 1H), 7,20 (d, $J = 5,0$ Гц, 2H), 6,95 (dd, $J = 16,8, 10,6$ Гц, 0,75H), 6,79 (dd, $J = 16,7, 10,3$ Гц, 0,25H), 6,69 – 6,50 (m, 2H), 6,20 – 6,01 (m, 1H), 5,75 – 5,60 (m, 1H), 4,95 (d, $J = 14,1$ Гц, 0,25H), 4,79 – 4,65 (m, 0,75H), 4,53 (d, $J = 14,0$ Гц, 0,75H), 4,40 – 4,28 (m, 0,25H), 4,03 – 3,89 (m, 1H), 3,68 (dd, $J = 14,2, 4,3$ Гц, 1H), 3,24 – 3,15 (m, 4H), 2,89 – 2,56 (m, 2H), 2,39 – 2,29 (m, 2H), 1,46 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1,07 – 0,76 (m, 9H).

[2016] МС (ИЭР) m/z ($\text{M} + \text{H}$) $^+ = 662,2$.

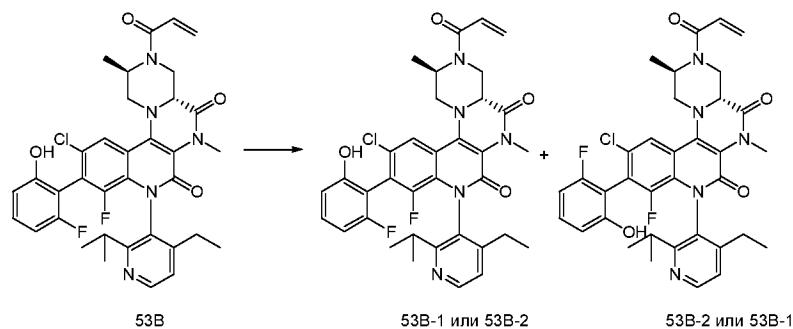
[2017] ВЭЖХ 98% чистота; время удерживания 5,481 мин

[2018] Условия разделения: хроматографическая колонка: Waters XBridge 4,6* 100 мм, 3,5 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ацетонитрил; ацетонитрил: 5%- 95% 7 мин; скорость потока: 1,2 мл/мин.

[2019] СФХ 100% э.и. Время удерживания 4,643 мин.

[2020] условия разделения: хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3 150×4,6 мм I.D., 3 мкм; температура колонки: 35 °С; подвижная фаза: CO_2 -изопропанол (0,05% DEA); изопропанол: 5%-40% 5 мин, 40% 2,5 мин, 5% 2,5 мин; скорость потока: 2,5 мл/мин.

[2021] Стадия 7: Разделение изомеров соединения 53В



[2022] Диастереомерное соединение 53В очищали методом СФХ (условия разделения: хроматографическая колонка: **DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 мм*30 мм, 5 мкм)**; подвижная фаза: [CO_2 -этанол (0,1% аммиака)]; этанол %: 35%-35%). После концентрирования соединение 53В-1 и соединение 53В-2 получали.

[2023] Соединение 53В-1:

[2024] ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,14 (s, 1H), 8,44 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,87 – 7,71 (m, 1H), 7,29 – 7,14 (m, 2H), 6,95 (dd, $J = 16,8, 10,6$ Гц, 0,75H), 6,79 (dd, $J = 16,4, 10,6$ Гц, 0,25H), 6,70 – 6,57 (m, 2H), 6,19 – 6,00 (m, 1H), 5,79 – 5,57 (m, 1H), 4,95 (d, $J = 13,7$ Гц, 0,25H), 4,79 – 4,69 (m, 0,75H), 4,53 (d, $J = 14,1$ Гц, 0,75H), 4,40 – 4,31 (m, 0,25H), 4,02 – 3,85 (m, 1H), 3,68 (dd, $J = 14,0, 4,2$ Гц, 1H), 3,25 – 3,15 (m, 4H), 2,91 – 2,64 (m, 2H), 2,23 – 1,94 (m, 2H), 1,47 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H), 1,02 (dd, $J = 17,9, 6,6$ Гц, 6H), 0,87 (t, $J = 7,6$ Гц, 3H).

[2025] МС (ИЭР) m/z ($\text{M} + \text{H}$) $^+ = 662,1$.

[2026] ВЭЖХ 99% чистота; время удерживания 5,78 мин.

[2027] Условия разделения: хроматографическая колонка: Waters XBridge 4,6* 100 мм, 3,5 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ацетонитрил; ацетонитрил: 5%- 95% 7 мин; скорость потока: 1,2 мл/мин.

[2028] СФХ 100% э.и. Время удерживания 3,966 мин.

[2029] условия разделения: хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3 150×4,6 мм I.D., 3 мкм; температура колонки: 35 °С; подвижная фаза: CO₂-этанол (0,05% DEA); этанол: 5%-40% 5 мин, 40% 2,5 мин, 5% 2,5 мин; скорость потока: 2,5 мл/мин.

[2030] Соединение 53В-2:

[2031] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,12 (brs, 1H), 8,45 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 7,87 – 7,66 (m, 1H), 7,26 – 7,14 (m, 2H), 6,96 (dd, *J* = 16,8, 10,6 Гц, 0,75H), 6,79 (dd, *J* = 16,6, 10,7 Гц, 0,25H), 6,68 – 6,53 (m, 2H), 6,15 – 6,00 (m, 1H), 5,77 – 5,58 (m, 1H), 4,95 (d, *J* = 13,9 Гц, 0,25H), 4,79 – 4,69 (m, 0,75H), 4,53 (d, *J* = 14,1 Гц, 0,75H), 4,39 – 4,32 (m, 0,25H), 4,02 – 3,93 (m, 1H), 3,69 (dd, *J* = 14,1, 4,3 Гц, 1H), 3,26 – 3,16 (m, 4H), 2,88 – 2,61 (m, 2H), 2,41 – 2,26 (m, 2H), 1,47 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H), 1,00 (t, *J* = 7,6 Гц, 3H), 0,95 (d, *J* = 6,6 Гц, 3H), 0,84 (d, *J* = 6,7 Гц, 3H).

[2032] МС (ИЭР) *m/z* (M+ H)⁺ = 662,1.

[2033] ВЭЖХ 99% чистота; время удерживания 5,702 мин.

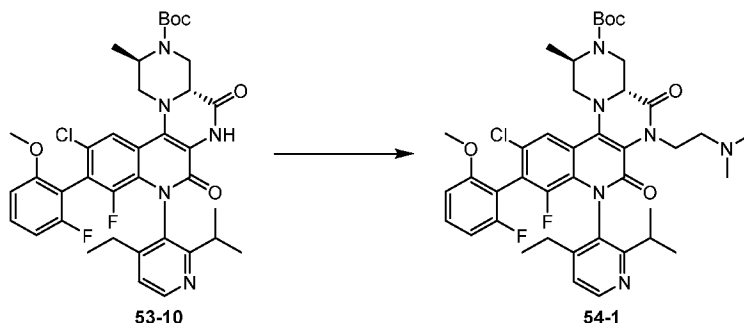
[2034] Условия разделения: хроматографическая колонка: Waters XBridge 4,6* 100 мм, 3,5 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ацетонитрил; ацетонитрил: 5%- 95% 7 мин; скорость потока: 1,2 мл/мин.

[2035] СФХ 100% э.и. Время удерживания 4,777 мин

[2036] условия разделения: хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3 150×4,6 мм I.D., 3 мкм; температура колонки: 35 °С; подвижная фаза: CO₂-этанол (0,05% DEA); этанол: 5%-40% 5 мин, 40% 2,5 мин, 5% 2,5 мин; скорость потока: 2,5 мл/мин.

[2037] Вариант осуществления 54: Получение соединения 54

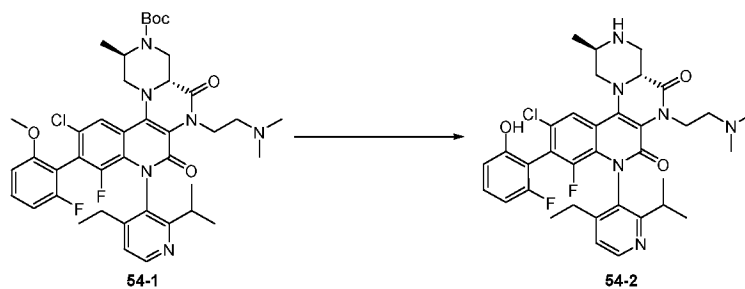
[2038] Стадия 1: Получение соединения 54-1



[2039] Соединение 53-10 (156 мг, 220 мкмоль), 2-хлор-*N,N*-диметиламингидрохлорид (104 мг, 660 мкмоль), карбонат цезия (224 мг, 660 мкмоль) и йодид калия (40 мг, 220 мкмоль) растворяли в DMF (2 мл), и систему перемешивали при 120 °С в течение 3 часов в атмосфере азота. Систему вливали в ледяную воду, экстрагировали EA (50 мл x 3); органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-90%) с получением соединения 54-1.

[2040] МС (ИЭР) *m/z* (M+ H)⁺ = 779,24.

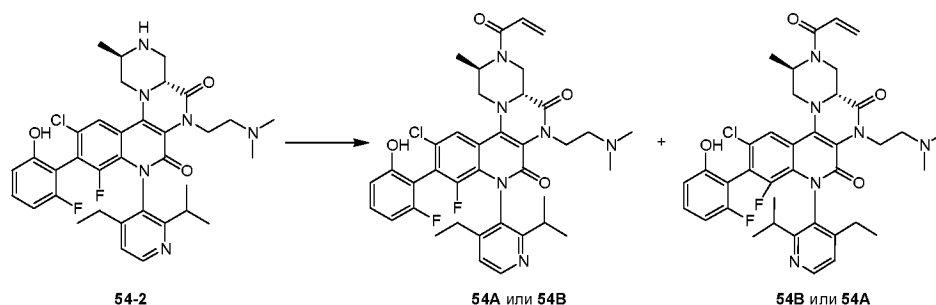
[2041] Стадия 2: Получение соединения 54-2



[2042] Соединение 54-1 (115 мг, 148 мкмоль) растворяли в дихлорметане (4 мл), и трибромид бора (1,5 мл) добавляли к нему, и реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили метанолом (10 мл), перемешивали в течение 10 мин, и концентрировали в условиях пониженного давления с получением соединения 54-2 (гидробромид), которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[2043] МС (ИЭР) m/z ($M+H$)⁺ =665,2.

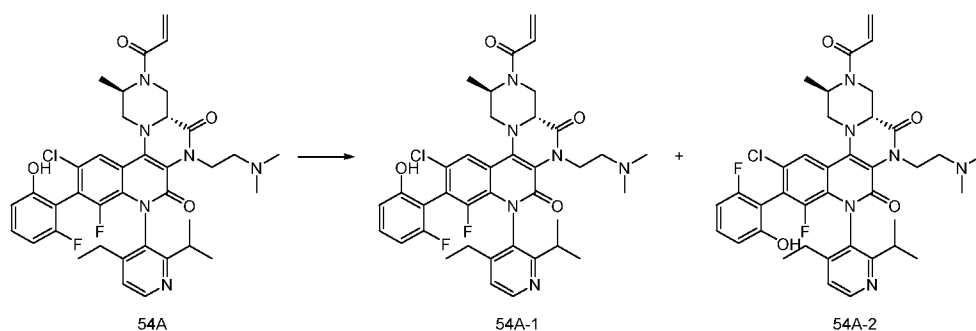
[2044] Стадия 3: Получение соединений 54А и 54В



[2045] Соединение 54-2 (40 мг, 0,06 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл), и систему охлаждали до 0 °С, триэтиламин (0,3 мл, 0,462 ммоль) и акрилоилхлорид (10 мг, 0,3 ммоль) добавляли к нему капельно, реакцию проводили при 0 °С в течение 0,5 часов. Систему гасили метанолом и затем концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растворяли в метаноле (5 мл), карбонат калия (140 мг) добавляли к нему, по завершении добавления систему перемешивали при комнатной температуре (20 °С) в течение 30 мин. рН системы доводили до 6 соляной кислотой, смесь экстрагировали дихлорметаном (20 мл) и водой (20 мл); и органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: Welch Xtimate[®] C18 21,2×250 мм, 10 мкм; температура колонки: 25 °С; подвижная фаза: вода (10 мМ/л NH₄HCO₃)-ацетонитрил; ацетонитрил: 45%-65% 9 мин; скорость потока 30 мл/мин) с получением соединений 54А и 54В.

[2046] МС (ИЭР) m/z ($M+H$)⁺ =719,2.

[2047] Стадия 4: Разделение изомеров соединения 54А



[2048] Диастереомерное соединение 54А очищали методом СФХ (условия разделения: хроматографическая колонка: **Phenomenex-Cellulose-2 (250 мм*30 мм, 10 мкм)**; подвижная фаза: [CO₂-изопропанол (0,1% аммиака)]; изопропанол %: 30%-30%). После концентрирования соединение 54А-1 и соединение 54А-2 получали.

[2049] Соединение 54А-1:

[2050] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ = 719,0.

[2051] ВЭЖХ 92% чистота; время удерживания 5,734 мин.

[2052] Условия разделения: хроматографическая колонка: Waters XBridge 4,6* 100 мм, 3,5 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ацетонитрил; ацетонитрил: 5%- 95% 7 мин; скорость потока: 1,2 мл/мин.

[2053] СФХ 90% э.и. Время удерживания 4,098 мин.

[2054] Условия разделения: хроматографическая колонка: «Колонка_2»; температура колонки: 35 °С; подвижная фаза: CO₂-изопропанол (0,05% DEA); изопропанол: 5%-40%; скорость потока: 2,5 мл/мин.

[2055] Соединение 54А-2:

[2056] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,16 (brs, 1H), 8,45 (d, *J* = 4,9 Гц, 1H), 7,95 – 7,63 (m, 1H), 7,33 – 7,14 (m, 2H), 6,96 (dd, *J* = 16,8, 10,6 Гц, 0,75H), 6,85 – 6,73 (m, 0,25H), 6,74 – 6,57 (m, 2H), 6,07 (dd, *J* = 16,9, 2,2 Гц, 1H), 5,82 – 5,58 (m, 1H), 4,95 (d, *J* = 14,0 Гц, 0,25H), 4,80 – 4,70 (m, 0,75H), 4,53 (d, *J* = 14,1 Гц, 0,75H), 4,43 – 4,33 (m, 0,25H), 4,31 – 4,03 (m, 2H), 3,99 – 3,85 (m, 1H), 3,75 – 3,63 (m, 1H), 3,24 – 3,15 (m, 1H), 2,83 – 2,71 (m, 1H), 2,21 – 2,01 (m, 2H), 1,99 – 1,80 (m, 6H), 1,47 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H), 1,05 (d, *J* = 6,6 Гц, 3H), 1,00 (d, *J* = 6,7 Гц, 3H), 0,87 (t, *J* = 7,6 Гц, 3H).

[2057] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ = 719,0.

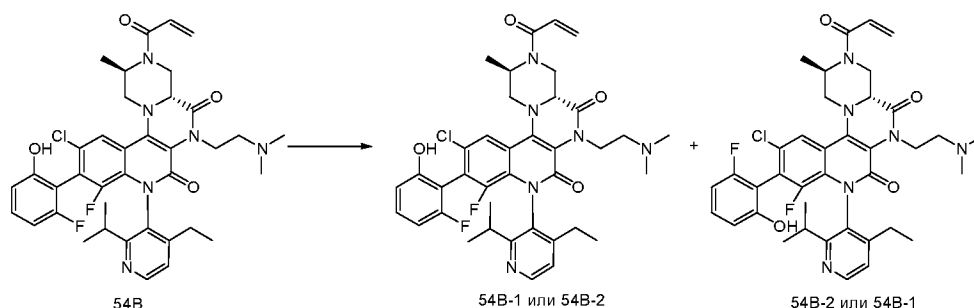
[2058] ВЭЖХ 98% чистота; время удерживания 5,786 мин.

[2059] Условия разделения: хроматографическая колонка: Waters XBridge 4,6* 100 мм, 3,5 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ацетонитрил; ацетонитрил: 5%- 95% 7 мин; скорость потока: 1,2 мл/мин.

[2060] СФХ 100% э.и. Время удерживания 4,706 мин

[2061] Условия разделения: хроматографическая колонка: «Колонка_2»; температура колонки: 35 °С; подвижная фаза: CO₂-изопропанол (0,05% DEA); изопропанол: 5%-40%; скорость потока: 2,5 мл/мин.

[2062] Стадия 5: Разделение изомеров соединения 54В



[2063] Диастереомерное соединение 54В очищали методом СФХ (условия разделения: хроматографическая колонка: **DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 мм*30 мм, 5 мкм)**; подвижная фаза: [CO₂-изопропанол (0,1% аммиака)]; изопропанол %: 30%-30%). После концентрирования соединение 54В-1 и соединение 54В-2 получали.

[2064] Соединение 54В-1:

[2065] ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,12 (brs, 1H), 8,45 (d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 7,86 – 7,76 (m, 1H), 7,28 – 7,14 (m, 2H), 6,96 (dd, $J = 16,8, 10,6$ Гц, 0,75H), 6,78 (dd, $J = 16,5, 10,7$ Гц, 0,25H), 6,71 – 6,59 (m, 2H), 6,07 (dd, $J = 16,9, 2,6$ Гц, 1H), 5,75 – 5,63 (m, 1H), 4,94 (d, $J = 13,8$ Гц, 0,25H), 4,81 – 4,72 (m, 0,75H), 4,53 (d, $J = 14,0$ Гц, 0,75H), 4,40 – 4,33 (m, 0,25H), 4,32 – 4,21 (m, 1H), 4,21 – 4,11 (m, 1H), 4,03 – 3,86 (m, 1H), 3,68 (dd, $J = 14,2, 4,3$ Гц, 1H), 3,24 – 3,16 (m, 1H), 3,01 – 2,90 (m, 1H), 2,35 – 2,06 (m, 5H), 2,01 – 1,90 (m, 6H), 1,47 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H), 1,04 – 0,94 (m, 6H), 0,91 (d, $J = 6,7$ Гц, 3H).

[2066] МС (ИЭР) m/z ($M+H$) $^+ = 719,0$.

[2067] ВЭЖХ 98% чистота; время удерживания 5,60 мин.

[2068] Условия разделения: хроматографическая колонка: Waters XBridge 4,6* 100 мм, 3,5 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ацетонитрил; ацетонитрил: 5%- 95% 7 мин; скорость потока: 1,2 мл/мин.

[2069] СФХ 100% э.и. Время удерживания 4,845 мин.

[2070] Условия разделения: хроматографическая колонка: «Колонка_2»; температура колонки: 35 °С; подвижная фаза: CO_2 -изопропанол (0,05% DEA); изопропанол: 5%-40%; скорость потока: 2,5 мл/мин.

[2071] Соединение 54В-2:

[2072] ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,45 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,19 (d, $J = 5,0$ Гц, 2H), 6,96 (dd, $J = 16,9, 10,6$ Гц, 0,75H), 6,85 – 6,73 (m, 0,25H), 6,67 – 6,50 (m, 2H), 6,07 (dd, $J = 16,9, 2,6$ Гц, 1H), 5,68 (dd, $J = 10,5, 2,4$ Гц, 1H), 4,94 (d, $J = 13,8$ Гц, 0,25H), 4,81 – 4,71 (m, 0,75H), 4,53 (d, $J = 14,0$ Гц, 0,75H), 4,41 – 4,35 (m, 0,25H), 4,34 – 4,21 (m, 1H), 4,17 – 4,05 (m, 1H), 3,97 – 3,82 (m, 1H), 3,72 – 3,57 (m, 1H), 3,04 (d, $J = 10,4$ Гц, 1H), 2,80 – 2,64 (m, 1H), 2,27 – 2,05 (m, 5H), 1,96 (d, $J = 9,6$ Гц, 6H), 1,46 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1,04 (d, $J = 6,7$ Гц, 3H), 0,99 – 0,83 (m, 6H).

[2073] МС (ИЭР) m/z ($M+H$) $^+ = 719,2$.

[2074] ВЭЖХ 98% чистота; время удерживания 5,587 мин.

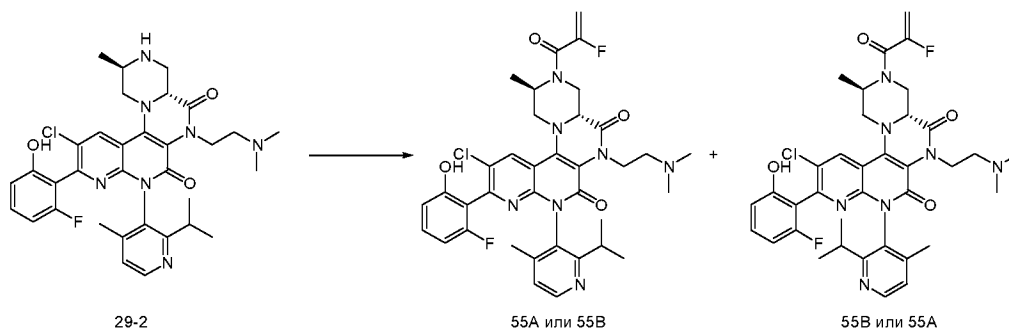
[2075] Условия разделения: хроматографическая колонка: Waters XBridge 4,6* 100 мм, 3,5 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ацетонитрил; ацетонитрил: 5%- 95% 7 мин; скорость потока: 1,2 мл/мин.

[2076] СФХ 100% э.и. Время удерживания 5,083 мин

[2077] Условия разделения: хроматографическая колонка: «Колонка_2»; температура колонки: 35 °С; подвижная фаза: CO_2 -изопропанол (0,05% DEA); изопропанол: 5%-40%; скорость потока: 2,5 мл/мин.

[2078] Вариант осуществления 55: Получение соединения 55

[2079] Стадия 1: Получение соединения 55



[2080] Соединение 29-2 (25,0 мг, 0,039 ммоль), 2-фторакриловую кислоту (3,5 мг, 0,039 ммоль), гексафторфосфат 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония (22,0 мг, 0,059 ммоль) и триэтиламин (7,9 мг, 0,078 ммоль) растворяли в дихлорметане (1,5 мл), и систему перемешивали при комнатной температуре (25 °С) в течение 2 часов. Вода (2 мл) добавляли для гашения реакции; затем смесь экстрагировали дихлорметаном (1,5 мл x 2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: Agilent 10 Prep-C18 250x21,2 мм; температура колонки: 25°C; подвижная фаза: вода (0,1% FA)-ацетонитрил; ацетонитрил: 20%-40% 12 мин, скорость потока 30 мл/мин), и затем очищали методом СФХ (условия разделения: хроматографическая колонка: «Колонка_3»; подвижная фаза: [CO₂-этанол (0,1% аммиака)]; этанол %: 20%-20%). После концентрирования соединение 55А и соединение 55В получали.

[2081] Соединение 55А:

[2082] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,09 (d, J = 12 Гц, 1H), 8,44 (d, J = 4 Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,34-7,16 (m, 2H), 6,77-6,59 (m, 2H), 5,49-5,24 (m, 2H), 4,79-4,58 (m, 2H), 4,43-4,16 (m, 2H), 4,07-3,96 (m, 2H), 3,26-3,11 (m, 2H), 2,39-2,19 (m, 2H), 2,12-1,91 (m, 10H), 1,72-1,50 (m, 3H), 1,18-0,81 (m, 6 H).

[2083] СФХ время удерживания 3,33 мин.

[2084] Условия разделения: хроматографическая колонка: «Колонка_2»; температура колонки: 35 °С; подвижная фаза: CO₂-этанол (0,05% DEA); этанол: 5%-40% 5 мин, 40% 2,5 мин, 5% 2,5 мин; скорость потока: 2,5 мл/мин.

[2085] Соединение 55В:

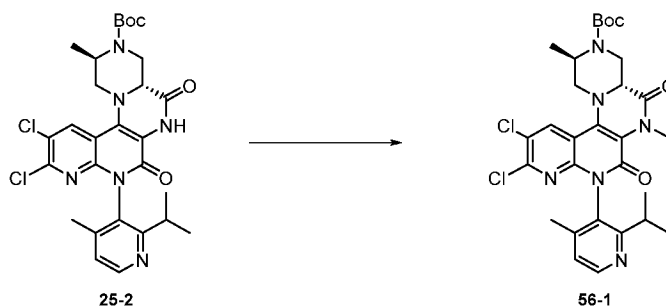
[2086] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,12 (d, J = 16 Гц, 1H), 8,45 (d, J = 4 Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,31-7,15 (m, 2H), 6,76-6,61 (m, 2H), 5,50-5,27 (m, 2H), 4,76-4,56 (m, 2H), 4,37-4,17 (m, 2H), 4,08-3,83 (m, 4H), 2,87-2,63 (m, 3H), 2,43-2,14 (m, 6H), 1,92-1,74 (m, 3H), 1,69-1,51 (m, 3H), 1,19-1,07 (m, 3H), 1,05-0,97 (m, 3 H).

[2087] СФХ время удерживания 3,81 мин.

[2088] Условия разделения: хроматографическая колонка: «Колонка_2»; температура колонки: 35 °С; подвижная фаза: CO₂-этанол (0,05% DEA); этанол: 5%-40% 5 мин, 40% 2,5 мин, 5% 2,5 мин; скорость потока: 2,5 мл/мин.

[2089] Вариант осуществления 56: Получение соединения 56

[2090] Стадия 1: Получение соединения 56-1

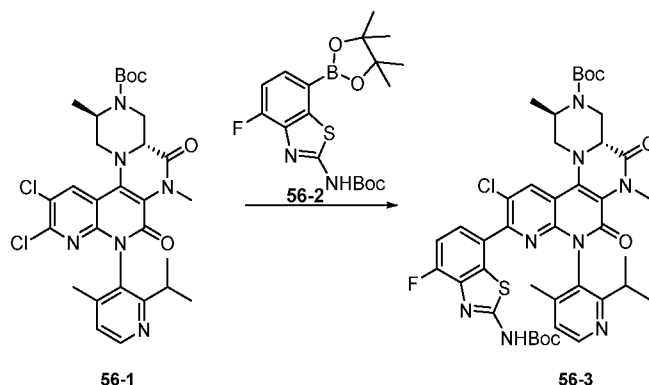


[2091] Соединение 25-2 (1,17 г, 2 ммоль) и карбонат калия (552 мг, 4 ммоль) растворяли в ацетоне (10 мл), и метилиодид (2,84 г, 20 ммоль) добавляли к нему при комнатной температуре (20°C). По завершении добавления в атмосфере азота, систему перемешивали при комнатной температуре 20 °С в течение 2 часов.

Систему концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[2092] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=601,0.

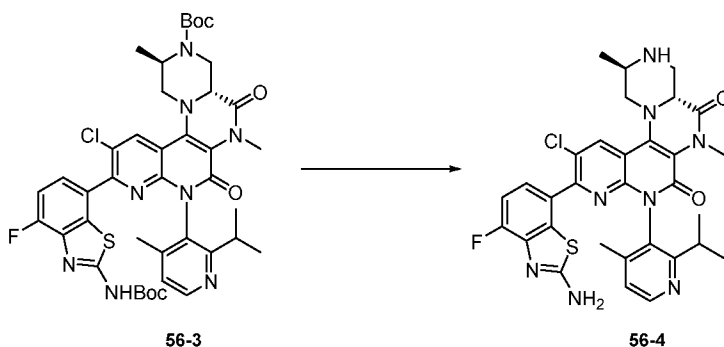
[2093] Стадия 2: Получение соединения 56-3



[2094] Соединение 56-1 (1,25 г, 2,08 ммоль), соединение 56-2 (1,22 г, 3,12 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладийдихлорид (304 мг, 0,416 ммоль), фосфат калия (880 мг, 4,16 ммоль) растворяли в смешанном растворителе тетрагидрофуран (25 мл) и вода (6 мл). В атмосфере азота, систему нагревали до 100 °С и перемешивали в течение 6 часов. Систему концентрировали, затем разделяли и экстрагировали этилацетатом (200 мл x 2) и водой (100 мл); органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петroleumный эфир (об./об.) = 0-70%) с получением соединения 56-3.

[2095] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=833,2.

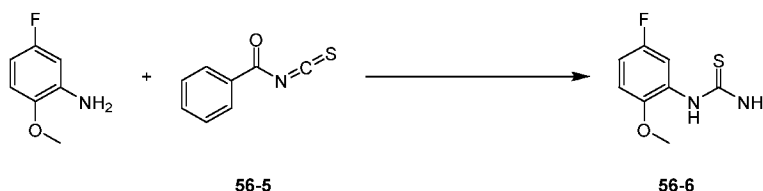
[2096] Стадия 3: Получение соединения 56-4



[2097] Соединение 56-3 (200 мг, 0,240 ммоль) растворяли в смешанном растворителе метанол (2,6 мл) и тетрагидрофуран (3 мл), и раствор хлороводорода в диоксане (3 мл) добавляли к нему при 0°С. Систему нагревали до комнатной температуры (25 °С) и перемешивали в течение 10 мин. Систему концентрировали с получением неочищенного продукта соединения 56-4, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[2098] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=633,2.

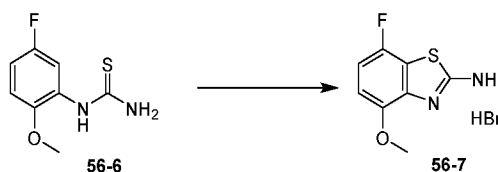
[2099] Стадия 4: Получение соединения 56-6



[2100] 2-Метокси-5-фторанилин (23,12 г, 141,70 ммоль, 19,11 мл) растворяли в тетрагидрофуране (200 мл) при 5 °С, и тетрагидрофурановый раствор (20 мл) соединения 56-5 (20 г, 141,70 ммоль) добавляли к нему, затем систему нагревали до комнатной температуры (25 °С) и реакцию проводили в течение 20 мин. Водный раствор гидроксида натрия (2 М, 85,02 мл) добавляли к системе, и систему нагревали до 80 °С и реакцию проводили в течение 3 часов. Воду (200 мл) и трет-бутил метиловый эфир (500 мл) добавляли к системе, и pH доводили до 5 1н соляной кислотой, и систему разделяли и экстрагировали; и органические фазы объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. При 0 °С, неочищенный продукт суспендировали в петролейный эфир (100 мл) и фильтровали, осадок на фильтре промывали петролейным эфиром (2 x 10 мл) и сушили с получением соединения 56-6, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[2101] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ = 9,16 (s, 1H), 8,16 (br d, *J*=10,8 Гц, 1H), 8,01 - 7,37 (br, 2H), 7,03 (dd, *J*=5,3, 9,0 Гц, 1H), 6,91 (dt, *J*=3,0, 8,5 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H).

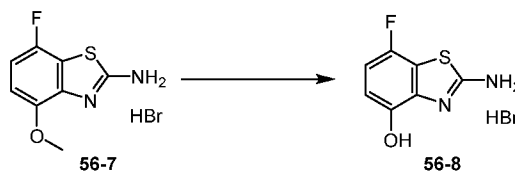
[2102] Стадия 5: Получение соединения 56-7



[2103] Соединение 56-6 (26 г, 12,85 ммоль) растворяли в хлороформе (500 мл) при 0-5 °С, и жидкий бром (21,17 г, 132,45 ммоль, 6,83 мл) добавляли к нему, реакцию проводили при 0 °С в течение 30 мин, и затем нагревали до 70 °С и реакцию проводили в течение 2 часов. Систему охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, осадок на фильтре промывали хлороформом (3 x 10 мл), и затем сушили с получением соединения 56-7.

[2104] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ = 8,42 (br s, 1H), 7,06 - 6,87 (m, 2H), 3,87 (s, 3H).

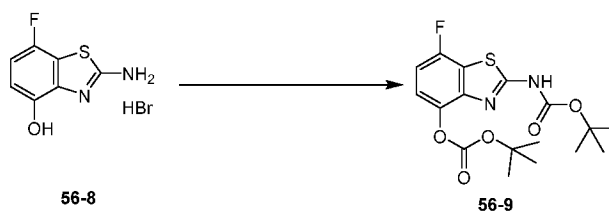
[2105] Стадия 6: Получение соединения 56-8



[2106] Соединение 56-7 (36 г, 128,97 ммоль, HBr соль) растворяли в дихлорметане (500 мл) при 0-10 °С, и трибромид бора (96,93 г, 386,92 ммоль, 37,28 мл) добавляли к нему капельно. По завершении капельного добавления систему нагревали до комнатной температуры (20 °С) и реакцию проводили в течение 20 часов. Систему охлаждали до 0 °С и реакцию гасили добавлением к нему метанола (10 мл) капельно; систему фильтровали и осадок на фильтре промывали дихлорметаном (10 мл x 2), и сушили с получением соединения 56-8.

[2107] ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta = 9,13 - 8,32$ (br s, 4H), 6,89 (t, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,74 (dd, $J=4,4, 8,8$ Гц, 1H)

[2108] Стадия 7: Получение соединения 56-9



[2109] Соединение 56-8 (15 г, 52,76 ммоль) растворяли в диоксане (150 мл) при 10-15°C, ди-трет-бутилдикарбонат (26,48 г, 121,35 ммоль, 27,88 мл), 4-диметиламинопиридин (322,28 мг, 2,64 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (14,32 г, 110,80 ммоль, 19,30 мл) добавляли к нему. По завершении добавления систему нагревали до комнатной температуры (20 °С) и реакцию проводили в течение 20 часов. Систему концентрировали, добавляли воду (200 мл), и экстрагировали этилацетатом (3 x 100); органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-30%) с получением соединения 56-9.

[2110] МС (ИЭР) m/z ($M+1$) $^+ = 685,0$

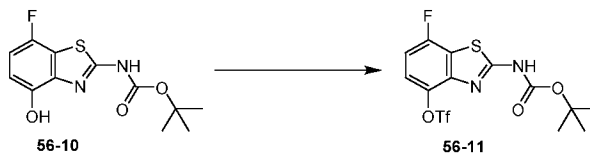
[2111] Стадия 8: Получение соединения 56-10



[2112] Соединение 56-9 (20 г, 52,03 ммоль) растворяли в метаноле (15 мл), и метоксид натрия (4,22 г, 78,04 ммоль) добавляли к нему при 10-15°C. По завершении добавления систему нагревали до комнатной температуры (20 °С) и реакцию проводили в течение 20 часов. Систему концентрировали, добавляли воду (200 мл), и экстрагировали этилацетатом (3 x 100); органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-30%) с получением соединения 56-10.

[2113] ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) $\delta = 6,98 - 6,72$ (m, 2H), 1,55 (s, 9H).

[2114] Стадия 8: Получение соединения 56-11

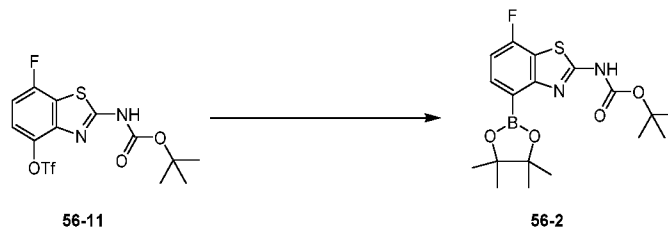


[2115] Соединение 56-10 (14 г, 49,24 ммоль) растворяли в пиридине (200 мл), и трифторметансульфоновый ангидрид (16,67 г, 59,09 ммоль, 9,75 мл) добавляли к нему при 10°C. По завершении добавления систему нагревали до комнатной температуры (20 °С) и реакцию проводили в течение 2 часов. Воду (200 мл) и 10% лимонную кислоту (100 мл) добавляли к системе, смесь экстрагировали дихлорметаном (3 x 100 мл); и органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт

очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0-15%) с получением соединения 56-11.

[2116] ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ = 8,99 (br s, 1H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 6,98 (t, $J=8,6$ Гц, 1H), 1,54 (s, 9H)

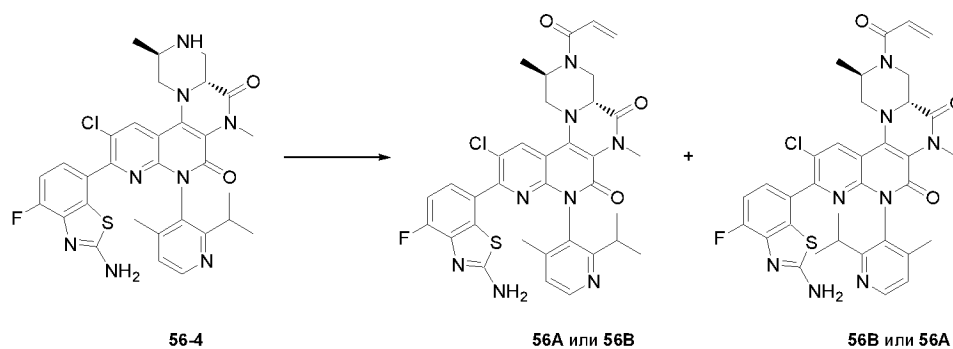
[2117] Стадия 9: Получение соединения 56-2



[2118] Соединение 56-11 (18 г, 43,23 ммоль), бис(пинаколато)дибор (65,87 г, 259,39 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (5,00 г, 4,32 ммоль), и ацетат калия (12,73 г, 129,69 ммоль) растворяли в диоксане (200 мл). В атмосфере азота, систему нагревали до 100 °С и перемешивали в течение 20 часов. Систему концентрировали, и остаток разделяли и экстрагировали этилацетатом (200 мл x 3) и водой (100 мл); и органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали; ацетон (500 мл), воду (500 мл), ацетат аммония (105 г) и периодат натрия (250 г) добавляли к нему, реакцию проводили при комнатной температуре (20 °С) в течение 16 часов. К системе добавляли этилацетат (500 мл), фильтровали, фильтрат разделяли и экстрагировали; органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт суспендировали в петролейном эфире (100 мл) и фильтровали с получением соединения 56-2.

[2119] ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ = 7,78-7,74 (m, 1H), 7,17 - 7,11 (m, 1H), 1,51 (s, 9H), 1,32 (s, 12H).

[2120] Стадия 10: Получение соединения 56



[2121] Соединение 56-4 (150 мг, 0,237 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (2 мл), акриловую кислоту (25,6 мг, 0,356 ммоль), гексафторфосфат 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония (135 мг, 0,356 ммоль), *N,N*-диизопропил этиламин (61 мг, 0,474 ммоль) добавляли к нему, реакцию проводили при комнатной температуре (25 °С) в течение 2 часов. Систему концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: хроматографическая колонка Welch Xtimate[®] C18 21,2×250 мМ, 10 мкм; подвижная фаза: вода (10 мМ/л бикарбонат аммония)-ацетонитрил; ацетонитрил 50%-70% 12 мин; скорость потока 30 мл/мин) и затем очищали методом СФХ («Колонка_3»;

подвижная фаза: [CO₂- этанол (0,1% аммиака)]; этанол %: 40%; скорость потока: 80 мл/мин; температура колонки: 38 °С). После концентрирования соединение 56А и соединение 56В получали.

[2122] Соединение 56А

[2123] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,44-8,43 (m, 1H), 8,19-8,17 (m, 1H), 7,90-7,84 (s, 2H), 7,24-7,23 (m, 1H), 7,07-6,82(m, 3H), 6,19-6,12 (m, 1H), 5,78-5,72 (m, 1H), 4,85-4,79 (m, 1H), 4,64-4,59 (m, 1H), 4,60-3,59(m, 1H),3,78-3,73(m, 1H), 3,31-3,20 (m, 4H), 2,86-2,68 (m, 1H),2,33 (s, 1H), 1,99 (s, 3H),1,54-1,54 (m,3H),1,05-1,03 (m, 6H).

[2124] МС (ИЭР) *m/z* (M+H)⁺=687,2.

[2125] Время удерживания ВЭЖХ 5,619 мин.

[2126] Условия разделения: хроматографическая колонка: Waters XBridge 4,6* 100 мм, 3,5 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: вода (10 мМ раствор бикарбоната аммония)-ацетонитрил; ацетонитрил: 5%- 95% 7 мин; скорость потока: 1,2 мл/мин.

[2127] СФХ время удерживания 2,324 мин.

[2128] Условия разделения: хроматографическая колонка: «Колонка_2»; подвижная фаза: [CO₂-изопропанол (0,05% DEA)]; изопропанол %:5%-40% 5 мин; скорость потока: 2,5 мл/мин; температура колонки: 35 °С.

[2129] Соединение 56В

[2130] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,44-8,43 (m, 1H), 8,18-8,16 (m, 1H), 7,87 (s, 2H), 7,24-7,22 (m, 1H, J = Гц), 7,06-6,94(m, 3H), 6,18-6,13 (m, 1H), 5,78-5,75 (m, 1H), 5,00-4,82 (m, 1H), 4,64-4,60 (m, 1H), 4,02-3,96(m, 1H),3,78-3,75(m, 1H), 3,40-3,31 (m, 4H), 2,89-2,86 (m, 1H),2,78-2,75 (m, 1H), 1,84 (s, 3H),1,57-1,52 (m,3H), 1,11-1,09 (m,3H) ,0,97(m, 3H).

[2131] МС (ИЭР) *m/z* (M+H)⁺=687,2.

[2132] Время удерживания ВЭЖХ 5,516 мин.

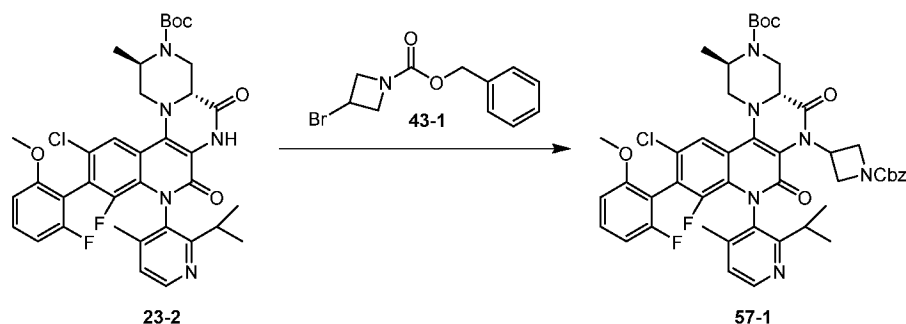
[2133] Условия разделения: хроматографическая колонка: Waters XBridge 4,6* 100 мм, 3,5 мкм; температура колонки: 40 °С; подвижная фаза: вода (10 мМ раствор бикарбоната аммония)-ацетонитрил; ацетонитрил: 5%- 95% 7 мин; скорость потока: 1,2 мл/мин.

[2134] СФХ время удерживания 3,063 мин.

[2135] Условия разделения: хроматографическая колонка: «Колонка_2»; подвижная фаза: [CO₂-изопропанол (0,05% DEA)]; изопропанол %:5%-40% 5 мин; скорость потока: 2,5 мл/мин; температура колонки: 35 °С.

[2136] Вариант осуществления 57: Получение соединения 57

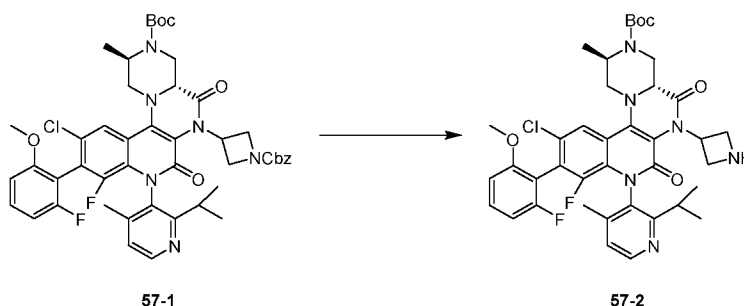
[2137] Стадия 1: Получение соединения 57-1



[2138] Соединение 23-2 (400 мг, 576,23 мкмоль) и карбонат цезия (318,56 мг, 2,30 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (2 мл), и соединение 43-1 (466,96 мг, 1,73 ммоль) и йодид калия (95,65 мг, 576,23 мкмоль) добавляли к нему при комнатной температуре (25°C). По завершении добавления в атмосфере азота, систему нагревали до 100 °C и перемешивали в течение 16 часов. Систему концентрировали, затем разделяли и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 2) и водой (10 мл); органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 1/7) с получением соединения 57-1.

[2139] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ = 883,4.

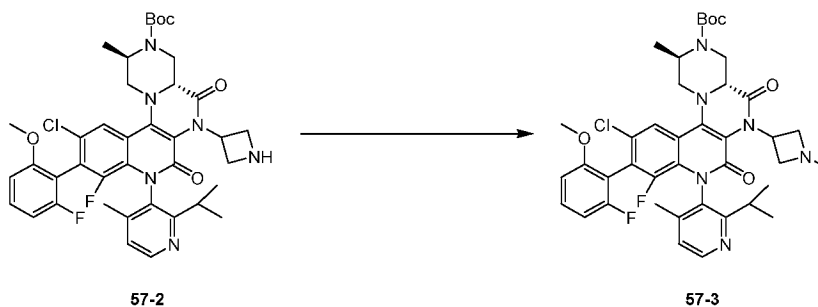
[2140] Стадия 2: Получение соединения 57-2



[2141] Соединение 57-1 (150 мг, 169,80 мкмоль) растворяли в дихлорметане (6 мл), и в атмосфере водорода, палладий хлорид (105,39 мг, 594,31 мкмоль) и триэтиламин (429,56 мг, 4,25 ммоль, 590,87 мкл) добавляли к нему. В атмосфере водорода, реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 5 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 1/7) с получением соединения 57-2.

[2142] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ = 749,4.

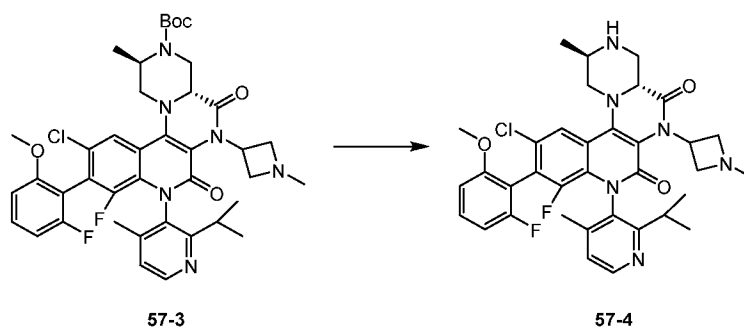
[2143] Стадия 3: Получение соединения 57-3



[2144] Соединение 57-2 (120 мг, 160,16 мкмоль) и ацетат натрия (137 мг, 1,67 ммоль) растворяли в метаноле (4 мл), водный раствор формальдегида (872,00 мг, 10,74 ммоль, 0,8 мл, 37% чистота) добавляли к нему, и реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 0,5 часов. Тетрагидрофурановый раствор (2 мл) цианоборгидрида натрия (110 мг, 1,75 ммоль) добавляли к нему, и реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 4 часов. Систему разбавляли этилацетатом (40 мл), промывали насыщенным солевым раствором (20 мл); и органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 1/10) с получением соединения 57-3.

[2145] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=763,4.

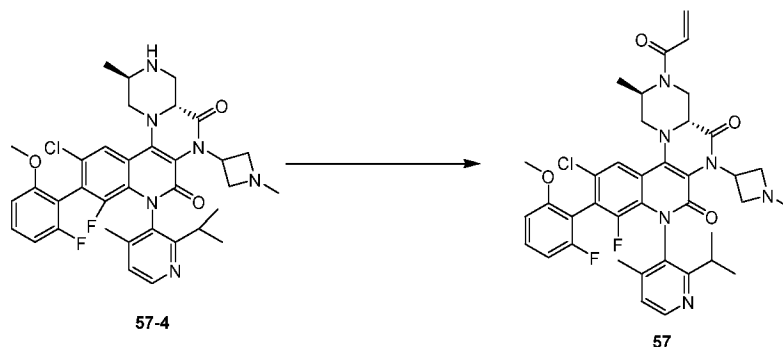
[2146] Стадия 4: Получение соединения 57-4



[2147] Соединение 57-3 (80 мг, 104,81 мкмоль) растворяли в дихлорметане (5 мл), трифторуксусную кислоту (1,54 г, 13,51 ммоль, 1 мл) добавляли к нему, по завершении добавления систему перемешивали при комнатной температуре (25 °С) в течение 2 часов. Систему концентрировали, остаток растворяли в дихлорметане (30 мл), промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл); органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением соединения 57-4, которое использовали непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

[2148] МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=663,0.

[2149] Стадия 5: Получение соединения 57



[2150] Соединение 57-4 (50 мг, 75,40 мкмоль) растворяли в дихлорметане (2 мл) при -40 °С, и триэтиламин (72,70 мг, 718,46 мкмоль, 0,1 мл) и акрилоилхлорид (10,24 мг, 113,10 мкмоль, 9,23 мкл) добавляли к нему. По завершении добавления систему перемешивали при комнатной температуре -40 °С в течение 30 мин. Систему разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (10 мл x 2), органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: хроматографическая колонка: Phenomenex Gemini-NX 80*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM водный раствор бикарбоната аммония)-ацетонитрил]; ацетонитрил %: 48%-78% 9 мин) с получением соединения 57.

[2151] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,44 (br d, *J* = 4,4 Гц, 1H), 8,01 (br s, 1H), 7,48 - 7,35 (m, 1H), 7,25 (br dd, *J* = 4,9, 16,6 Гц, 1H), 7,07 (dd, *J* = 10,7, 16,8 Гц, 1H), 6,94 - 6,85 (m, 1H), 6,80 (br t, *J* = 8,5 Гц, 1H), 6,31 - 6,18 (m, 1H), 5,81 (dd, *J* = 1,7, 10,8 Гц, 1H), 4,98 (br s, 1H), 4,72 (br d, *J* = 13,5 Гц, 1H), 4,60 (br s, 2H), 4,16 - 4,02 (m, 1H), 3,99 - 3,80 (m, 2H), 3,78 - 3,63 (m, 4H), 3,43 - 3,35 (m, 1H), 3,27 - 3,09 (m, 2H), 3,06 - 2,97 (m, 1H), 2,34 - 2,19 (m, 3H), 2,09 - 1,84 (m, 3H), 1,77 - 1,60 (m, 3H), 1,26 - 0,97 (m, 6H). МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺=717,2.

[2152] Время удерживания ВЭЖХ 4,512 мин.

[2153] Условия разделения: хроматографическая колонка Xbridge C18, 5 мкм, 2,1*50 мм; температура колонки: 50°C; подвижная фаза: вода (0,2 мл/л аммиака)-ацетонитрил, ацетонитрил: 10%-80% 6 мин, 80% 2 мин; скорость потока: 0,8 мл/мин.

[2154] Экспериментальный вариант осуществления 1: ингибирование RAS-опосредованной трансдукции сигнала

[2155] [2155] Способность описанных в настоящем документе соединений ингибировать RAS-опосредованную трансдукцию сигнала оценивали и демонстрировали следующим образом. Клетки NCI-H358 (номер CRL-5807 по каталогу ATCC), экспрессирующие мутантный RAS(G12C), культивировали в среде RPMI, содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки и двойное антигело пенициллин/стрептомицин. По 40000 клеток на лунку распределяли в 96-луночном планшете (номер 3699 по каталогу Corning) и выдерживали клетки в течение ночи для прикрепления к дну планшета. Клетки обрабатывали соединением по настоящему изобретению или без него (диметилсульфоксид, DMSO), и конечная концентрация DMSO гарантированно составляла 0,5%. Через 2 часа обработки среду удаляли и добавляли 4% параформальдегид (номер E672002-0100 по каталогу Beyotime) и выдерживали в течение 20 минут. Клетки после фиксации промывали PBS (фосфатно-солевой буферный раствор) и инкубировали с предварительно охлажденным метанолом в течение 10 мин для пермеабиллизации клеточной мембраны. Добавляли блокирующий буферный раствор 1X (номер 37520 по каталогу Thermo) и инкубировали в течение 1 часа для блокирования связывания неспецифического антигела.

[2156] Уровень фосфорилированной регулируемой внеклеточными сигналами киназы (ERK) определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА). Фосфорилированное антигело ERK (номер 4370 по каталогу Cell Signal Technology) разбавляли в соотношении 1:400 блокирующим раствором 1X 0,05% Tween-20, затем смесь добавляли в 96-луночный планшет и инкубировали в течение ночи при температуре 4°C. Планшеты 5 раз промывали PBS, содержащим 0,05% Tween 20. Вторичное антигело, связанное с пероксидазой хрена (HRP) (номер 31460 по каталогу Thermo), разбавляли 1:10000 с 1X блокирующим раствором 0,05% Tween 20, смесь добавляли в 96-луночный планшет и инкубировали при комнатной температуре в течение 2 часов. Планшет промывали 5 раз PBS 0,05% Tween, добавляли тетраметилбензидин (TMB) (номер 4816 по каталогу Thermo) и инкубировали при температуре окружающей среды в течение 15 минут. Реакцию прекращали добавлением 1 моль/л H₂SO₄ и определяли значение оптической плотности (OD) при 450 нм с помощью микропланшетного анализатора EnVision (PerkinElmer).

[2157] Полное количество клеток на лунку определяли методом окрашивания Janus Green B. После определения уровня фосфорилированной ERK 96-луночный планшет промывали PBS до обесцвечивания и добавляли 0,1% Janus Green B (номер ab111622 по каталогу Abcam) для инкубации в течение 10 минут. После промывания 96-луночного планшета бидистиллированной водой добавляли 0,1 моль/л HCl, затем смесь встряхивали и инкубировали в течение 10 минут. Значение оптической плотности (OD) при 595 нм с помощью микропланшетного анализатора EnVision (PerkinElmer).

[2158] Сигнал pERK (Thr202/Tyr204) нормировали по величине сигнала Janus Green B и вычисляли процентное ингибирование после применения лекарственного лечения относительно эталона DMSO. Процентные значения были вычислены по четырехпараметрической кривой доза-реакция и сгенерированным значения IC₅₀. Экспериментальные результаты представлены в таблице 1.

[2159] Таблица 1

Номер соединения	p-ERK IC ₅₀ (NCI H358, мкМ)
------------------	--

ARS-1620	0,325
Соединение 1A	0,173
Соединение 1B	8,511
Соединение 2A	0,066
Соединение 2B	8,511
Соединение 3A	0,474
Соединение 3B	0,008
Соединение 3A-1	3,014
Соединение 3A-2	5,240
Соединение 3B-1	0,026
Соединение 3B-2	0,006
Соединение 4A	0,159
Соединение 5A	0,061
Соединение 5B	0,128
Соединение 6A	0,065
Соединение 6B	0,691
Соединение 7B	0,098
Соединение 8:	0,024
Соединение 9:	1,96
Соединение 10A	0,063
Соединение 11A	1,117
Соединение 12A	0,604
Соединение 13A	0,040
Соединение 13B	5,671
Соединение 16A	0,017
Соединение 16A-1	0,011
Соединение 16A-2	0,084
Соединение 16B	1,252
Соединение 16B-1	0,648
Соединение 17:	0,275
Соединение 18A	0,005
Соединение 18A-1	0,004
Соединение 18A-2	0,013
Соединение 18B	0,151
Соединение 18B-1	0,036
Соединение 18B-2	0,102
Соединение 19A	0,008
Соединение 19B	0,936
Соединение 20A	0,004
Соединение 20B	0,264
Соединение 21A	0,013

Соединение 21A-1	0,104
Соединение 21A-2	0,015
Соединение 21B	0,306
Соединение 21B-1	2,238
Соединение 22A	0,016
Соединение 22A-1	0,060
Соединение 22A-2	0,054
Соединение 22B	0,548
Соединение 22B-1	0,213
Соединение 23A-1	0,111
Соединение 23A-2	0,003
Соединение 23B-1	0,150
Соединение 23B-2	0,749
Соединение 24A	3,817
Соединение 24B	0,075
Соединение 24C	0,012
Соединение 24D	0,246
Соединение 25A	0,014
Соединение 25B	0,245
Соединение 26A	0,203
Соединение 26B	0,019
Соединение 26C	0,002
Соединение 26D	0,068
Соединение 27A	0,087
Соединение 27C	0,004
Соединение 27D	0,124
Соединение 28A	0,006
Соединение 28C	6,909
Соединение 29A	0,124
Соединение 29B	0,009
Соединение 30A	0,170
Соединение 30B	0,017
Соединение 31A	2,156
Соединение 31B	0,062
Соединение 32A	0,274
Соединение 32B	0,010
Соединение 32C	0,151
Соединение 32D	1,362
Соединение 33A-1	0,717
Соединение 33A-2	0,023
Соединение 33B-2	0,333

Соединение 34A	0,503
Соединение 35A	0,068
Соединение 35A-1	0,313
Соединение 35A-2	0,052
Соединение 36A-1	0,016
Соединение 36A-2	0,240
Соединение 37A	0,070
Соединение 38B	0,064
Соединение 38A-1	0,242
Соединение 38A-2	0,035
Соединение 38B-1	1,127
Соединение 39A	0,798
Соединение 39A-1	1,641
Соединение 39A-2	0,789
Соединение 40A	0,052
Соединение 40A-1	0,042
Соединение 40A-2	0,142
Соединение 41A	0,942
Соединение 42A	0,009
Соединение 42B	0,182
Соединение 43	1,921
Соединение 44A	0,580
Соединение 45A	1,539
Соединение 46A	2,047
Соединение 46B	0,037
Соединение 47A	1,565
Соединение 47B	0,150
Соединение 48A-1	0,294
Соединение 48B-1	0,662
Соединение 48B-2	0,024
Соединение 49A	0,004
Соединение 49A-1	0,005
Соединение 49A-2	0,249
Соединение 49B	1,164
Соединение 50	0,041
Соединение 50B	0,121
Соединение 50C	0,630
Соединение 50D	0,014
Соединение 51A	1,277
Соединение 53A-1	0,003
Соединение 53A-2	0,011

Соединение 54А-1	0,641
Соединение 54А-2	0,844
Соединение 54В-1	0,012
Соединение 54В-2	0,004
Соединение 56А	0,183
Соединение 56В	0,011

[2160] Соединения согласно настоящему изобретению проявляют превосходную способность ингибирования RAS-опосредованной трансдукции сигнала.

[2161] Экспериментальный вариант осуществления 2: эксперимент по способности ингибирования роста линий опухолевых клеток, экспрессирующих KRAS-G12C

[2162] Способность соединений согласно настоящему изобретению ингибировать рост клеток, экспрессирующих KRAS-G12C, оценивали посредством измерения жизнеспособности клеток и вычисления значений GI₅₀.

[2163] Опухолевые клетки линии NCI-H358 (номер CRL-5807 по каталогу ATCC), экспрессирующие KRAS-G12C, культивировали в среде RPMI (среда онкологического института имени Розуэлла Парка) с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки и пенициллина/стрептомицина, а опухолевые клетки линии MIA PaCa2 (номер CRL-1420 по каталогу ATCC), экспрессирующие KRAS-G12C, культивировали в среде DMEM (минимальная эссенциальная среда Игла, модифицированная по способу Дульбекко) с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки, 2,5% лошадиной сыворотки и пенициллина/стрептомицина.

[2164] Клетки NCI-H358 и MIA-Paca2 инокулировали в 384-луночный планшет с черным прозрачным дном (номер 6007460 по каталогу PerkinElmer) с плотностью клеток 1000 и 800 соответственно, и клетки оставляли прикрепляться к стенке в течение ночи (8-12 часов). После прилипания клеток к стенке к экспериментальной группе добавляли соединение по настоящему изобретению, разбавленное в 5 раз по сравнению с концентрацией рабочего раствора (конечная концентрация, содержащая 0,1% диметилсульфоксида, т.е. DMSO); к контрольной группе добавляли то же разведение, что и к экспериментальной группе (конечная концентрация, содержащая 0,1% DMSO). Через 72 часа реагент Cell Titer Glo (номер G7572 по каталогу Promega) использовали для определения содержания АТФ в соответствии с инструкцией по методу определения степени пролиферации клеток. Вкратце, были осуществлены следующие технологические стадии: планшет с ячейками вынимали и выдерживали при нормальной температуре для достижения равновесия в течение 30 минут; добавляли реагент Cell Titer Glo в том же объеме, что и культура; планшет с культурой помещали на шейкер для встряхивания и взбалтывания в течение 2 минут; планшет с культурой выдерживали при комнатной температуре в течение 10 минут; затем значение светового сигнала считывали с помощью микропланшетного анализатора EnVision (PerkinElmer).

[2165] Данные по всем экспериментальным группам использовали для расчета соответствующего процентного ингибирования с использованием группы DMSO, а GI₅₀ вычисляли с применением программного обеспечения для обработки данных GraphPad в целях анализа степени ингибирования под действием 9 концентраций доз соединений, разбавленных с коэффициентом кратности 1/3. Экспериментальные результаты представлены в таблице 2.

[2166] Таблица 2

Номер соединения	GI ₅₀ (NCI-H358, мкМ)	GI ₅₀ (MIA-Paca2, мкМ)
ARS-1620	0,51	1,21

Соединение 2А	0,143	1,024
Соединение 3В	0,008	0,039
Соединение 3В-1	0,027	0,166
Соединение 3В-2	0,005	0,031
Соединение 4А	0,523	2,405
Соединение 5А	0,089	0,252
Соединение 5В	0,210	3,132
Соединение 6А	0,041	0,230
Соединение 7В	0,148	0,328
Соединение 8:	0,022	0,037
Соединение 10А	0,184	0,496
Соединение 13А	0,059	0,265
Соединение 16А	0,020	0,211
Соединение 16А-1	0,012	0,055
Соединение 16А-2	0,074	0,146
Соединение 18А	0,006	0,013
Соединение 18А-1	0,002	0,010
Соединение 18А-2	0,012	0,024
Соединение 18В	0,138	0,468
Соединение 18В-1	0,021	0,066
Соединение 18В-2	0,149	0,172
Соединение 19А	0,008	0,014
Соединение 20А	0,004	0,010
Соединение 20В	0,413	1,595
Соединение 21А-1	0,091	0,156
Соединение 21А-2	0,010	0,034
Соединение 22А	0,010	0,024
Соединение 22А-1	0,028	0,085
Соединение 22А-2	0,042	0,119
Соединение 23А-1	0,104	0,281
Соединение 23А-2	0,003	0,014
Соединение 24В	0,068	0,112
Соединение 24С	0,011	0,023
Соединение 24D	0,232	0,407
Соединение 25А	0,010	0,029
Соединение 26А	0,152	0,724
Соединение 26В	0,022	0,028
Соединение 26С	0,002	0,001
Соединение 26D	0,082	0,079
Соединение 27А	0,147	0,152
Соединение 27С	0,005	0,003

Соединение 27D	0,085	0,117
Соединение 28A	0,007	0,009
Соединение 29A	0,044	0,067
Соединение 29B	0,007	0,004
Соединение 30A	0,208	0,231
Соединение 30B	0,012	0,013
Соединение 31B	0,090	0,299
Соединение 32A	0,442	0,604
Соединение 32B	0,022	0,021
Соединение 32C	0,258	1,523
Соединение 33A-2	0,018	0,062
Соединение 35A	0,053	2,141
Соединение 35A-1	0,163	2,599
Соединение 35A-2	0,046	0,511
Соединение 36A-1	0,032	0,235
Соединение 37A	0,066	0,392
Соединение 38B	0,077	0,535
Соединение 38A-2	0,063	0,201
Соединение 39A-2	0,512	1,649
Соединение 40A	0,062	0,056
Соединение 40A-1	0,043	0,221
Соединение 40A-2	0,112	0,483
Соединение 41A	0,530	2,235
Соединение 42A	0,009	0,228
Соединение 42B	0,214	0,510
Соединение 44A	0,424	1,566
Соединение 46B	0,049	0,168
Соединение 47B	0,106	0,332
Соединение 48B-2	0,015	0,020
Соединение 49A	0,004	0,009
Соединение 49A-1	0,003	0,007
Соединение 50:	0,062	0,094
Соединение 50B	0,093	0,112
Соединение 50D	0,011	0,073
Соединение 53A-1	0,002	0,004
Соединение 53A-2	0,007	0,010
Соединение 54B-1	0,007	0,006
Соединение 54B-2	0,002	0,003
Соединение 56A	0,223	0,448
Соединение 56B	0,012	0,025

[2168] Согласно этому экспериментальному варианту осуществления были осуществлены фармакокинетические исследования на мышах посредством внутривенной инъекции и перорального введения.

[2169] Методы и условия экспериментов. – Самцам мышей линии ICR (Институт онкологических исследований) вводили однократно 1 мг/кг (внутривенная инъекция, растворитель 5% DMSO + 15% Solutol + 80% физиологический раствор) и 5 мг/кг (внутрижелудочное введение, растворитель 1% Tween80/2% НРМС/97% вода) исследуемого соединения, соответственно; через 5 минут, 15 минут, 30 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 8 часов, 24 часа после введения кровь брали из глазничной вены, и при этом объем каждого образца составлял приблизительно 0,20 мл, образцы подвергали антикоагуляции с применением натриевой соли гепарина, помещали на лед после сбора и центрифугировали в течение 1 часа в целях отделения плазмы для измерения. Концентрацию лекарственного вещества в плазме определяли методом жидкостной хроматографии и tandemной масс-спектрометрии (ЖХ/МС/МС) для вычисления фармакокинетических параметров. Результаты представлены в таблицах 17 и 18.

[2170] Таблица 17. Фармакокинетика внутривенного введения (1 мг/кг)

Соединение	$T_{1/2}$ (ч)	AUCinf (нг·ч/мл)	V_z (мл/кг)	Cl (мл/мин/кг)
AMG 510	0,26	176,19	2159,04	94,59
Соединение 3В-2	5,99	2333,44	3706,60	7,14
Соединение 29В	1,43	368,33	5615,42	45,25
Соединение 27С	1,76	519,01	4893,44	32,11

[2171] Таблица 18. Фармакокинетика внутрижелудочного введения (5 мг/кг)

Соединение	$T_{1/2}$ (ч)	C_{max} (нг/мл)	AUCinf (нг·ч/мл)	F (%)
AMG 510	0,57	177,00	155,14	17,61
Соединение 3В-2	3,96	746,67	1984,18	17,01
Соединение 29В	1,06	108,72	421,20	22,87
Соединение 27С	1,78	133,67	526,88	20,30

[2172] Вывод: можно видеть, что соединение согласно настоящему изобретению имеет хорошую фармакокинетическую абсорбцию в случае мышей и обладает фармакокинетическими преимуществами.

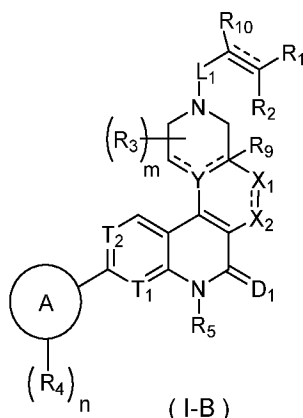
[2173] Экспериментальный вариант осуществления 4: эксперименты по ксенотрансплантации

[2174] Самок бестимусных голых мышей Nu/Nu (n = 7-10) помещали в клетки по пять животных и давали свободный доступ к водопроводной воде и товарному корму для крыс (Harlan Teklad 22/5 Rodent Feed-8640). Были проведены эксперименты с ксенотрансплантатом клеточной линии, чтобы вызвать у мышей рост опухоли NCI-H358. Как только размер опухоли достигал 300 мм³, животных случайным образом разделяли и перорально вводили им контрольный растворитель (1% Tween 80 + 1% НРМС (гидроксипропилметилцеллюлоза) или соединение (дозы составляли 10 мг/кг/сутки, 30 мг/кг/сутки и 100 мг/кг/сутки, соответственно). Объем опухоли вычисляли по уравнению $0,5 \times \text{длина} \times \text{ширина} \times \text{ширина}$. По окончании эксперимента животных забивали, опухоли собирали, взвешивали и сохраняли для дополнительного анализа.

[2175] При этом результаты изменения массы тела мышей после введения соединения 29В представлены на фиг. 1, и результаты изменения объема опухоли представлены на фиг. 2.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное формулой (I-B), его оптический изомер и его фармацевтически приемлемая соль,



при этом

R_1, R_2 независимо выбраны из H, галогена и C_{1-6} -алкила, причем C_{1-6} -алкил необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2 или 3 R;

R_3 выбран из H, галогена, OH, NH_2 , CN, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -гетероалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, C_{3-6} -циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкил-О- и C_{3-6} -циклоалкил-О-, причем C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -гетероалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил, C_{3-6} -циклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил-О- или C_{3-6} -циклоалкил-О- необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2 или 3 R;

R_4 независимо выбран из H, галогена, OH, NH_2 , CN, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -гетероалкила, C_{3-6} -циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, бензо-5-6-членного гетероциклоалкила и конденсированного с 5-6-членным гетероарилем 5-6-членного гетероциклоалкила, причем C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -гетероалкил, C_{3-6} -циклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил, бензо-5-6-членный гетероциклоалкил или конденсированный с 5-6-членным гетероарилем 5-6-членный гетероциклоалкил необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2 или 3 R;

R_5 выбран из H, C_{1-6} -алкила, C_{3-6} -циклоалкила, 5-6-членного гетероциклоалкил- C_{1-3} -алкил-, 3-8-членного гетероциклоалкила, фенила, нафтила, 5-10-членного гетероарила, бензо-5-6-членного гетероциклоалкила и конденсированного с 5-6-членным гетероарилем 5-6-членного гетероциклоалкила, причем C_{1-6} -алкил, C_{3-6} -циклоалкил, 5-6-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} -алкил-, 3-8-членный гетероциклоалкил, фенил, нафтил, 5-10-членный гетероарил, бензо-5-6-членный гетероциклоалкил или конденсированный с 5-6-членным гетероарилем 5-6-членный гетероциклоалкил необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2 или 3 R;

L_1 выбран из $-C(=O)-$, $-S(=O)-$ и $-S(=O)_2-$;

R_6 выбран из H, CN, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -алкил- $S(=O)_2-$, 3-6-членного гетероциклоалкила, $-C_{1-6}$ -алкил-3-6-членного гетероциклоалкила и C_{3-6} -циклоалкил- $C(=O)-$, причем C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкил- $S(=O)_2-$, 3-6-членный гетероциклоалкил, $-C_{1-6}$ -алкил-3-6-членный гетероциклоалкил или C_{3-6} -циклоалкил- $C(=O)-$ необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2 или 3 R;

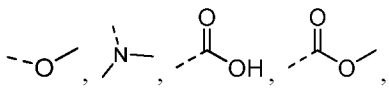
R_7 независимо выбран из H, галогена, OH, NH_2 , CN, $-C(=O)-OH$, C_{1-6} -алкил- $O-C(=O)-$, $-C(=O)-NH_2$, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -гетероалкила и $-C_{1-6}$ -алкил-3-6-членного гетероциклоалкила, причем C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -гетероалкил, C_{1-6} -алкил- $O-C(=O)-$ или $-C_{1-6}$ -алкил-3-6-членный гетероциклоалкил необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2 или 3 R;

T₁, T₂ независимо выбраны из N и -C(R₈)-;

R₈ выбран из H, галогена, OH, NH₂, CN, C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-гетероалкила, C₃₋₆-циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила, причем C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-гетероалкил, C₃₋₆-циклоалкил или 3-6-членный гетероциклоалкил необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2 или 3 R;

R₉ выбран из H, галогена, OH, NH₂, CN, C₁₋₆-алкила и C₁₋₆-гетероалкила, причем C₁₋₆-алкил или C₁₋₆-гетероалкил необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2 или 3 R;

R₁₀ выбран из H, галогена, CN, C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-алкокси и C₁₋₆-алкиламино, причем C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-алкокси или C₁₋₆-алкиламино необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2 или 3 R;

R независимо выбран из H, галогена, OH, NH₂, CN, , C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-гетероциклоалкила, C₃₋₆-циклоалкила, 5-6-членного гетероциклоалкила, C₃₋₆-циклоалкил-О- и 5-6-членный гетероциклоалкил-О-, причем C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-гетероциклоалкил, C₃₋₆-циклоалкил, 5-6-членный гетероциклоалкил, C₃₋₆-циклоалкил-О- или 5-6-членный гетероциклоалкил-О- необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2 или 3 R';

R' выбран из F, Cl, Br, I, OH, NH₂ и CH₃;






кольцо А независимо выбрано из C₆₋₁₀-арила, 5-10-членного гетероарила, бензо-5-6-членного гетероциклоалкила и конденсированного с 5-6-членным гетероарилом 5-6-членного гетероциклоалкила;




n выбрано из 0, 1, 2, 3 или 4;




m выбрано из 0, 1, 2, 3 или 4;




D₁ выбран из O;



Y выбран из N, CH или C;

 представляет собой  или , и когда  представляет собой , R₂, R₁₀ отсутствуют;

 представляет собой  или ;

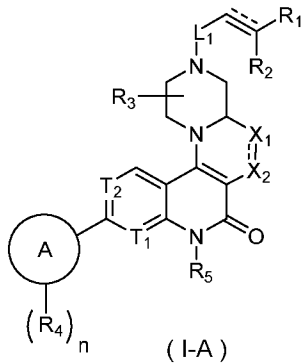
когда в ,  представляет собой , X₁, X₂ независимо выбраны из -N=, -C(R₇)= и -C(R₇)₂-C(R₇)=;

когда в ,  представляет собой , X₁, X₂ независимо выбраны из простой связи, -O-, -S-, S(=O), S(=O)₂, -N(R₆)-, -C(=O)-, -C(R₇)₂- и -C(R₇)₂-C(R₇)₂-;

и Y не может присоединяться к двум  одновременно, когда связь между Y и R₉ представляет собой , R₉ отсутствует;

вышеуказанный 3-6-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 5-6-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил или C₁₋₆-гетероциклоалкил содержит 1, 2, или 3 гетероатома или гетероатомные группы, независимо выбранные из -O-, -NH-, -S-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -S(=O)-, -S(=O)₂- и N.

2. Соединение, представленное формулой (I-A), его оптический изомер и его фармацевтически приемлемая соль,



при этом

R_1, R_2 независимо выбраны из H, галогена и C_{1-6} -алкила, причем C_{1-6} -алкил необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2 или 3 R;

R_3 выбран из H, галогена, OH, NH_2 , CN, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -гетероалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, C_{3-6} -циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкил-О- и C_{3-6} -циклоалкил-О-, причем C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -гетероалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил, C_{3-6} -циклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил-О- или C_{3-6} -циклоалкил-О- необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2 или 3 R;

R_4 независимо выбран из H, галогена, OH, NH_2 , CN, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -гетероалкила, C_{3-6} -циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, бензо-5-6-членного гетероциклоалкила и конденсированного с 5-6-членным гетероарилем 5-6-членного гетероциклоалкила, причем C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -гетероалкил, C_{3-6} -циклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил, бензо-5-6-членный гетероциклоалкил или конденсированный с 5-6-членным гетероарилем 5-6-членный гетероциклоалкил необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2 или 3 R;

R_5 выбран из H, C_{1-6} -алкила, C_{3-6} -циклоалкила, 5-6-членного гетероциклоалкил- C_{1-3} -алкил-, 3-8-членного гетероциклоалкила, фенила, нафтила, 5-10-членного гетероарила, бензо-5-6-членного гетероциклоалкила и конденсированного с 5-6-членным гетероарилем 5-6-членного гетероциклоалкила, причем C_{1-6} -алкил, C_{3-6} -циклоалкил, 5-6-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} -алкил-, 3-8-членный гетероциклоалкил, фенил, нафтил, 5-10-членный гетероарил, бензо-5-6-членный гетероциклоалкил или конденсированный с 5-6-членным гетероарилем 5-6-членный гетероциклоалкил необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2 или 3 R;





L_1 выбран из $-C(=O)-$, $-S(=O)-$ и $-S(=O)_2-$;

R_6 выбран из H, CN, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -алкил- $S(=O)_2-$, 3-6-членного гетероциклоалкила, $-C_{1-6}$ -алкил-3-6-членного гетероциклоалкила и C_{3-6} -циклоалкил- $C(=O)-$, причем C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкил- $S(=O)_2-$, 3-6-членный гетероциклоалкил, $-C_{1-6}$ -алкил-3-6-членный гетероциклоалкил или C_{3-6} -циклоалкил- $C(=O)-$ необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2 или 3 R;

R_7 независимо выбран из H, галогена, OH, NH_2 , CN, $-C(=O)OH$, C_{1-6} -алкил- $O-C(=O)-$, $-C(=O)-NH_2$, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -гетероалкила и $-C_{1-6}$ -алкил-3-6-членного гетероциклоалкила, причем C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -гетероалкил, C_{1-6} -алкил- $O-C(=O)-$ или $-C_{1-6}$ -алкил-3-6-членный гетероциклоалкил необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2 или 3 R;

T_1, T_2 независимо выбраны из N и $-C(R_8)-$;






R_8 выбран из H, галогена, OH, NH_2 , CN, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -гетероалкила, C_{3-6} -циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила, причем C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -гетероалкил, C_{3-6} -циклоалкил или 3-6-членный гетероциклоалкил необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2 или 3 R;




R независимо выбран из H, галогена, OH, NH₂, CN, , , , , C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-гетероциклоалкила, C₃₋₆-циклоалкила, 5-6-членного гетероциклоалкила, C₃₋₆-циклоалкил-О- и 5-6-членный гетероциклоалкил-О-, причем C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-гетероциклоалкил, C₃₋₆-циклоалкил, 5-6-членный гетероциклоалкил, C₃₋₆-циклоалкил-О- или 5-6-членный гетероциклоалкил-О- обязательно содержит в качестве заместителей 1, 2 или 3 R';




R' выбран из F, Cl, Br, I, OH, NH₂ и CH₃;




кольцо А независимо выбрано из C₆₋₁₀-арила, 5-10-членного гетероарила, бензо-5-6-членного гетероциклоалкила и конденсированного с 5-6-членным гетероарилем 5-6-членного гетероциклоалкила;

n выбрано из 0, 1, 2, 3 или 4;

 представляет собой  или , и когда  представляет собой , R₂ отсутствует;

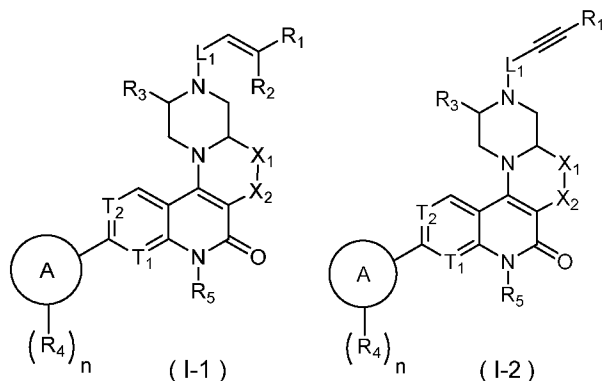
 представляет собой  или ;

когда в ,  представляет собой , X₁, X₂ независимо выбраны из -N=, -C(R₇)= и -C(R₇)₂-C(R₇)=;

когда в ,  представляет собой , X₁, X₂ независимо выбраны из простой связи, -O-, -S-, S(=O), S(=O)₂, -N(R₆)-, -C(=O)-, -C(R₇)₂- и -C(R₇)₂-C(R₇)₂-;

вышеуказанный 3-6-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 5-6-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил или C₁₋₆-гетероциклоалкил содержит 1, 2, или 3 гетероатомов или гетероатомные группы, независимо выбранные из -O-, -NH-, -S-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -S(=O)-, -S(=O)₂- и N.

3. Соединение, его оптический изомер и его фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или 2, выбранные из







при этом

X₁, X₂ независимо выбраны из простой связи, -O-, -S-, S(=O), S(=O)₂, -N(R₆)-, -C(=O)-, -C(R₇)₂- и -C(R₇)₂-C(R₇)₂-;

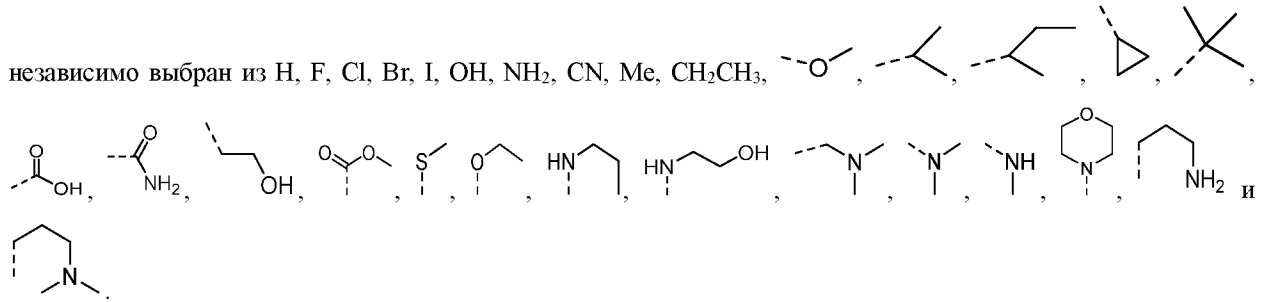
R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, L₁, R₆, R₇, T₁, T₂, кольцо А и n являются такими, как определено в п. 1 или 2.

4. Соединение, его оптический изомер и его фармацевтически приемлемая соль по п. 3, при этом R

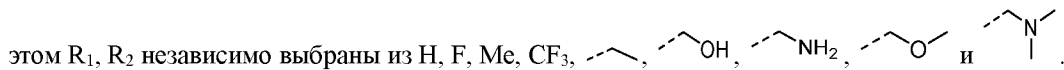
независимо выбран из H, галогена, OH, NH₂, CN, , , , , C₁₋₃-алкила, C₁₋₃-алкокси, C₁₋₃-алкилтио, C₁₋₃-алкиламино, C₃₋₆-циклоалкила, 5-6-членного гетероциклоалкила, C₃₋₆-циклоалкил-О- и 5-6-членного гетероциклоалкил-О-, причем C₁₋₃-алкил, C₁₋₃-алкокси, C₁₋₃-алкилтио, C₁₋₃-алкиламино, C₃₋₆-

циклоалкил, 5-6-членный гетероциклоалкил, C₃₋₆-циклоалкил-О- или 5-6-членный гетероциклоалкил-О- необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2 или 3 R'.

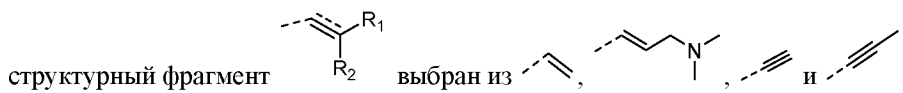
5. Соединение, его оптический изомер и его фармацевтически приемлемая соль по п. 4, при этом R



6. Соединение, его оптический изомер и его фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или 2, при



7. Соединение, его оптический изомер и его фармацевтически приемлемая соль по п. 6, при этом



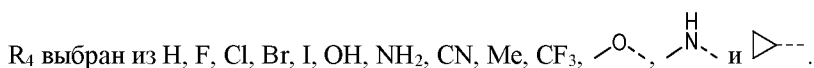
8. Соединение, его оптический изомер и его фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или 2, при этом R₃ выбран из H, галогена, OH, NH₂, CN, C₁₋₃-алкил, C₁₋₃-алкокси, C₁₋₃-алкиламино, C₁₋₃-алкилтио, 3-6-членного гетероциклоалкила, C₃₋₆-циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкил-О- и C₃₋₆-циклоалкил-О-, причем C₁₋₃-алкил, C₁₋₃-алкокси, C₁₋₃-алкиламино, C₁₋₃-алкилтио, 3-6-членный гетероциклоалкил, C₃₋₆-циклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил-О- или C₃₋₆-циклоалкил-О- необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2 или 3 R.

9. Соединение, его оптический изомер и его фармацевтически приемлемая соль по п. 8, при этом R₃



10. Соединение, его оптический изомер и его фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или 2, при этом R₄ независимо выбран из H, галогена, OH, NH₂, CN, C₁₋₃-алкила, C₁₋₃-алкокси, C₁₋₃-алкиламино, C₁₋₃-алкилтио, C₃₋₆-циклоалкил, 3-6-членного гетероциклоалкила, фенила, пиридинила, пиримидинила, тиенила, триазолила, изотриазолила, оксазолила, изоксазолила, имидазолила, пиразолила, 1,2,3-триазолила, 1,2,4-триазолила, бензофуранила, бензотиенила и индолила, причем C₁₋₃-алкил, C₁₋₃-алкокси, C₁₋₃-алкиламино, C₁₋₃-алкилтио, C₃₋₆-циклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил, фенил, пиридинил, пиримидинил, тиенил, триазолил, изотриазолил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, пиразолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, бензофуранил, бензотиенил или индолил необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2 или 3 R.

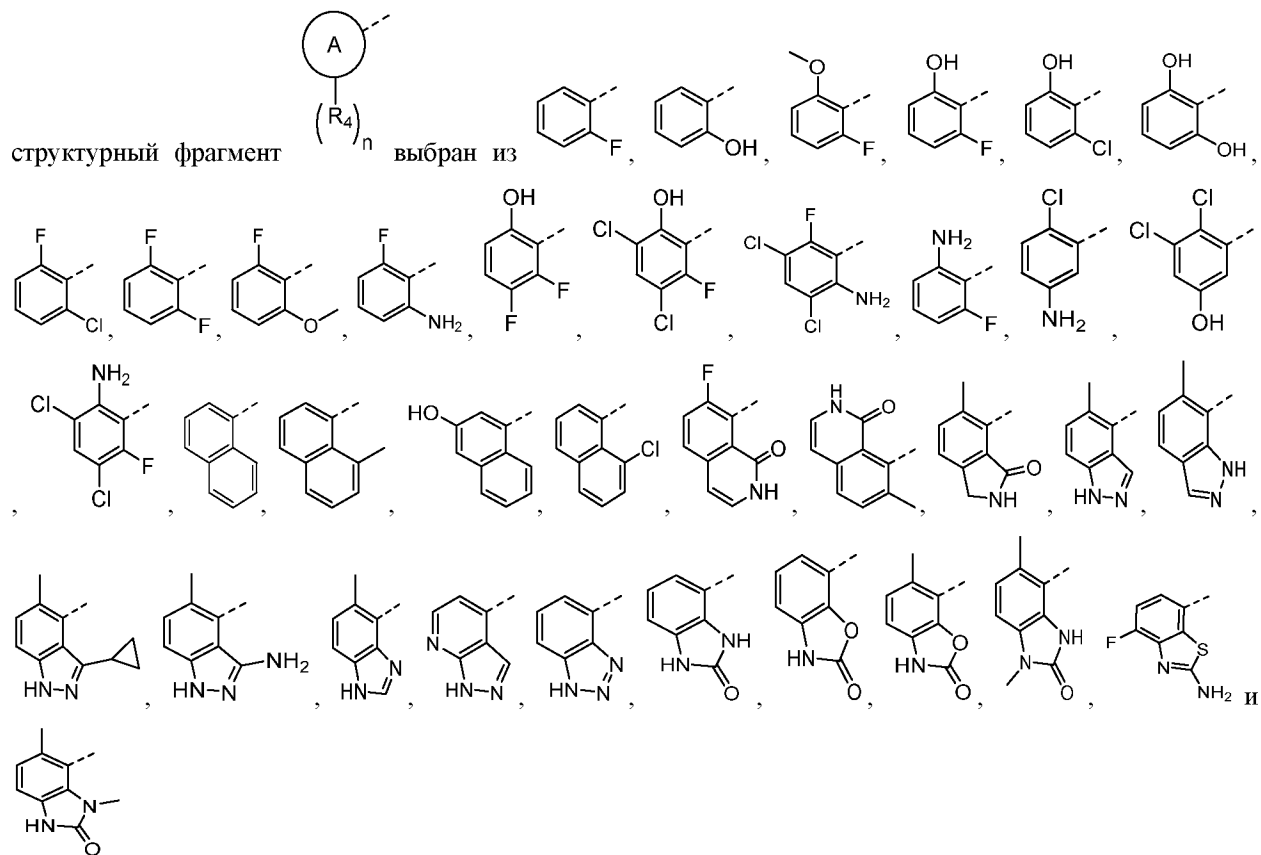
11. Соединение, его оптический изомер и его фармацевтически приемлемая соль по п. 10, при этом



12. Соединение, его оптический изомер и его фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или 2, при этом кольцо А выбрано из фенила, нафтила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, тиенила, триазолила, изотриазолила, оксазолила, изоксазолила, имидазолила, пиразолила, 1,2,3-триазолила, 1,2,4-триазолила, бензофуранила, бензотиенила, индолила, индазолила, бензоимидазолила, 1H-бензо[d]имидазолила, бензопиразолила, пуринила, хинолинила, изохинолинила, изохинолин-1(2H)-она, изоиндолин-1-она, бензо[d]оксазол-2(H)-она, бензо[d]оксазол-2(3H)-она, H-бензо[d][1,2,3]триазолила, 1H-пиразоло[3,4-b]пиридинила, бензо[d]тиазолила и 1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазолил-2-она, причем фенил,

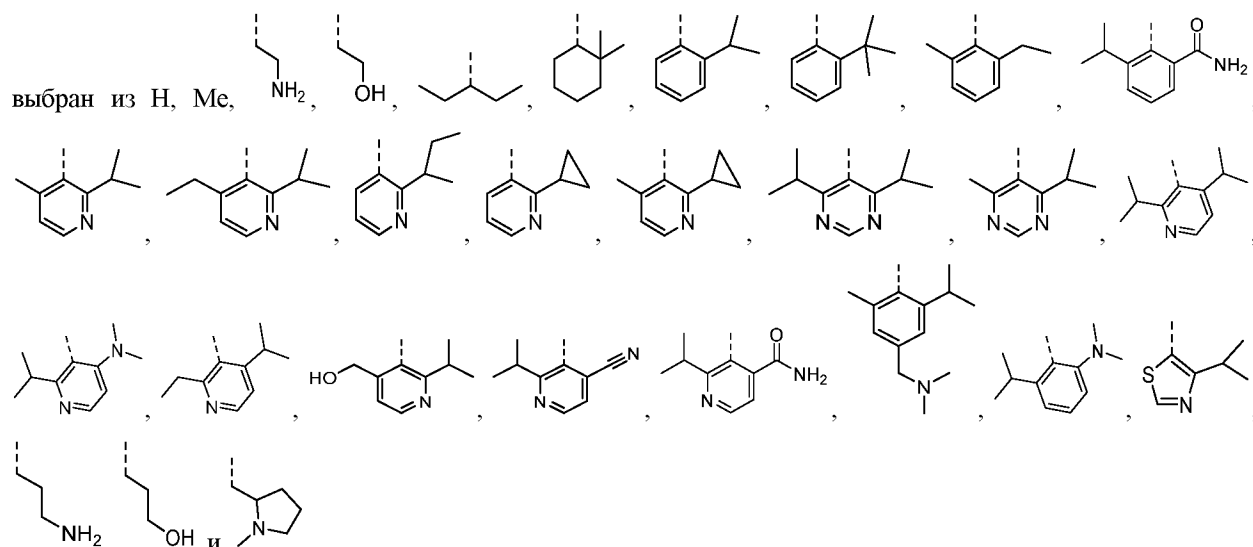
нафтил, пиридинил, пиримидинил, пиридазинил, пиразинил, тиенил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, пиразолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, бензофуранил, бензотиенил, индолил, индазолил, бензоимидазолил, 1H-бензо[d]имидазолил, бензопиразолил, пуринил, хинолинил, изохинолинил, изохинолин-1(2H)-он, изоиндолин-1-он, бензо[d]оксазол-2(H)-он, бензо[d]оксазол-2(3H)-он, H-бензо[d][1,2,3]триазолил, 1H-пиразоло[3,4-b]пиридинил, бензо[d]тиазолил или 1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазолил-2-он необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2 или 3 R.

13. Соединение, его оптический изомер и его фармацевтически приемлемая соль по п. 12, при этом



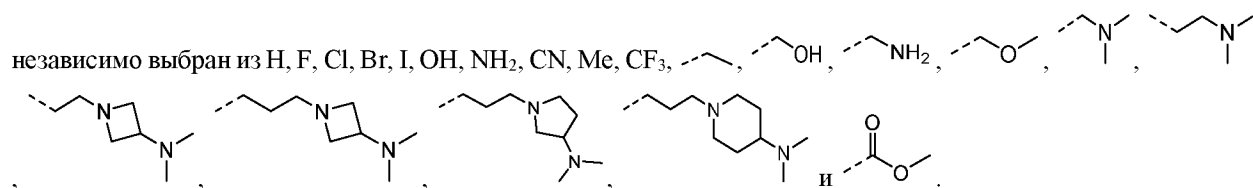
14. Соединение, его оптический изомер и его фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или 2, при этом R_5 выбран из H, C_{1-3} -алкила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, тетрагидрофуранила, пирролидинила, тетрагидро-2H-пиранила, пиперидинила, пиперазинила, 5-6-членного гетероциклоалкил- C_{1-3} -алкил-, фенила, нафтила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, тиенила, тиазолила, изотиазолила, оксазолила, изоксазолила, имидазолила, пиразолила, 1,2,3-триазолила, 1,2,4-триазолила, бензофуранила, бензотиенила, индолила, бензоимидазолила, бензопиразолила, пуринила, хинолинила, изохинолинила, изохинолин-1(2H)-она, изоиндолин-1-она, бензо[d]оксазол-2(H)-она и 1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазолил-2-она, причем C_{1-3} -алкил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, тетрагидро-2H-пиранил, пиперидинил, пиперазинил, 5-6-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} -алкил-, фенил, нафтил, пиридинил, пиримидинил, пиридазинил, пиразинил, тиенил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, пиразолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, бензофуранил, бензотиенил, индолил, бензоимидазолил, бензопиразолил, пуринил, хинолинил, изохинолинил, изохинолин-1(2H)-он, изоиндолин-1-он, бензо[d]оксазол-2(H)-он или 1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазолил-2-он необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2 или 3 R.

15. Соединение, его оптический изомер и его фармацевтически приемлемая соль по п. 14, при этом R₅



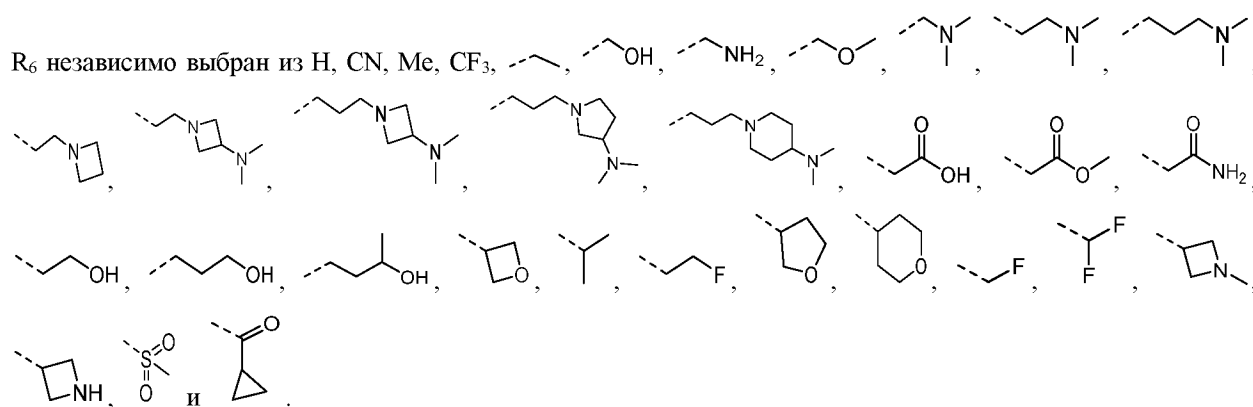
16. Соединение, его оптический изомер и его фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или 2, при этом R₇ независимо выбран из H, галогена, OH, NH₂, CN, C₁₋₃-алкил, C₁₋₃-алкил-O-C(=O)-, -C(=O)-NH₂, C₁₋₃-алкокси, C₁₋₃-алкиламино, C₁₋₃-алкилтио и -C₁₋₃-алкил-3-6-членного гетероциклоалкила, причем C₁₋₃-алкил, C₁₋₃-алкил-O-C(=O)-, -C(=O)-NH₂, C₁₋₃-алкокси, C₁₋₃-алкиламино, C₁₋₃-алкилтио или -C₁₋₃-алкил-3-6-членный гетероциклоалкил необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2 или 3 R.

17. Соединение, его оптический изомер и его фармацевтически приемлемая соль по п. 16, при этом R₇



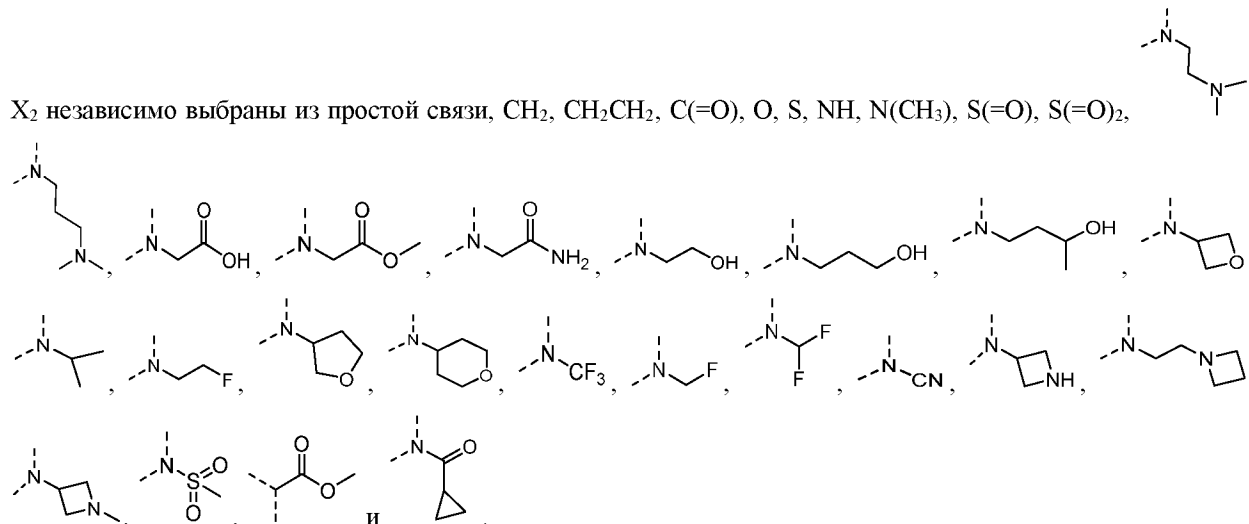
18. Соединение, его оптический изомер и его фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или 2, при этом R₆ независимо выбран из H, CN, C₁₋₃-алкила, C₁₋₃-алкил-S(=O)₂-, 3-6-членного гетероциклоалкила, -C₁₋₃-алкил-3-6-членного гетероциклоалкила и C₃₋₆-циклоалкил-C(=O)-, причем C₁₋₃-алкил, C₁₋₃-алкил-S(=O)₂-, 3-6-членный гетероциклоалкил, -C₁₋₃-алкил-3-6-членный гетероциклоалкил или C₃₋₆-циклоалкил-C(=O)- необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2 или 3 R.

19. Соединение, его оптический изомер и его фармацевтически приемлемая соль по п. 18, при этом



20. Соединение, его оптический изомер и его фармацевтически приемлемая соль по п. 18, при этом X_1 ,

X_2 независимо выбраны из простой связи, CH_2 , CH_2CH_2 , $C(=O)$, O , S , NH , $N(CH_3)$, $S(=O)$, $S(=O)_2$,

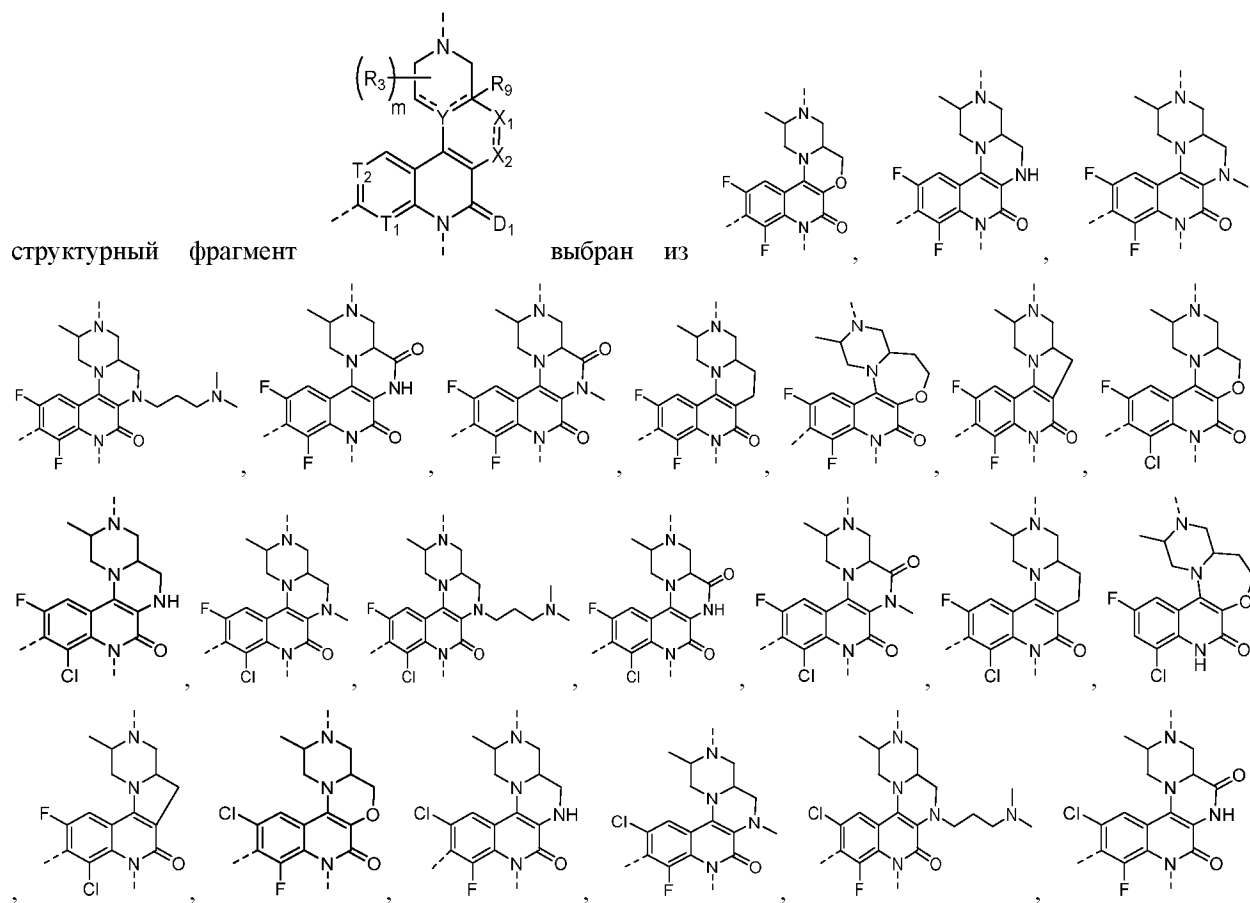


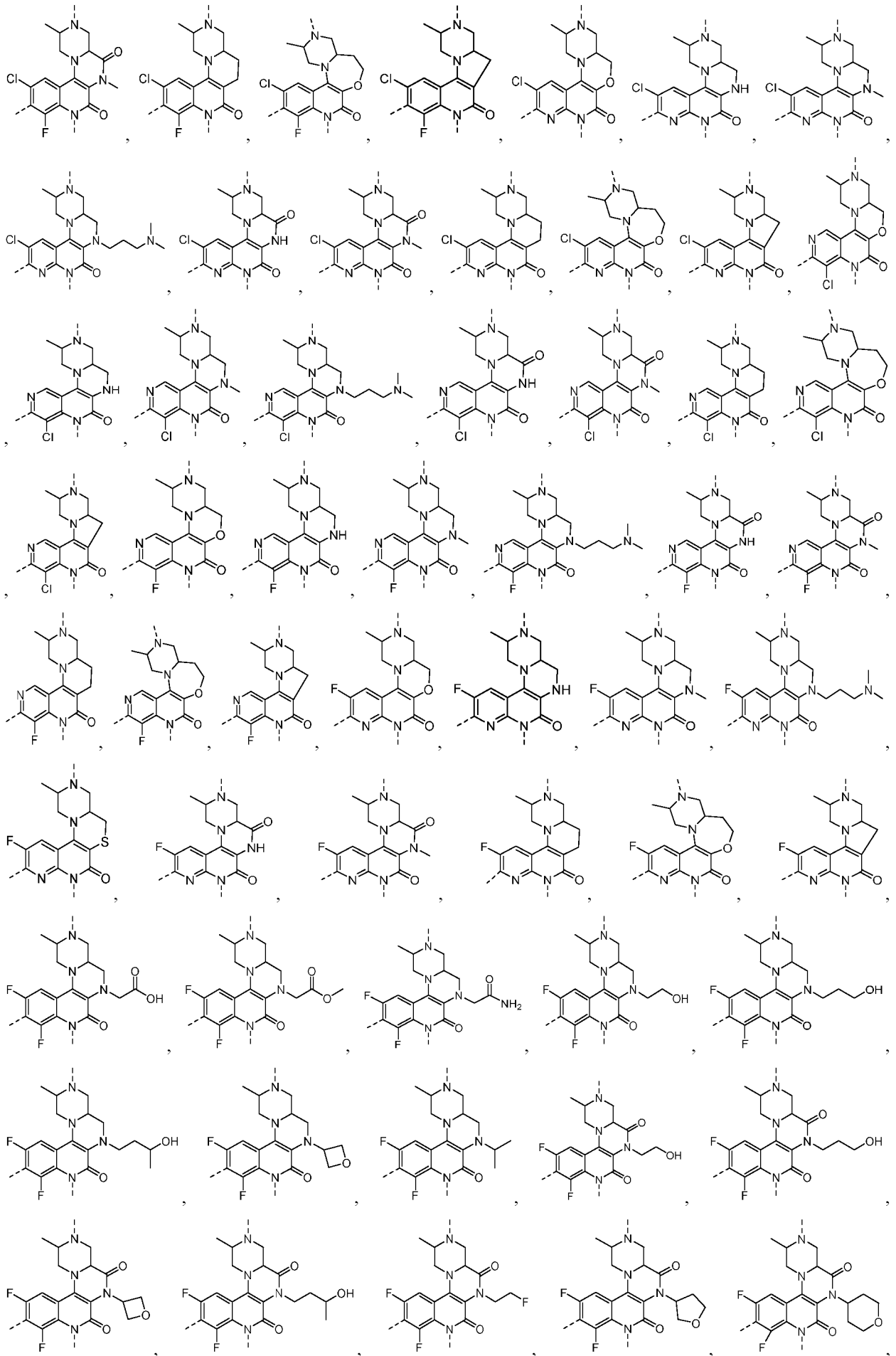
21. Соединение, его оптический изомер и его фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или 2, при этом R_8 выбран из H , галогена, OH , NH_2 , CN , C_{1-3} -алкила, C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -алкиламино и C_{1-3} -алкилтио, причем C_{1-3} -алкил, C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -алкиламино или C_{1-3} -алкилтио необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2 или 3 R .

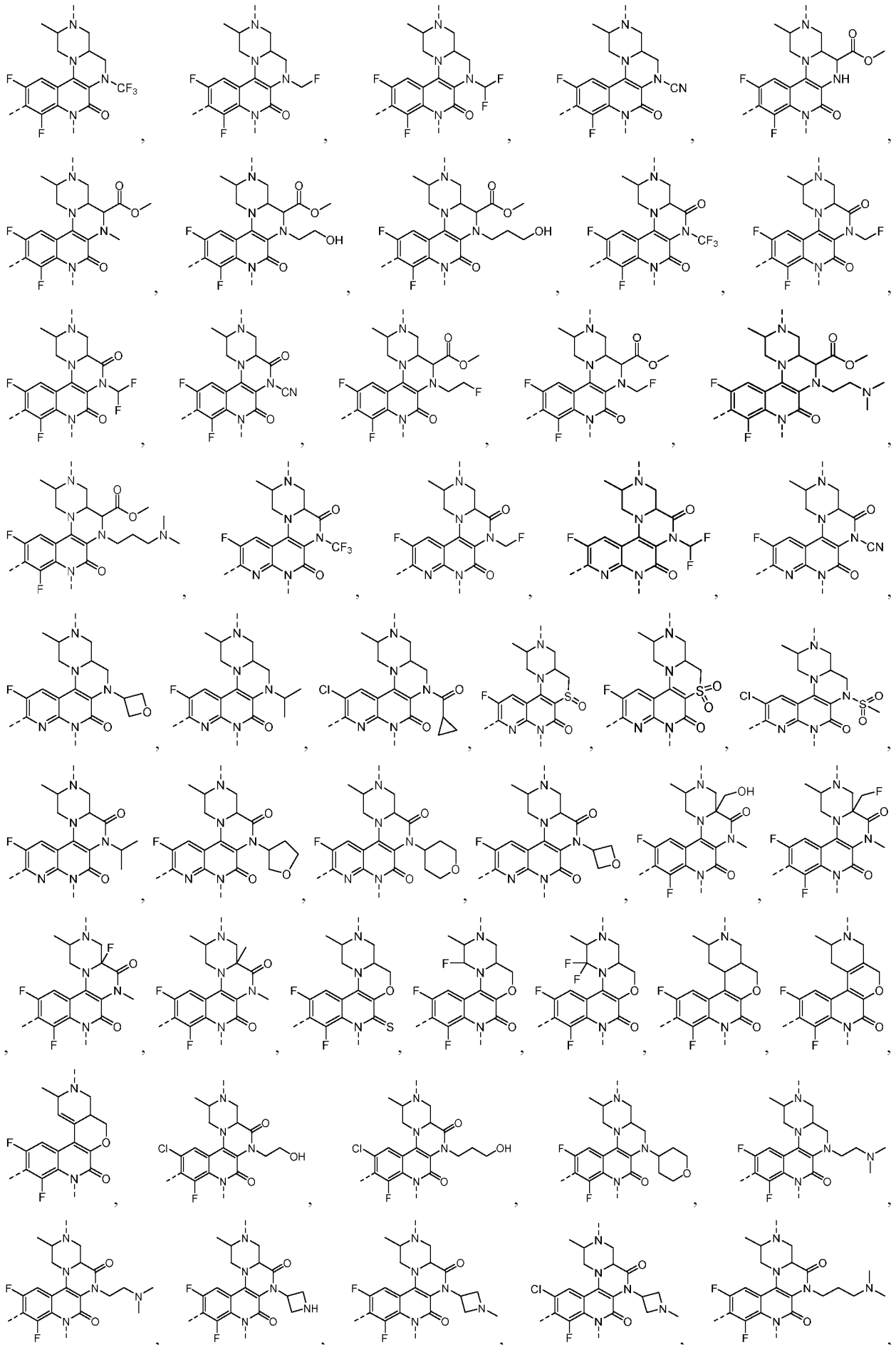
22. Соединение, его оптический изомер и его фармацевтически приемлемая соль по п. 21, при этом

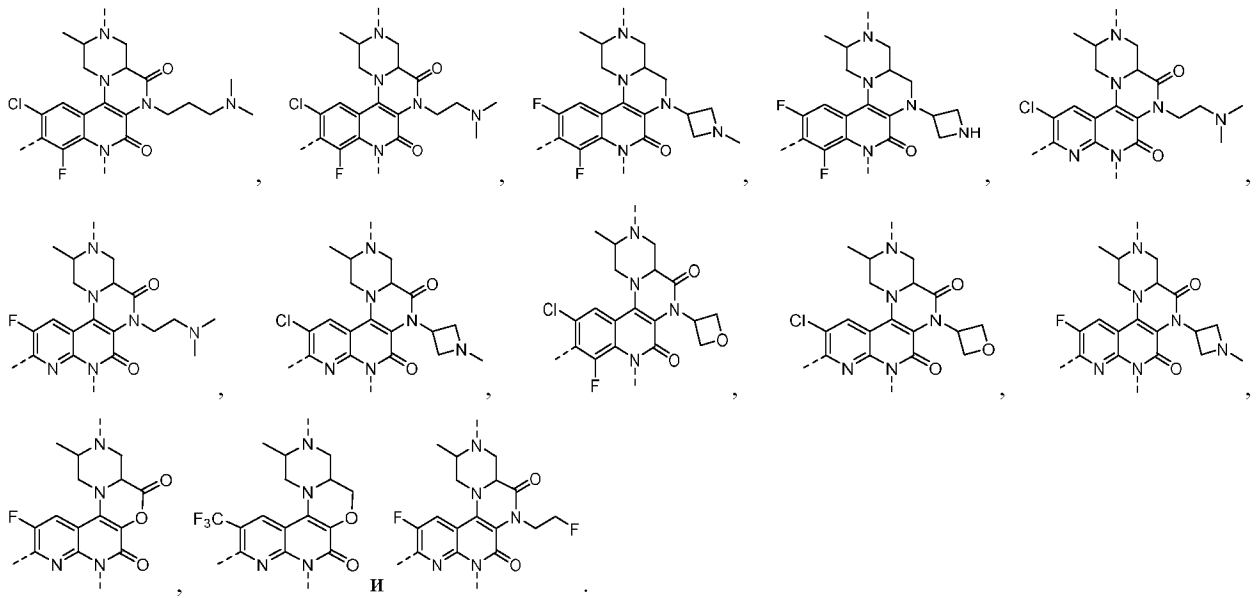
R_8 выбран из H , F , Cl , Br , I , OH , NH_2 , CN , Me , CF_3 , $-CH_2-$, $-CH_2OH$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2O-$, $-N(CH_3)-$ и $-N(CH_3)_2-$.

23. Соединение, его оптический изомер и его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, при этом

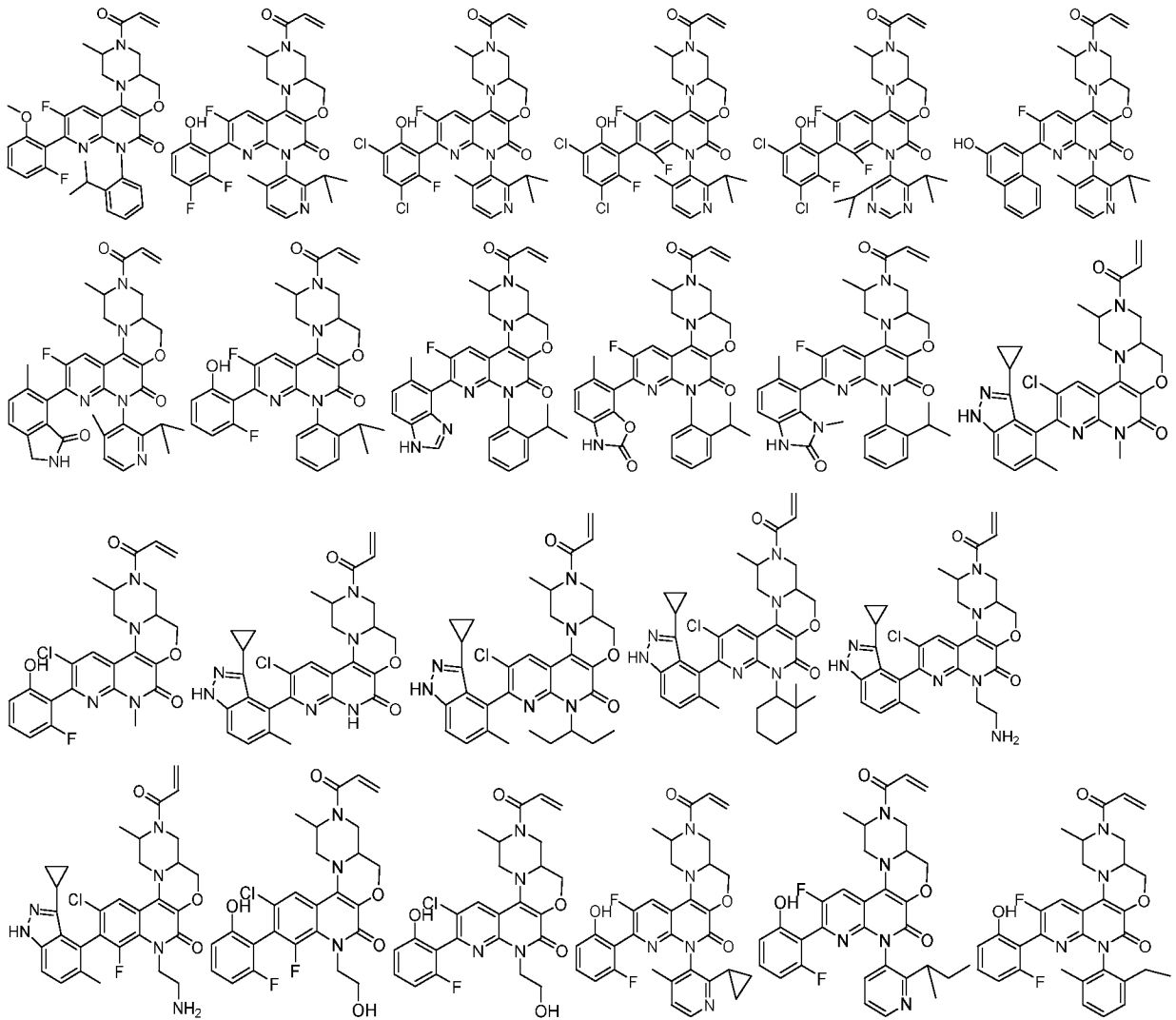


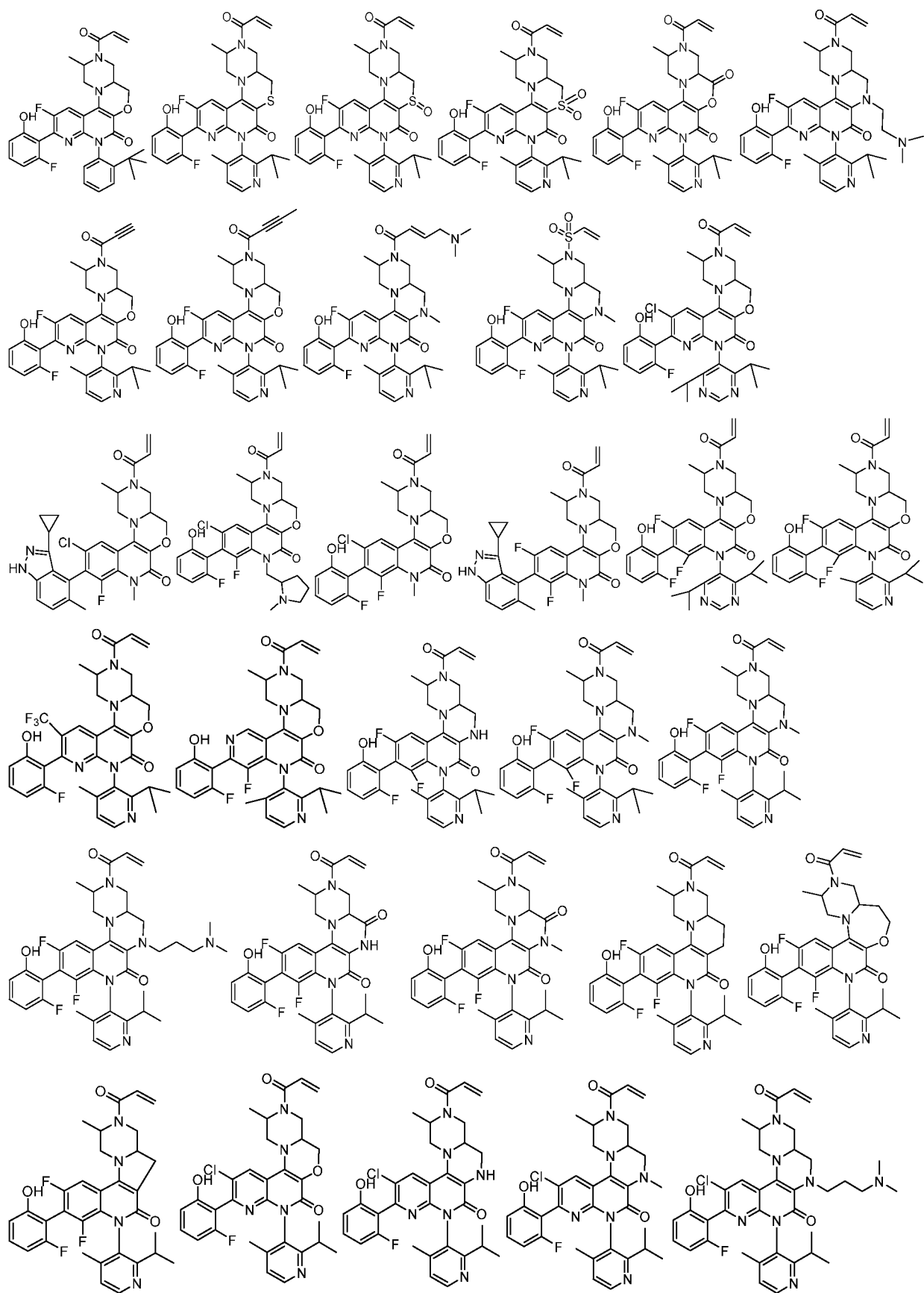


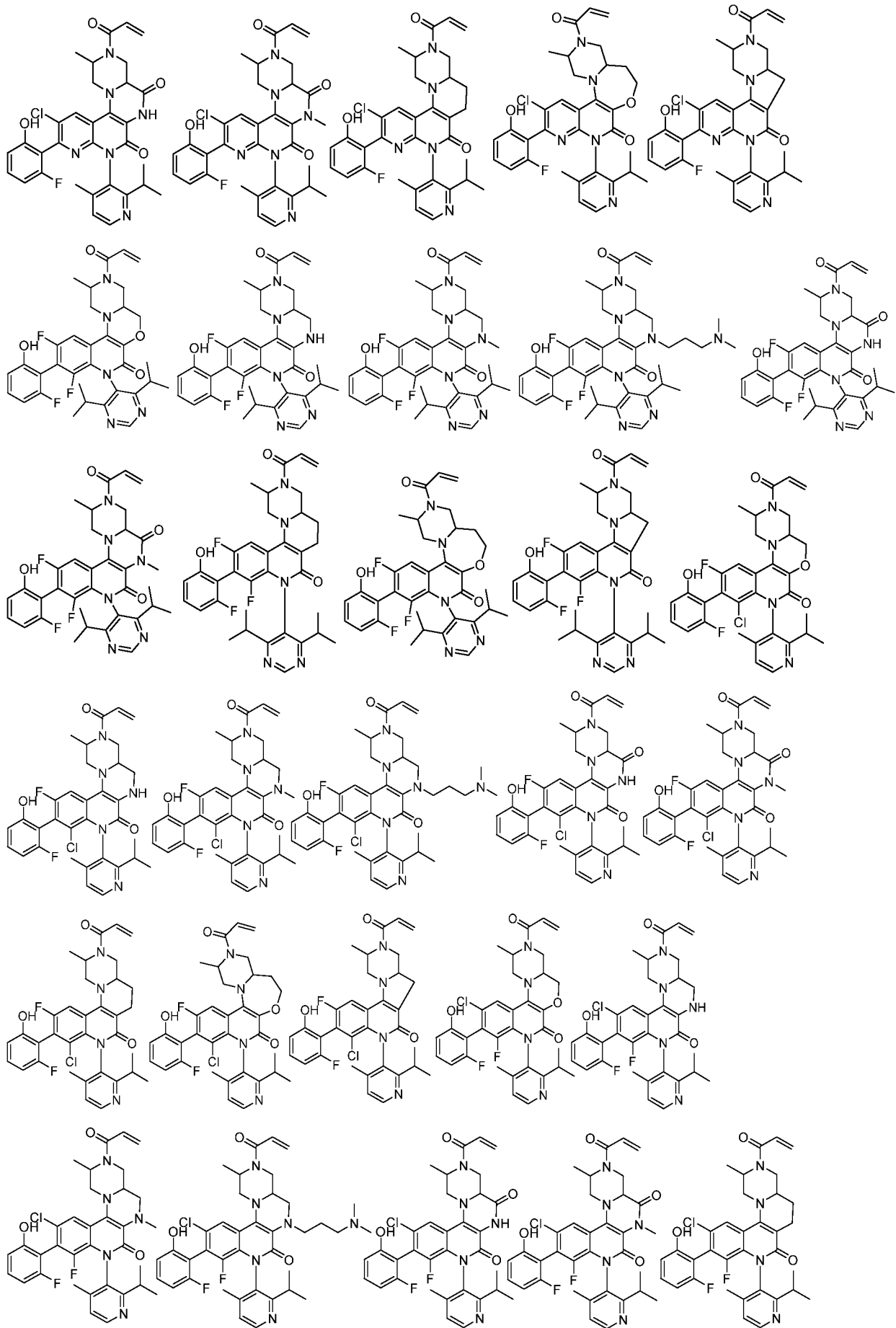


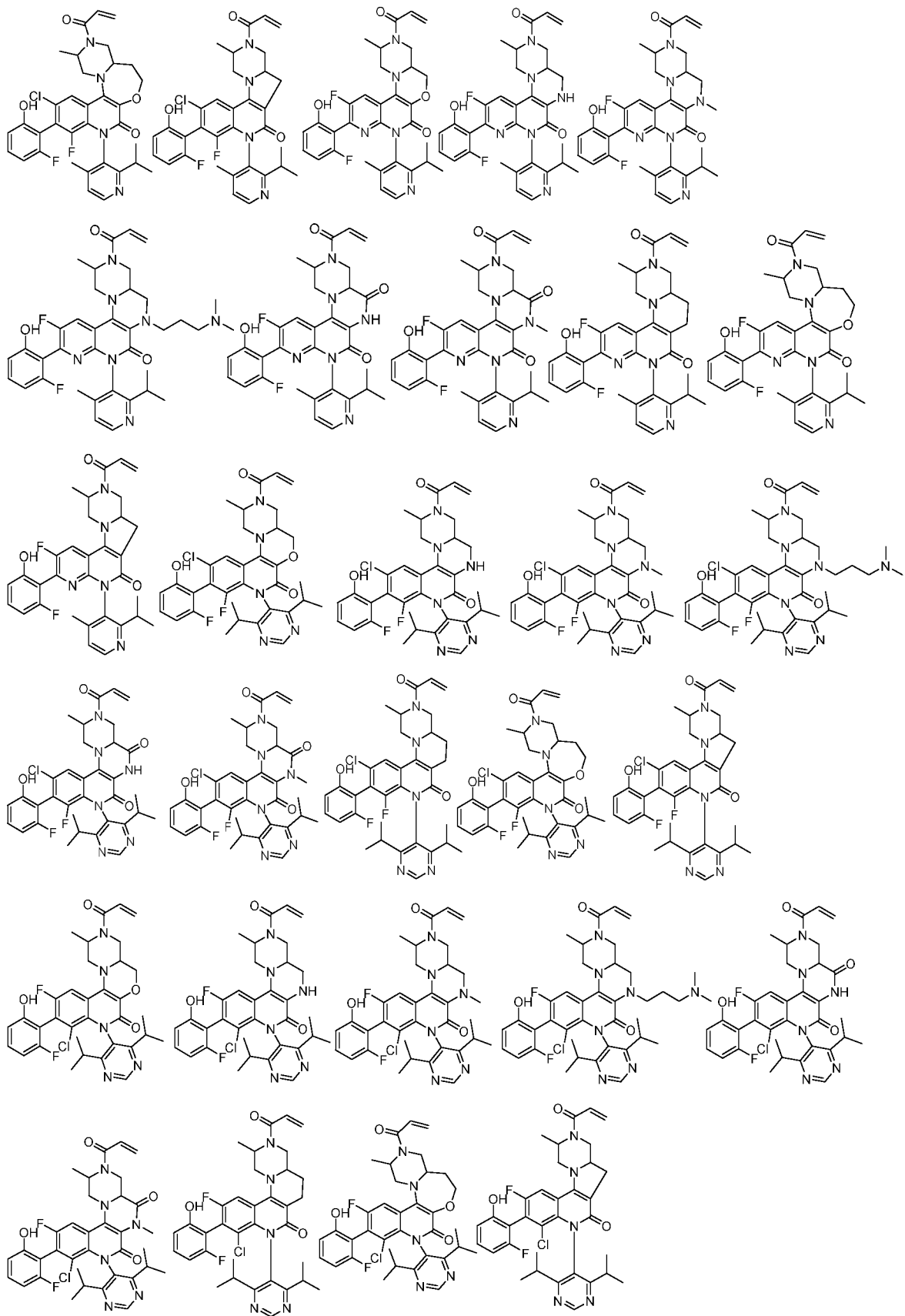


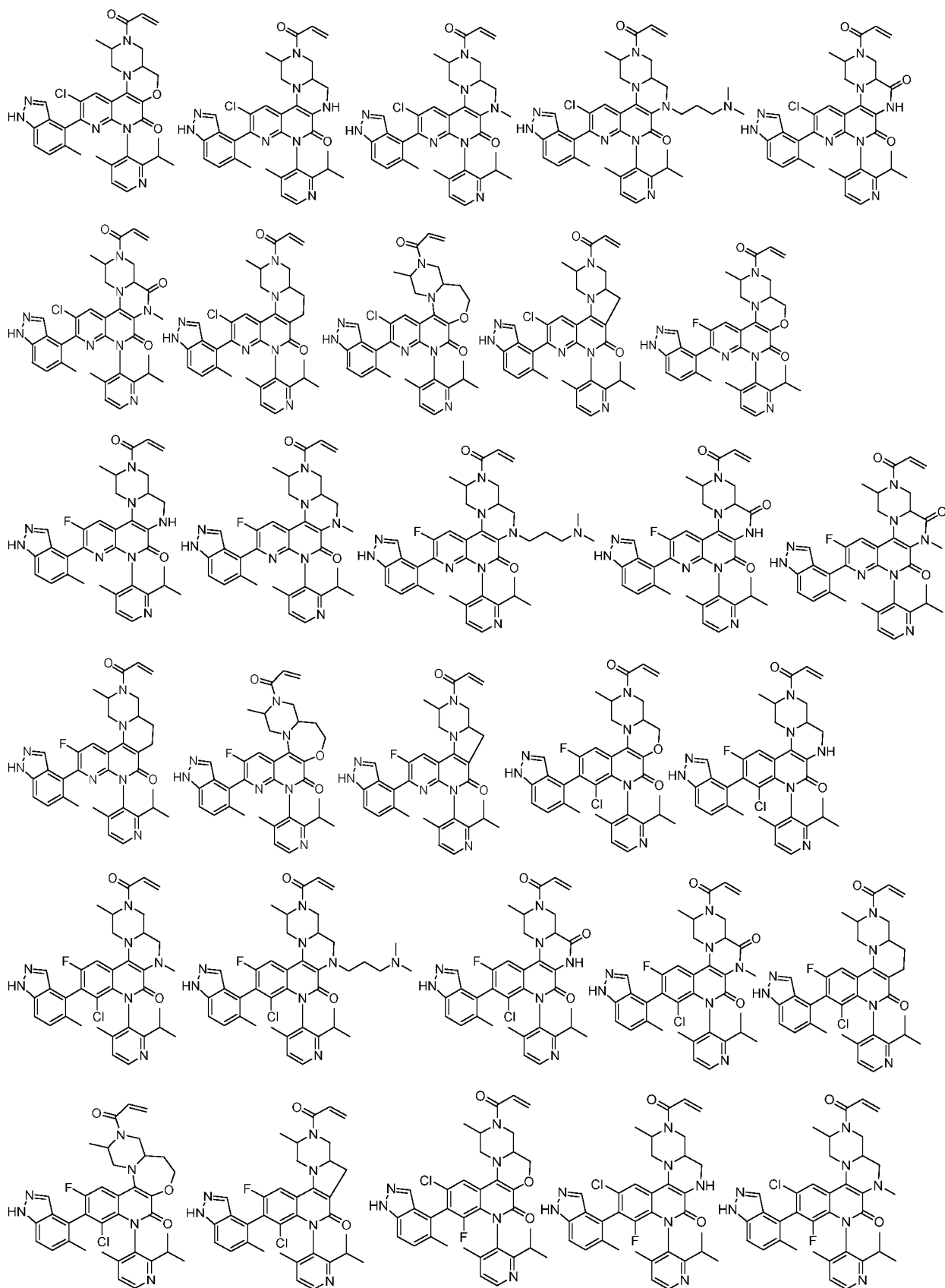
24. Соединения следующей формулы, их оптические изомеры и их фармацевтически приемлемые соли:

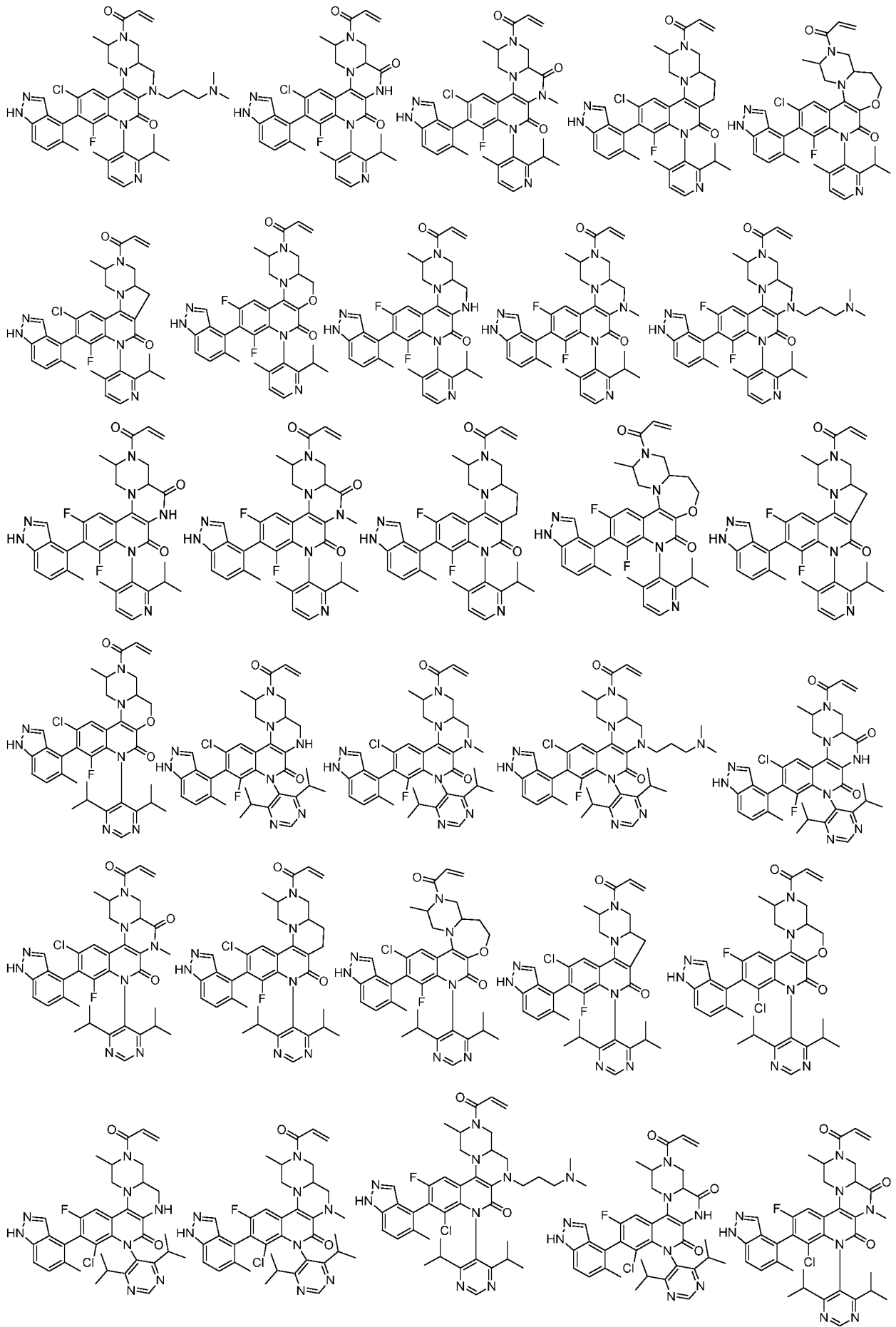


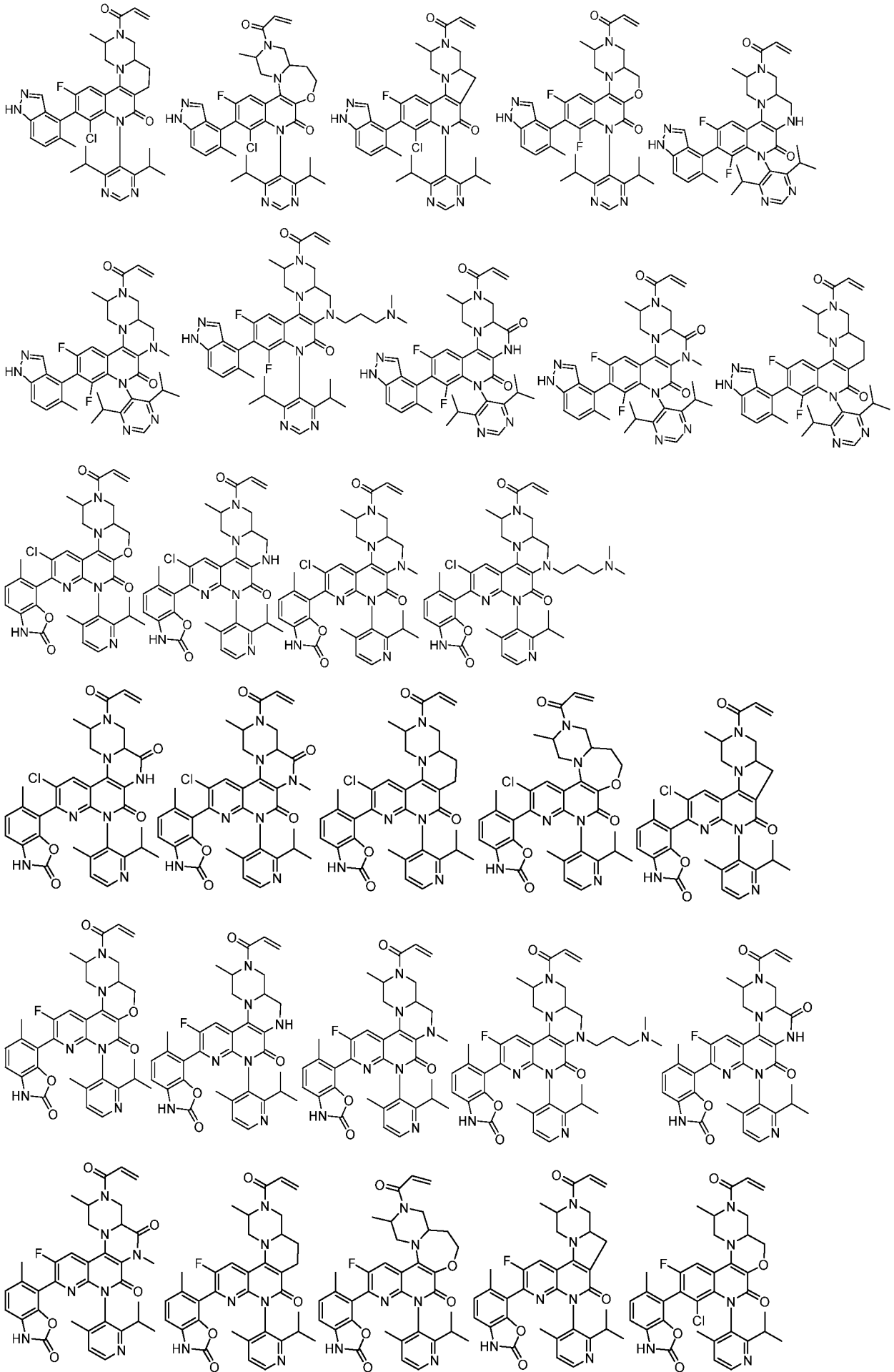


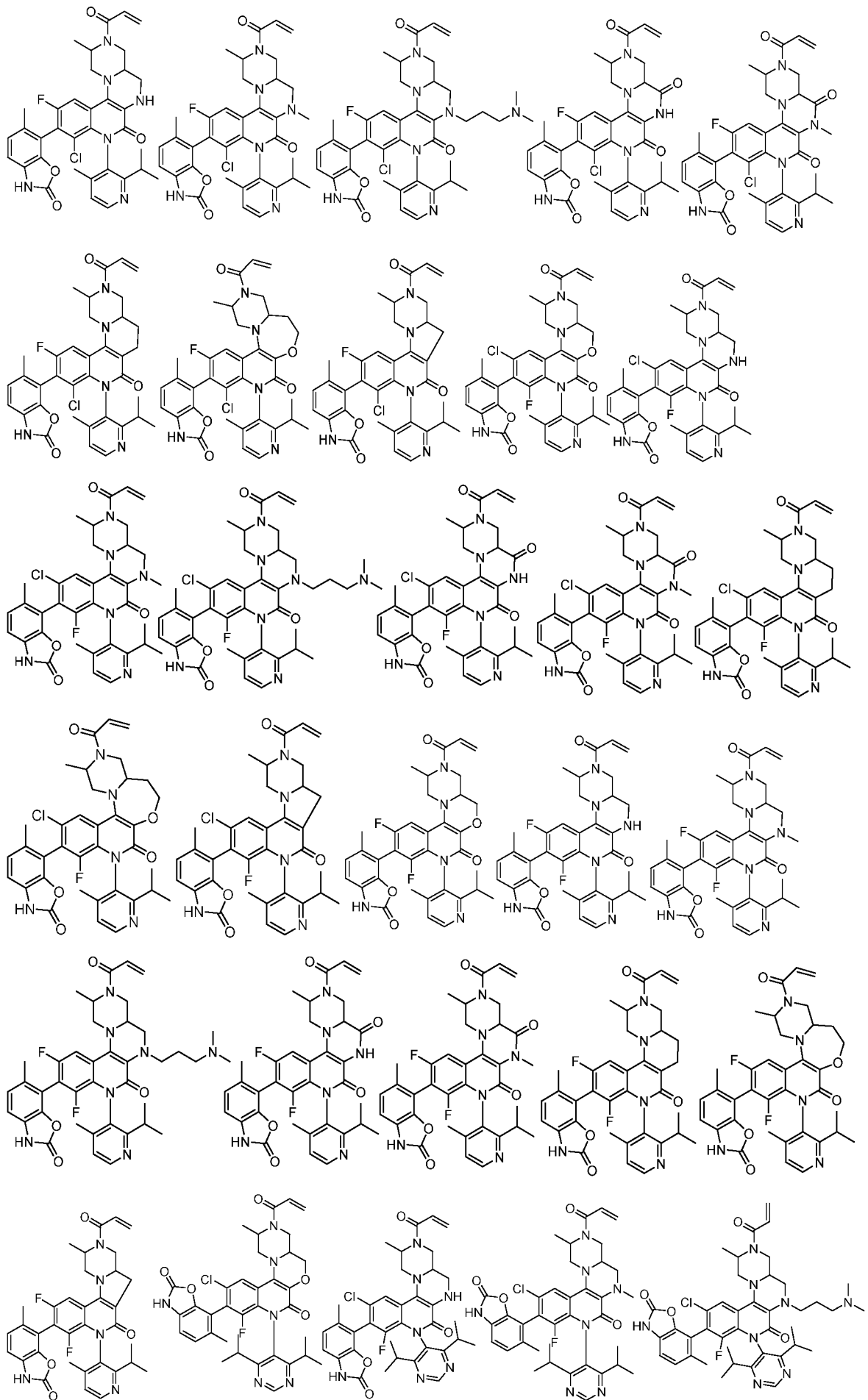


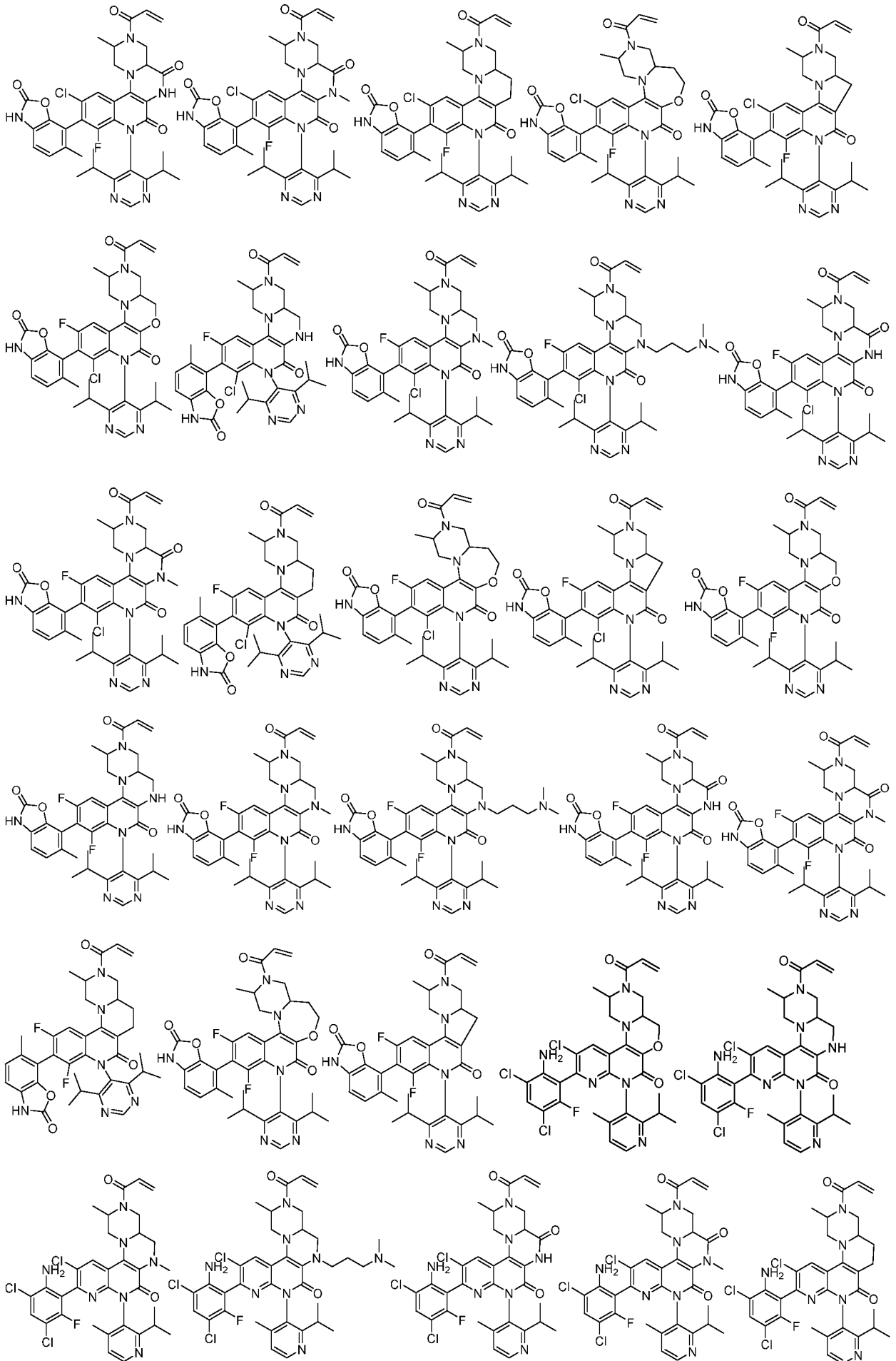


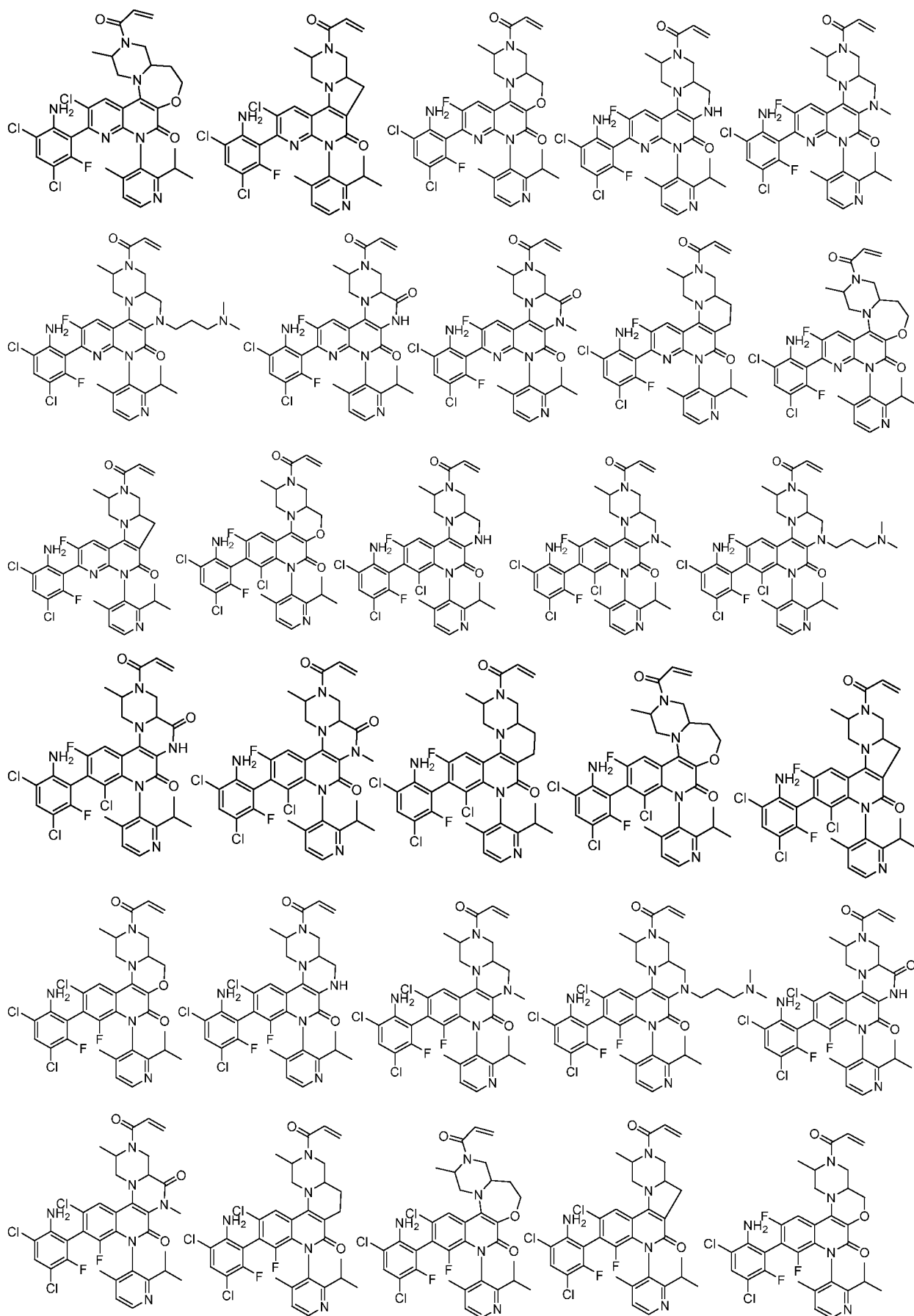


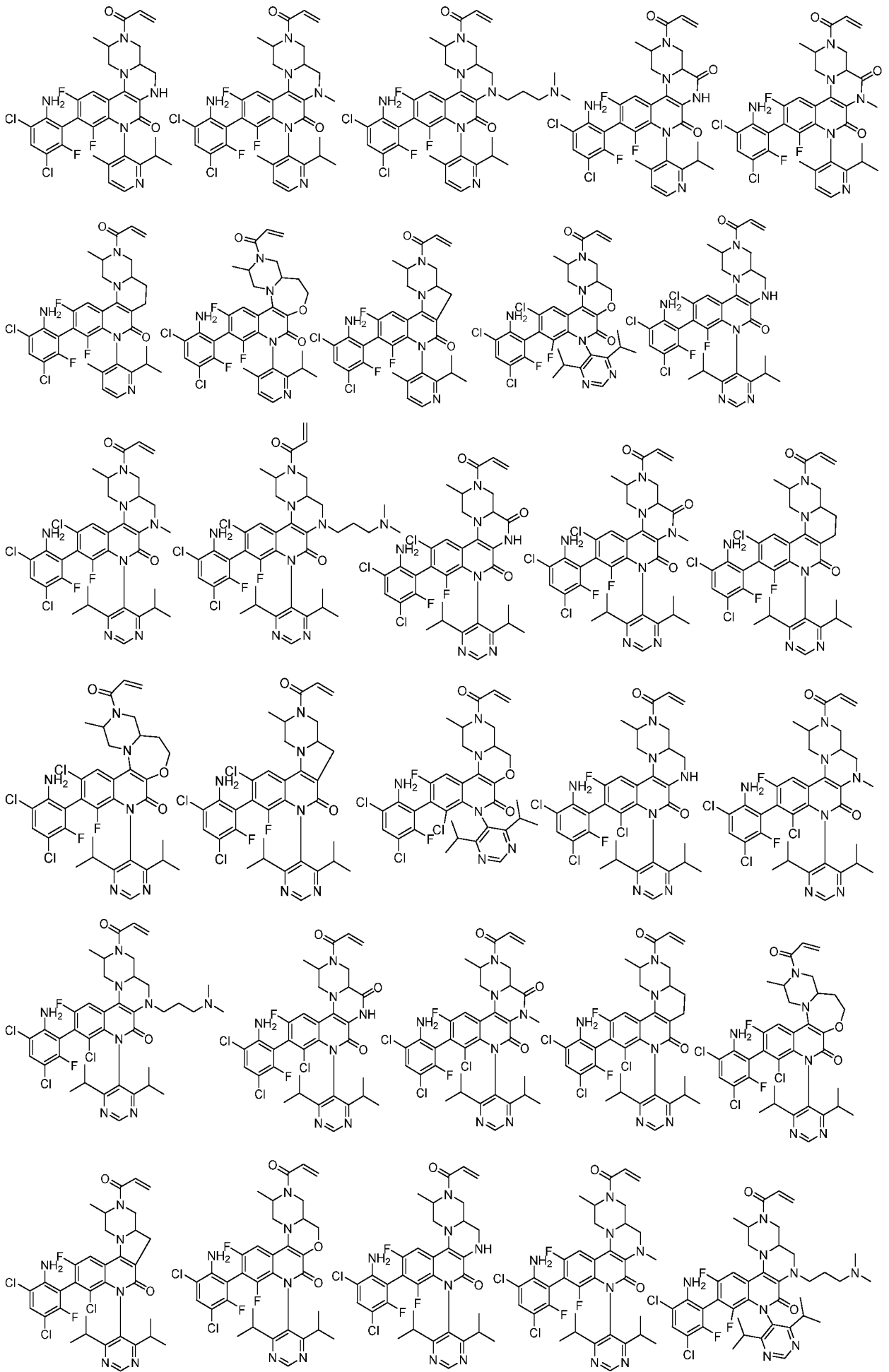


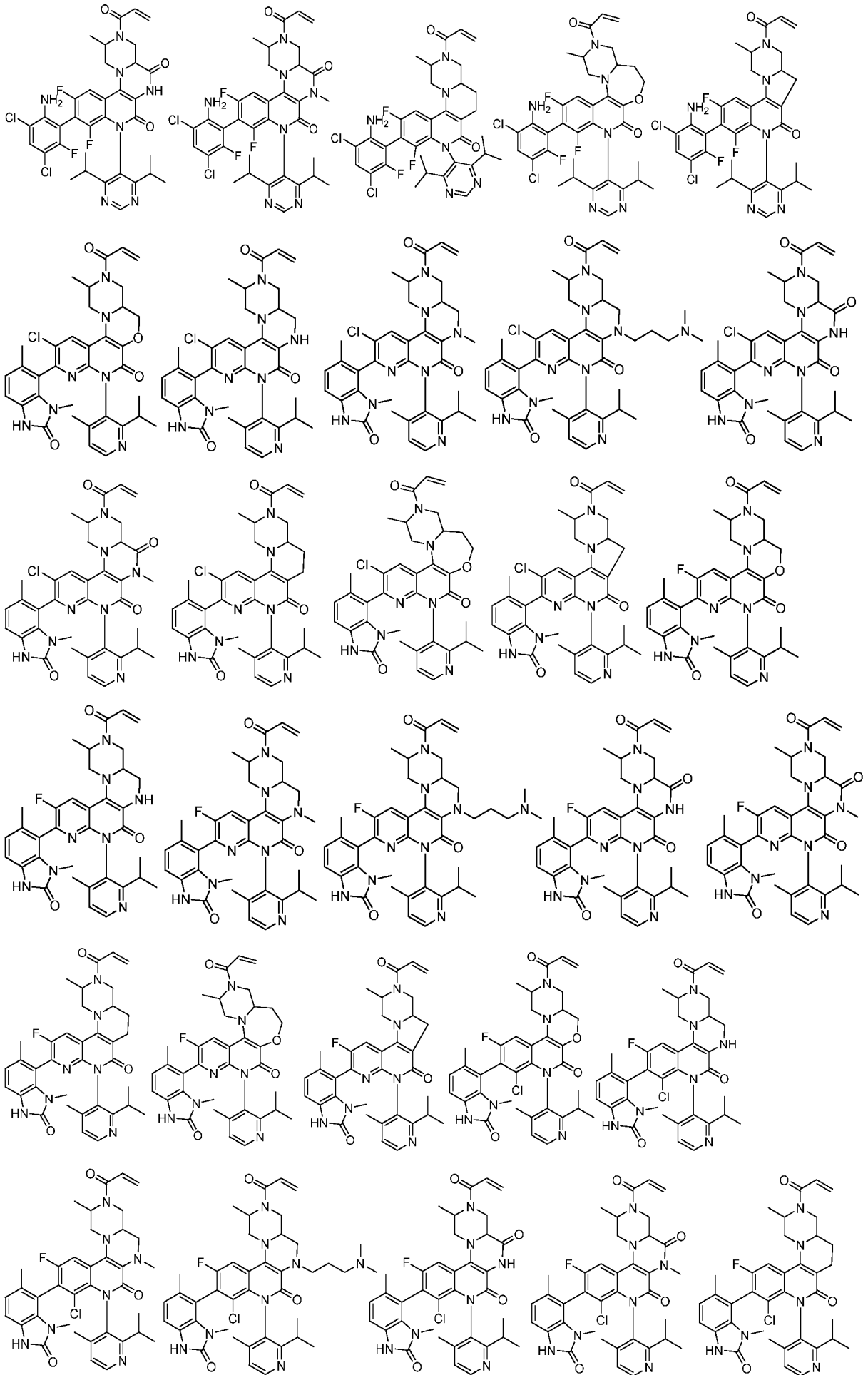


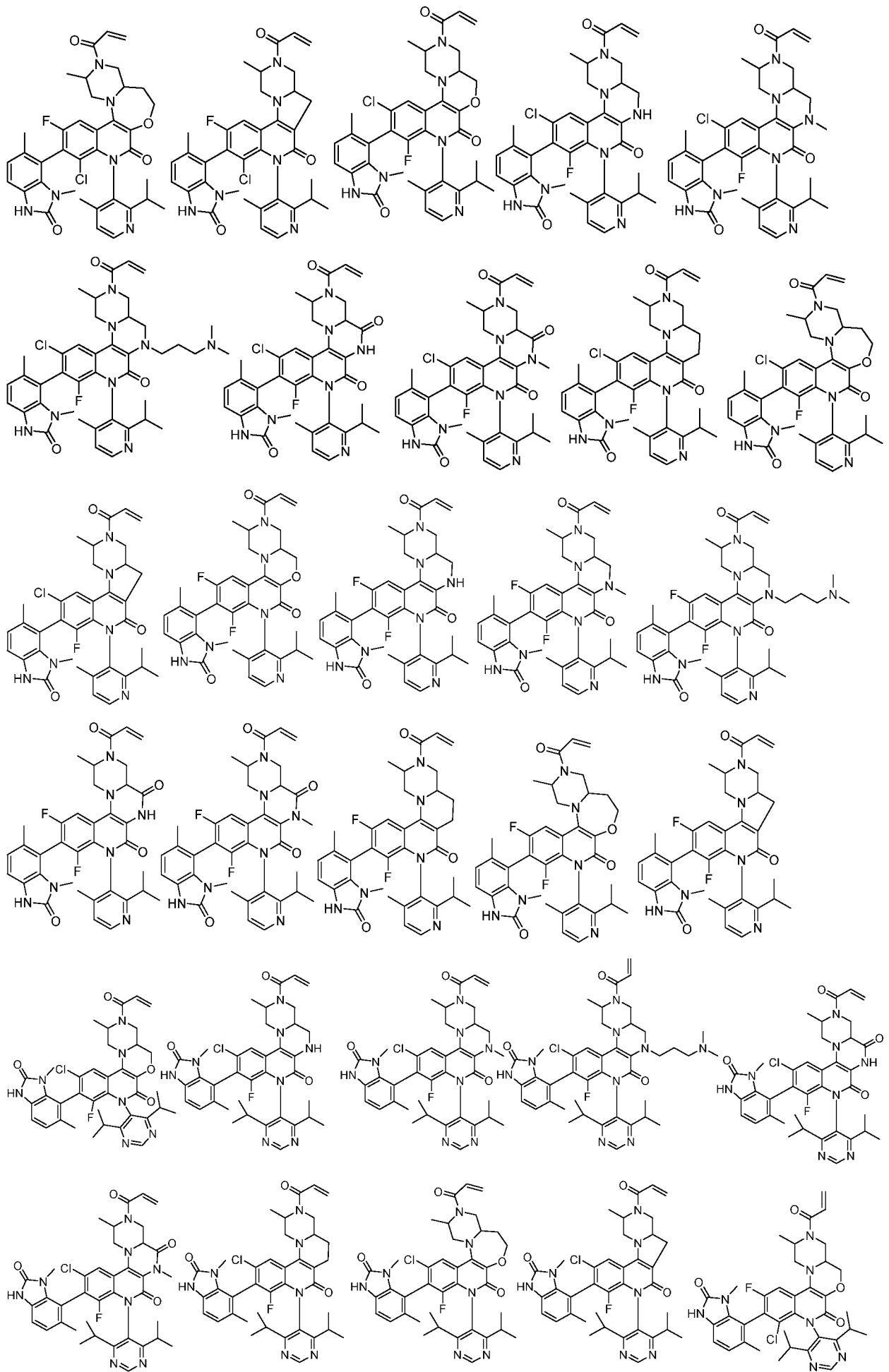


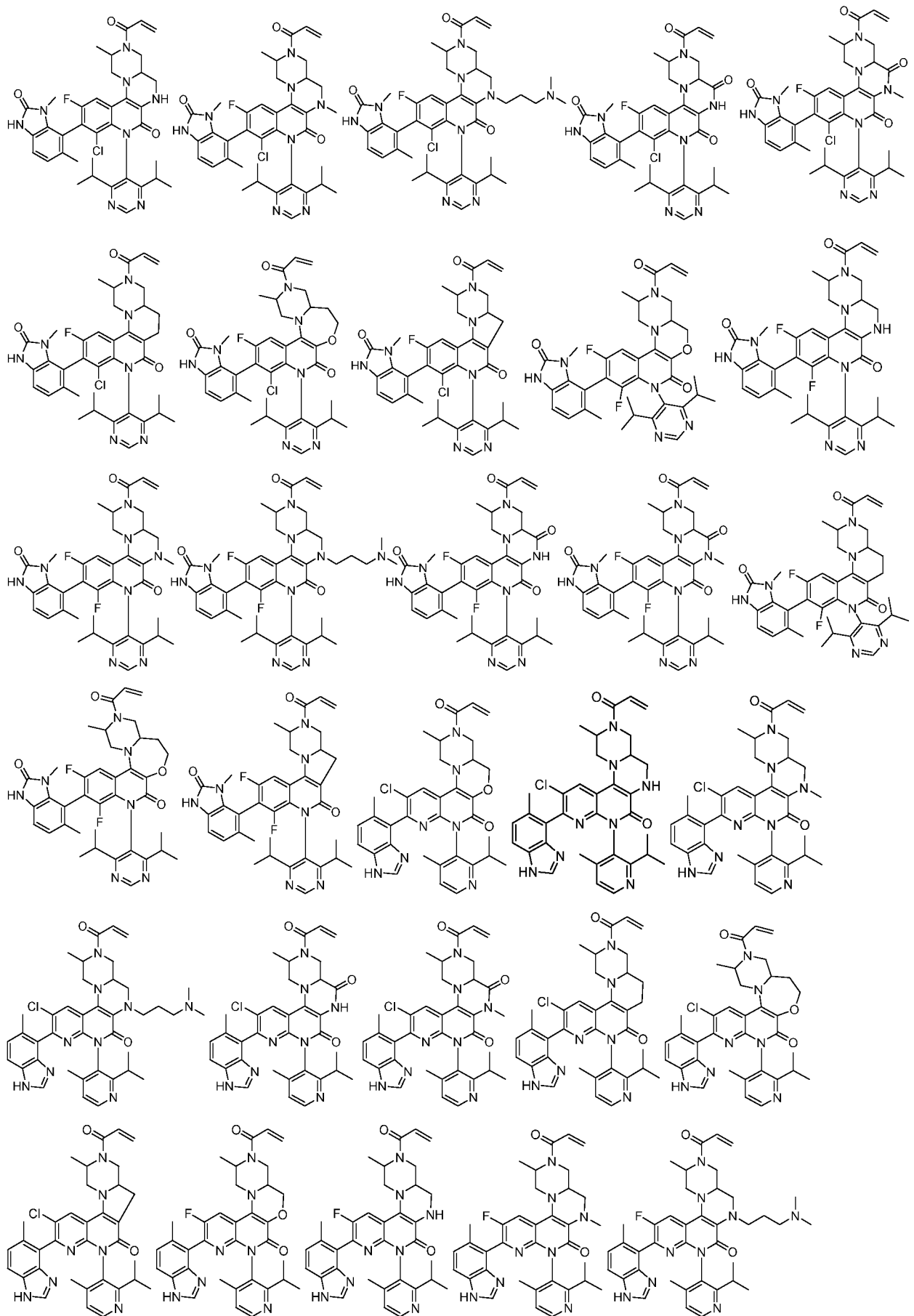


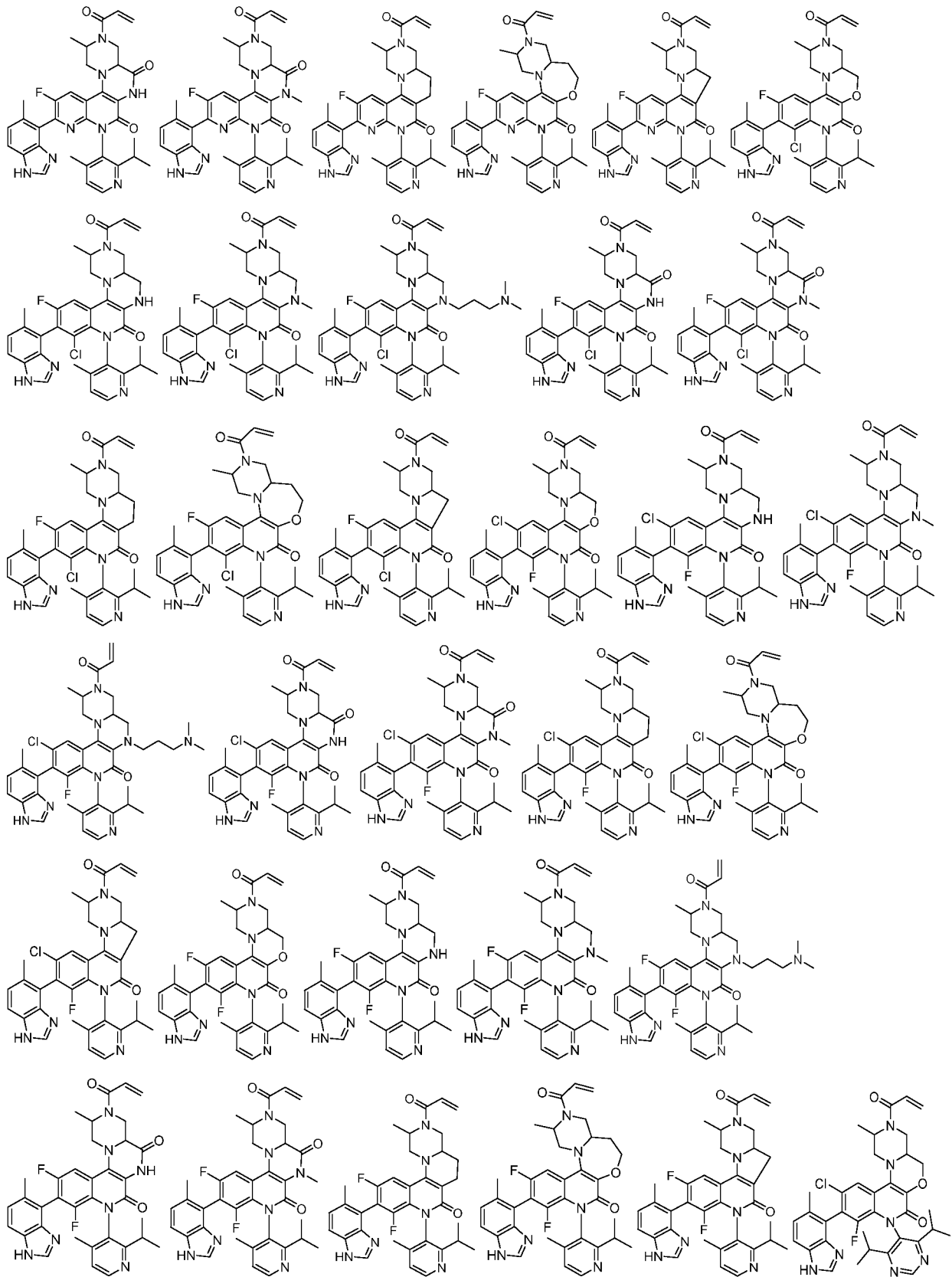


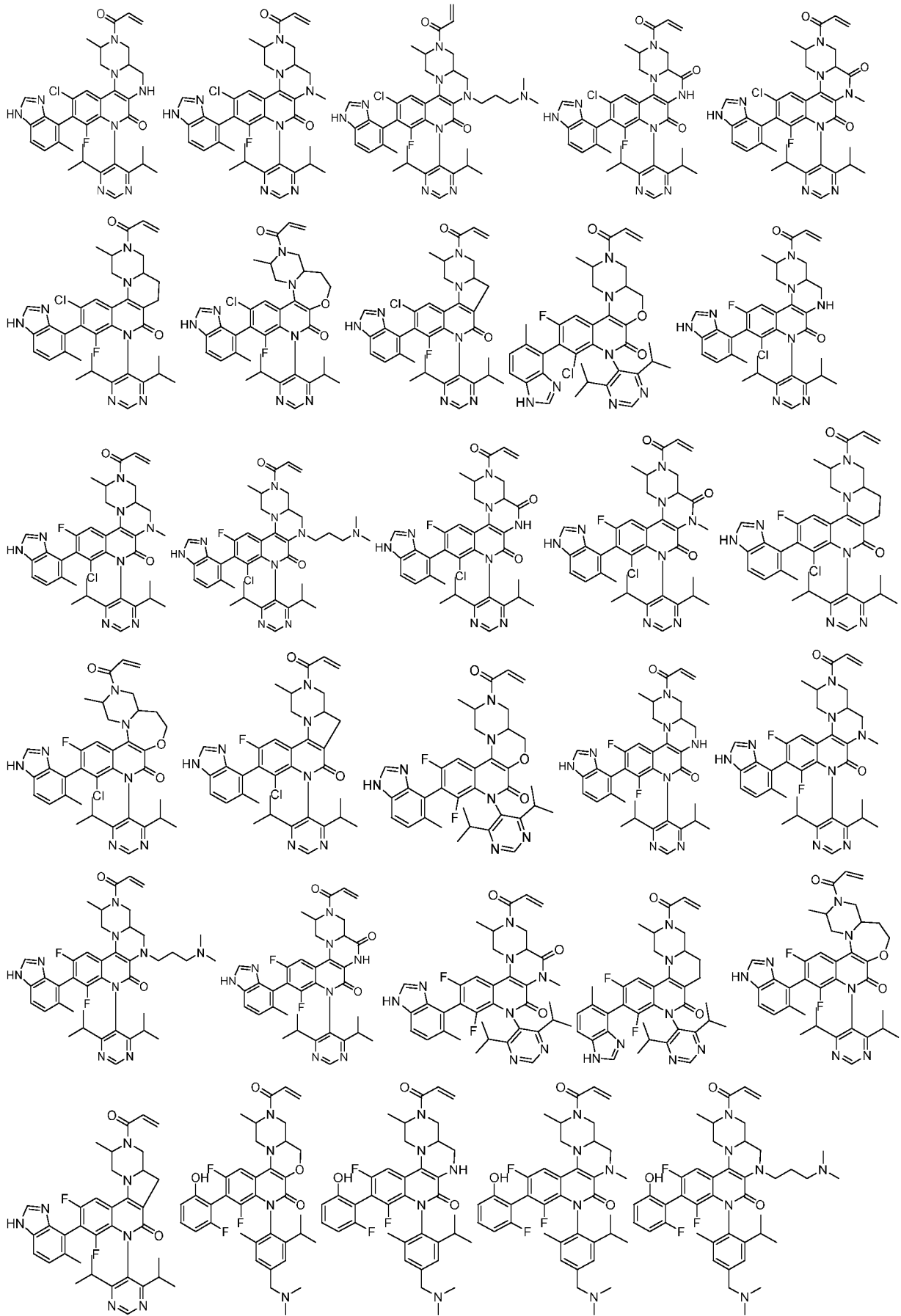


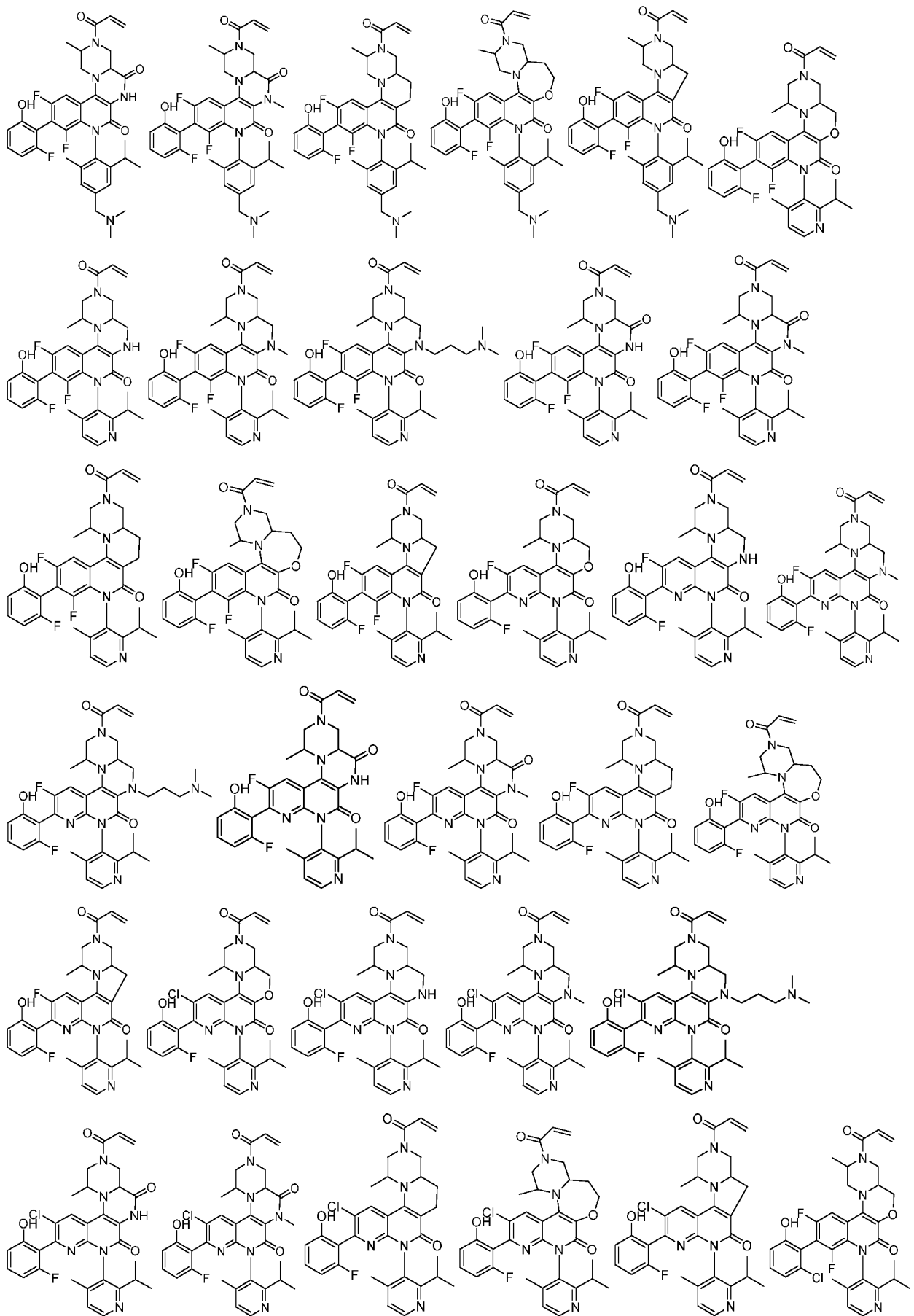


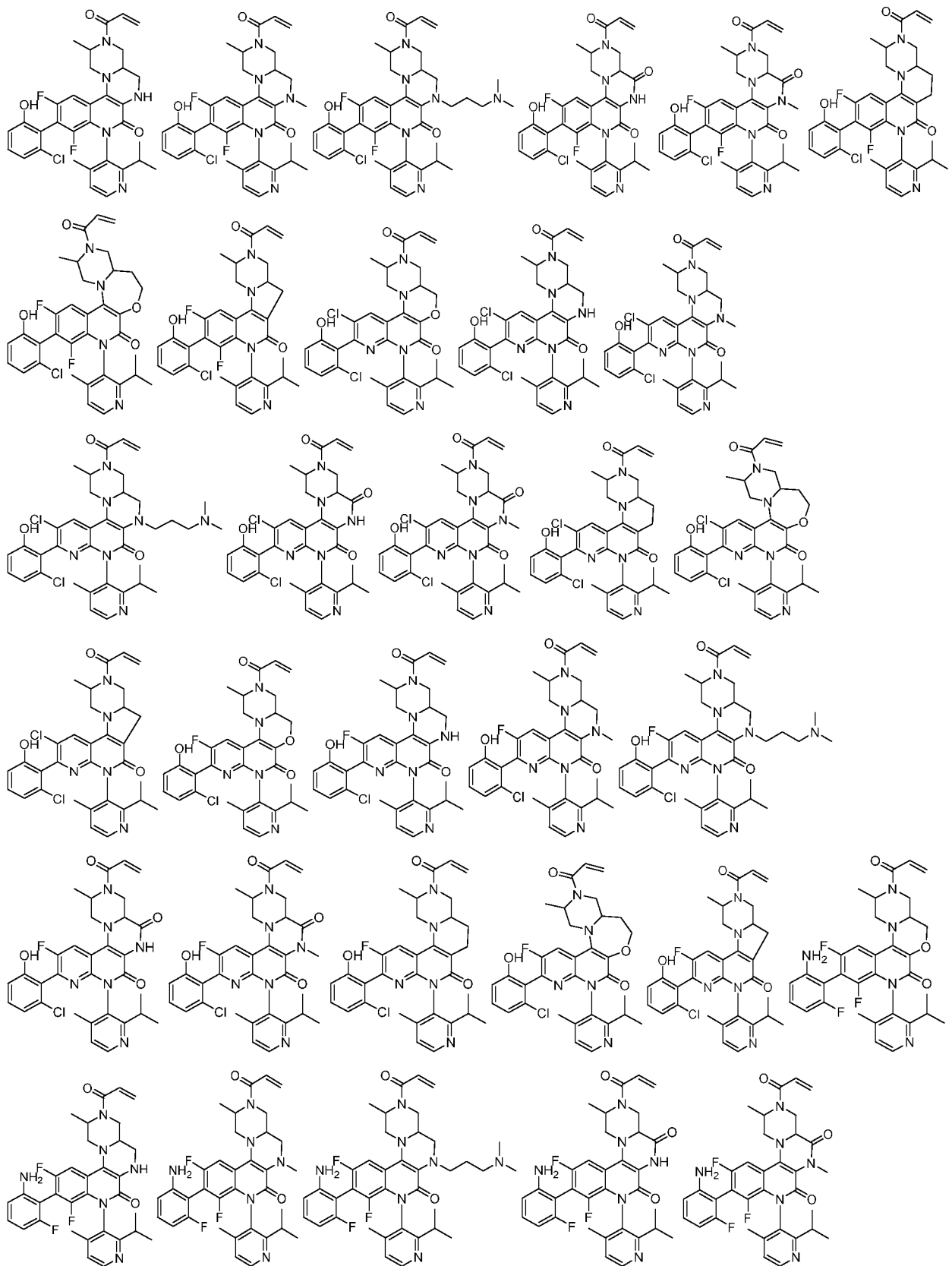


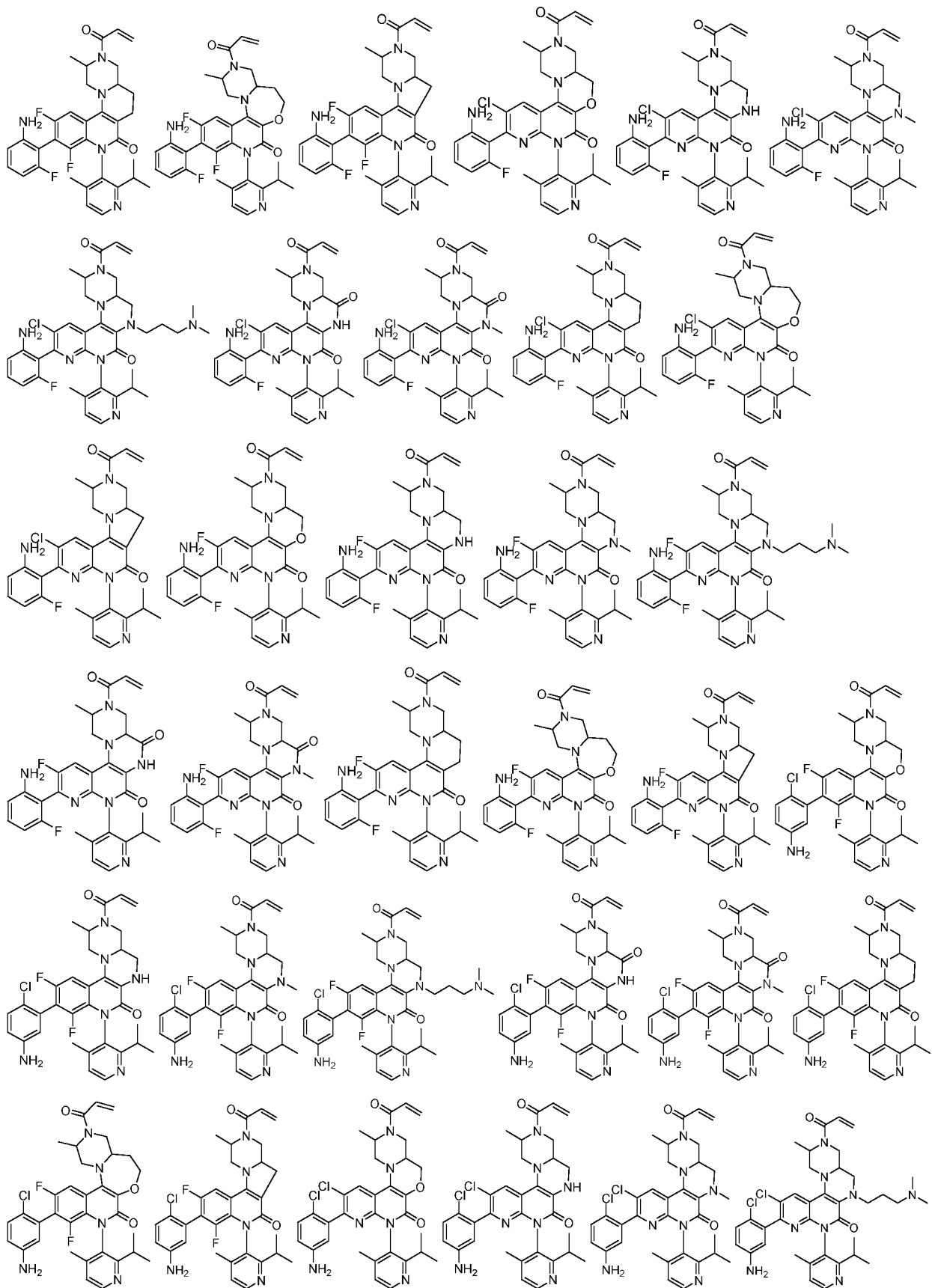


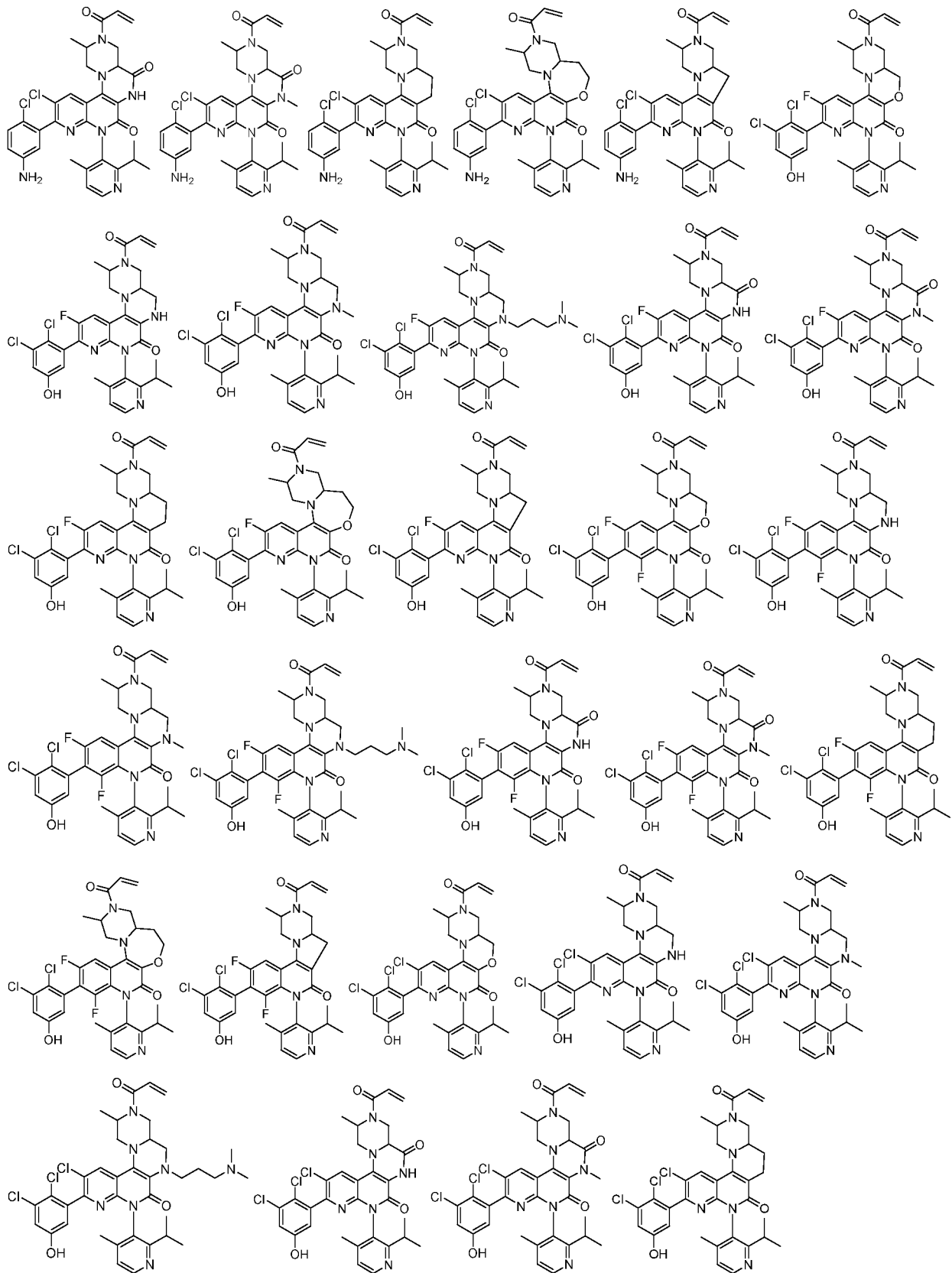


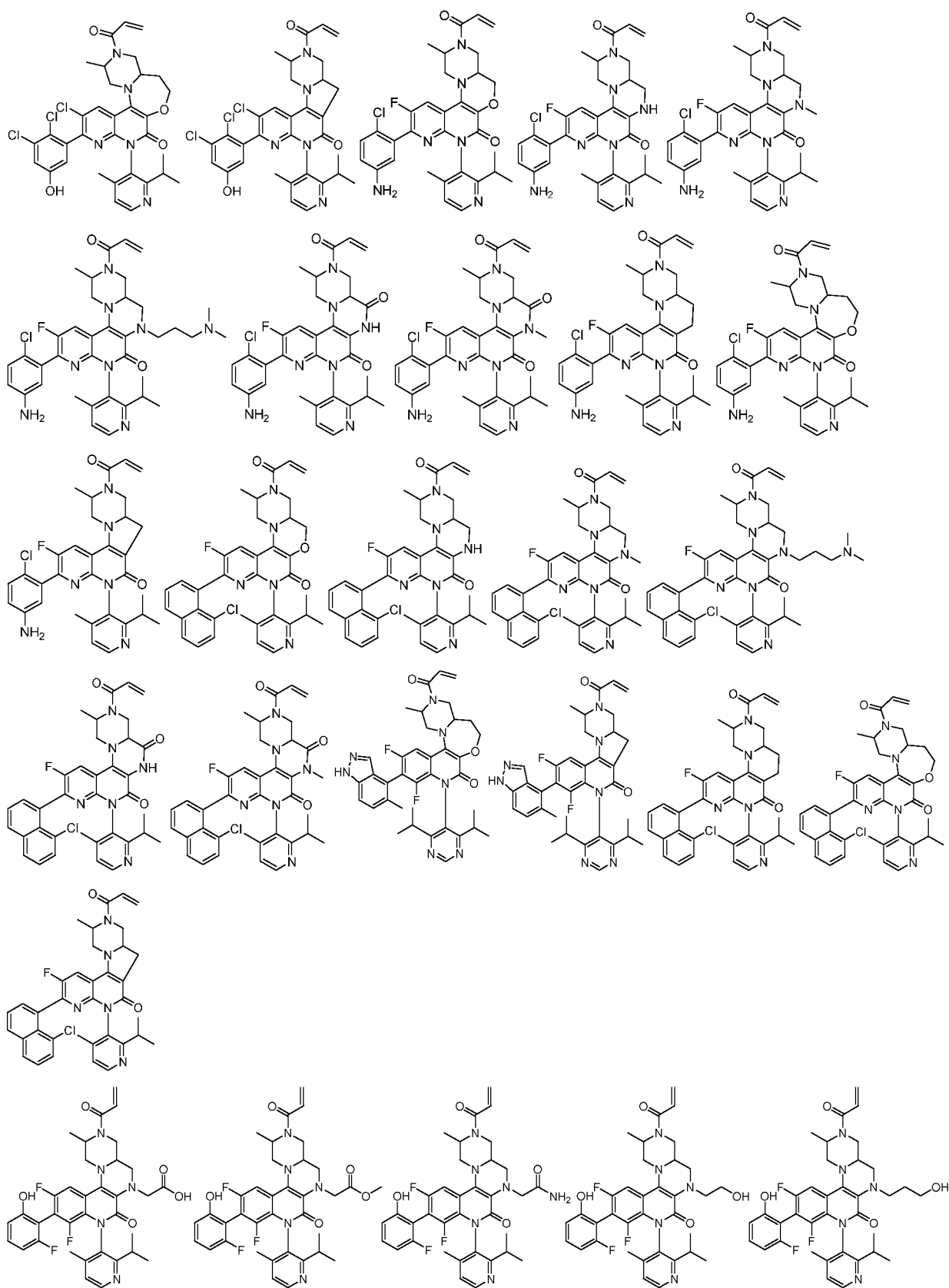


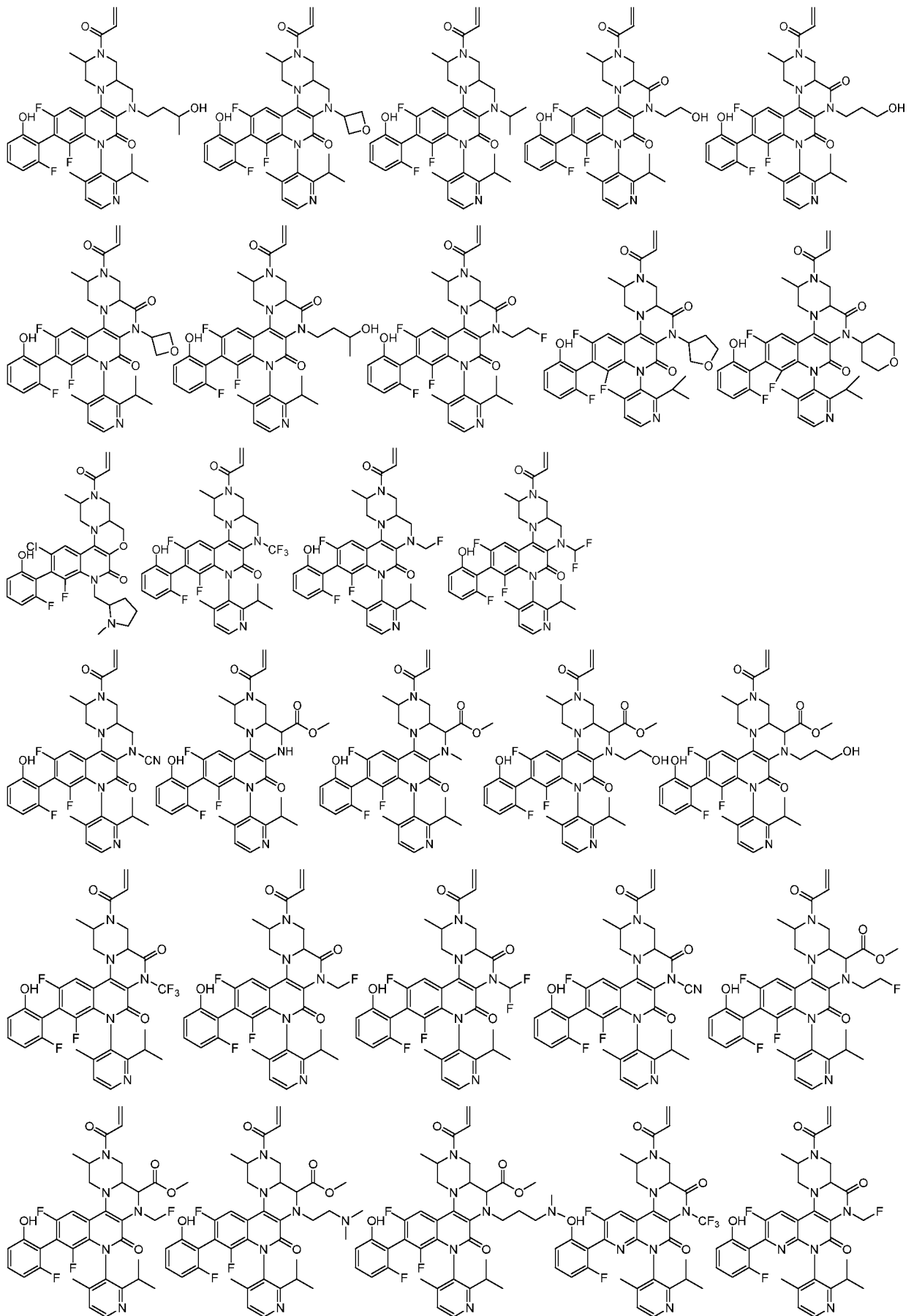


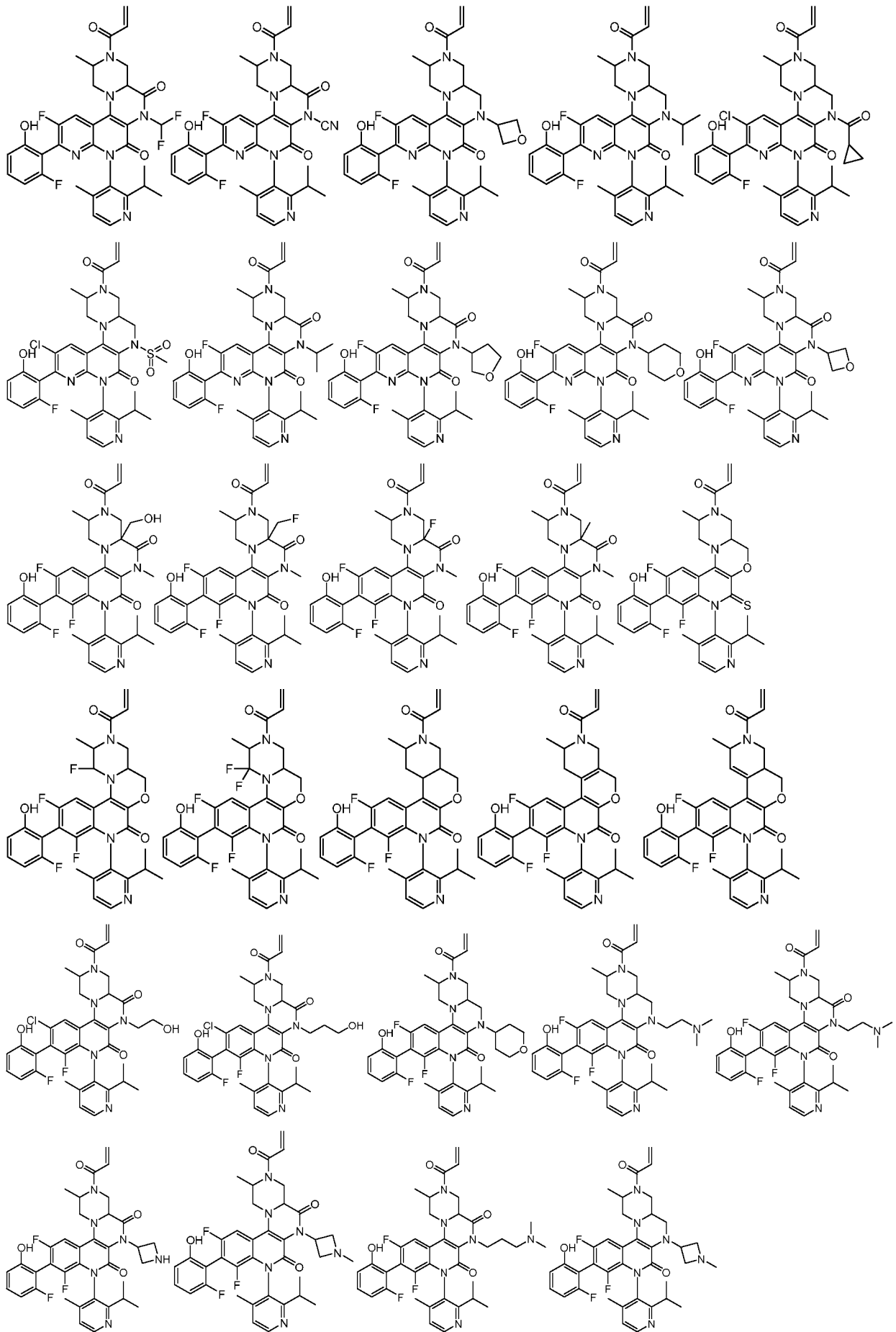


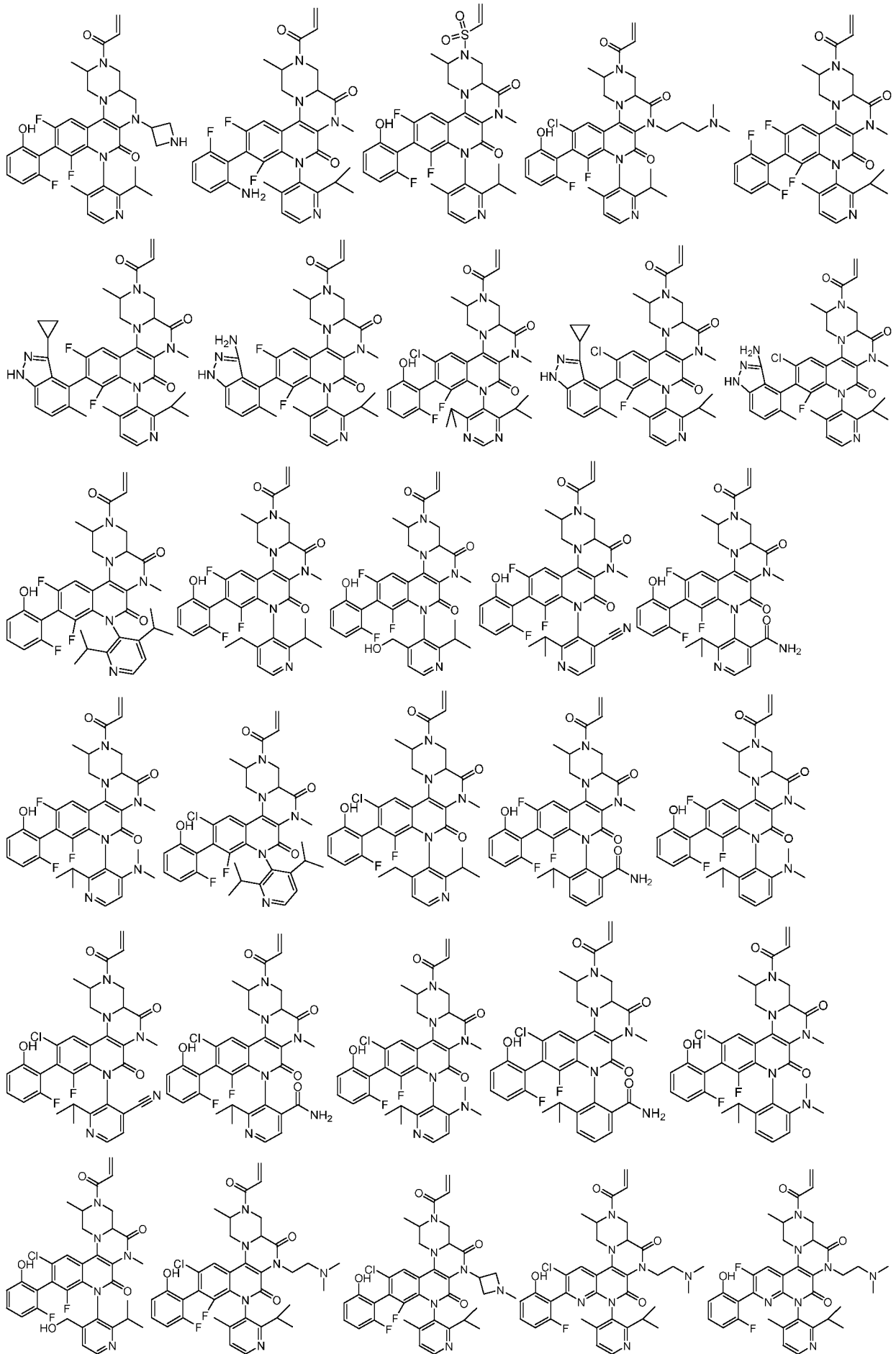


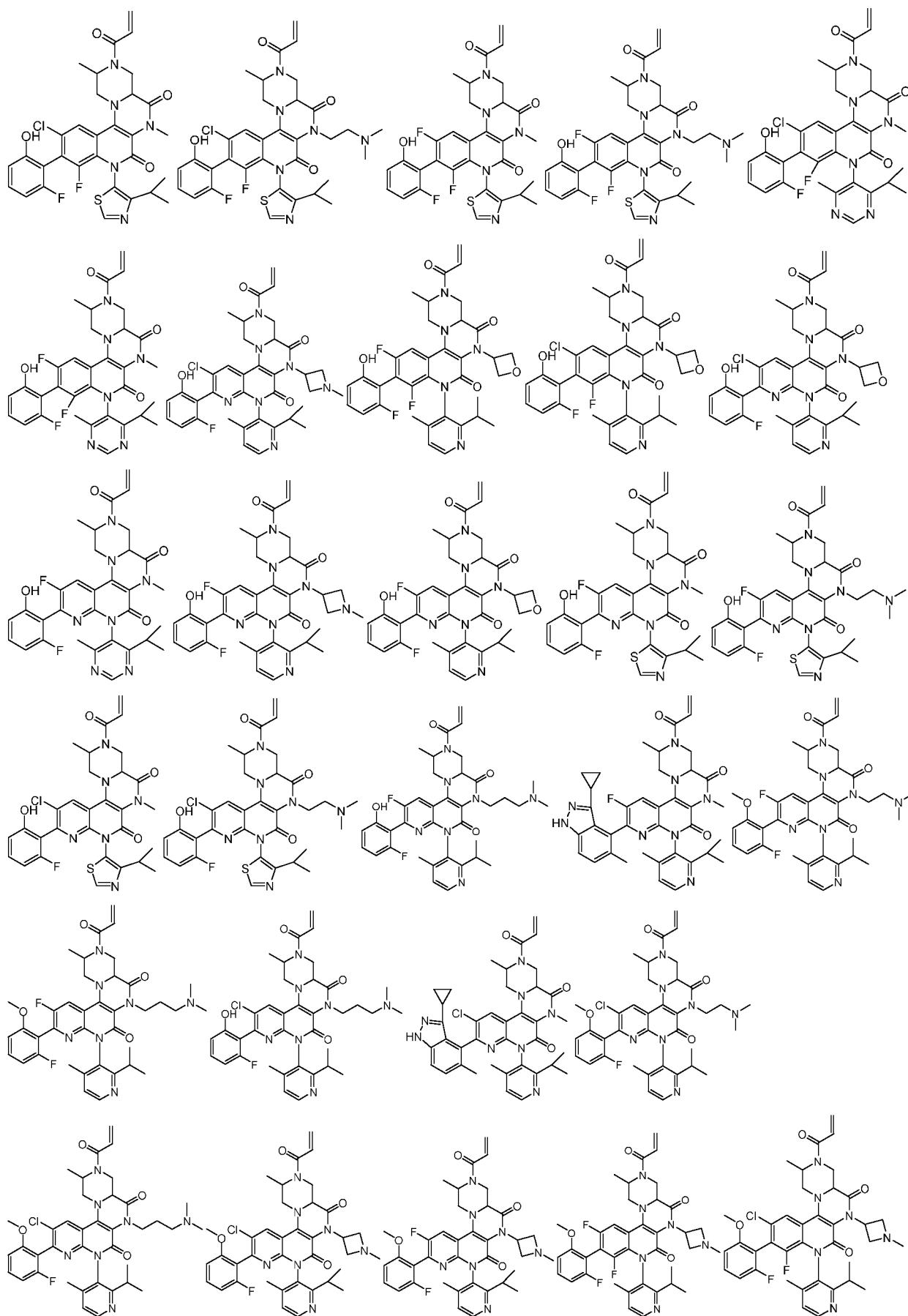


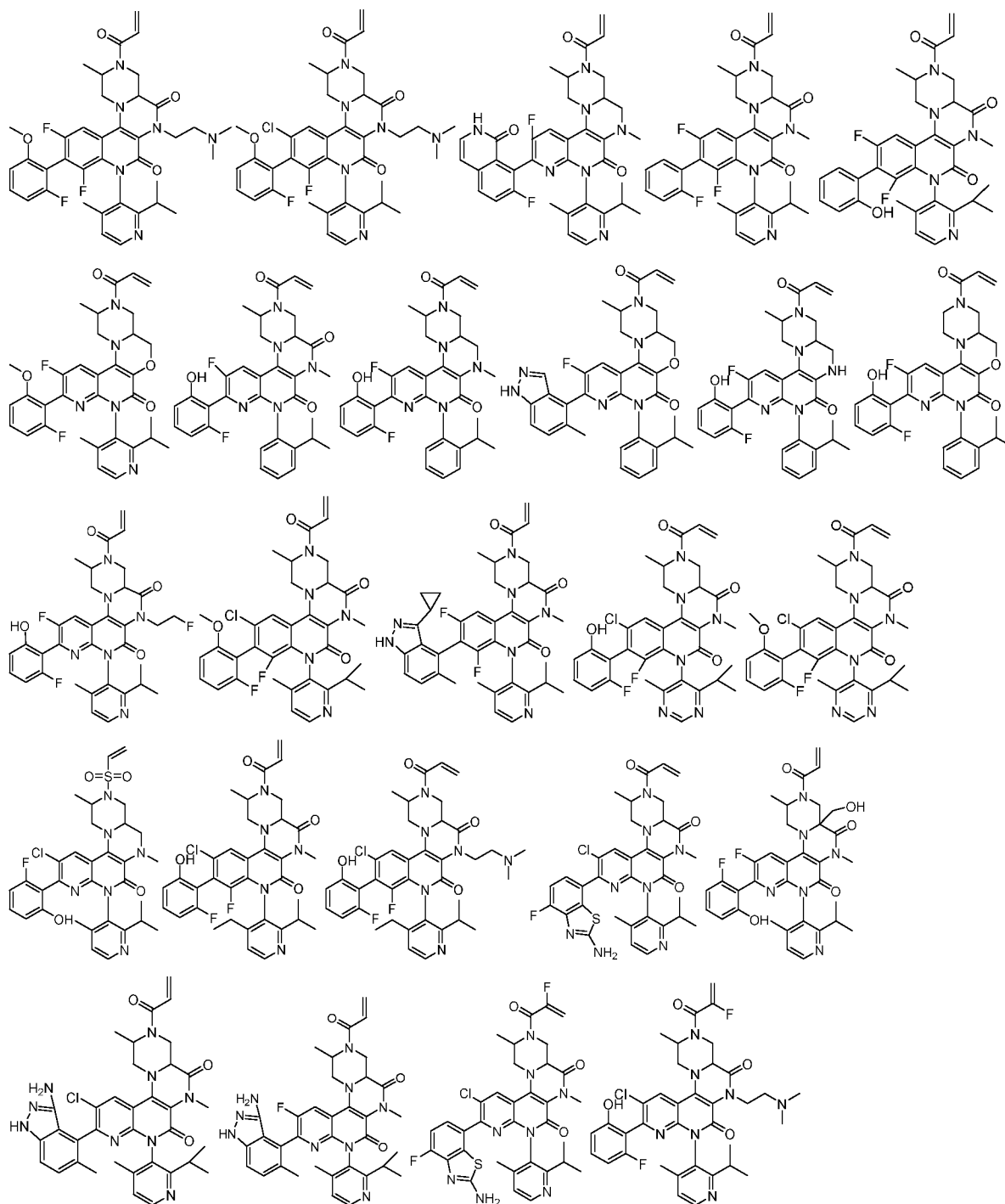








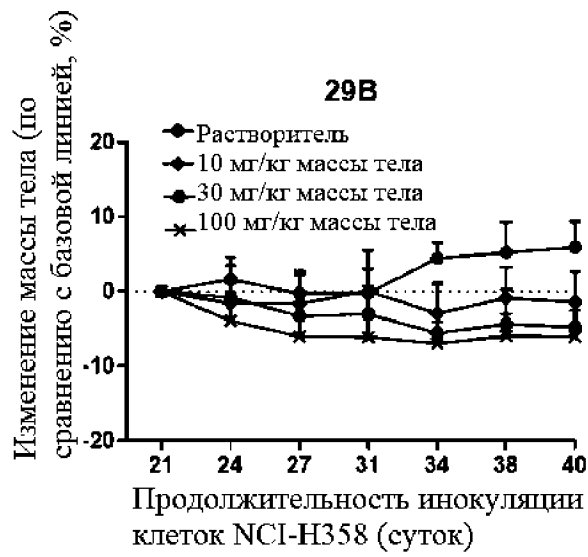




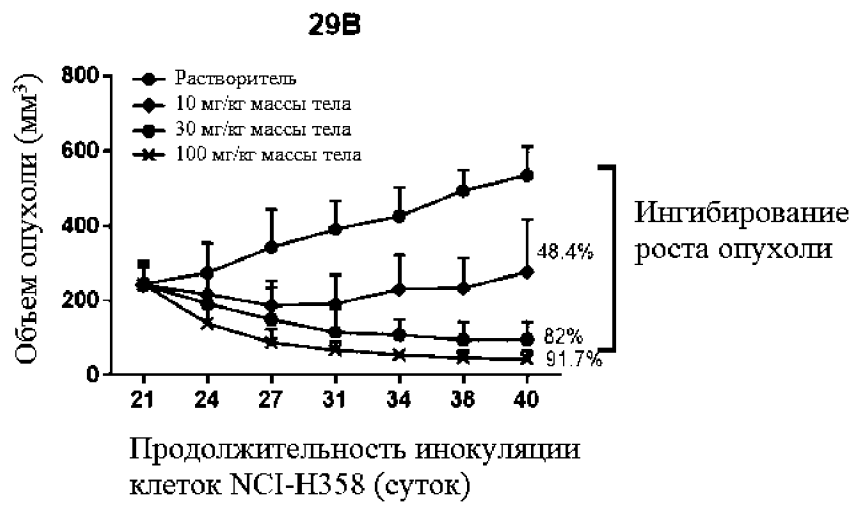
25. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, оптический изомер и его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-24, а также один или более фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей или вспомогательных веществ.

26. Применение соединения, его оптического изомера и его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-24 или фармацевтической композиции по п. 25 в получении лекарственного средства для предотвращения и/или лечения заболеваний, связанных с геном KRAS-G12C.

27. Применение по п. 26, в котором заболевания, связанные с геном KRAS-G12C, выбраны из немелкоклеточного рака легкого, рака ободочной кишки и рака поджелудочной железы.



Фиг. 1



Фиг. 2