

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202291326 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.11.21(22) Дата подачи заявки
2020.10.28

(51) Int. Cl. C07D 309/04 (2006.01)
C07D 319/12 (2006.01)
C07D 309/10 (2006.01)
C07D 309/08 (2006.01)
C07C 317/14 (2006.01)
C07D 307/10 (2006.01)
C07D 309/12 (2006.01)
C07D 211/46 (2006.01)
C07D 309/06 (2006.01)
C07D 205/04 (2006.01)
C07D 275/02 (2006.01)
C07D 207/06 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 295/08 (2006.01)
A61K 31/10 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ SSAO И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) PCT/CN2019/113957;

PCT/CN2020/087022

(32) 2019.10.29; 2020.04.26

(33) CN

(86) PCT/CN2020/124381

(87) WO 2021/083209 2021.05.06

(71) Заявитель:

ЭККОДЖЕН (ШАНХАЙ) КО., ЛТД.
(CN)

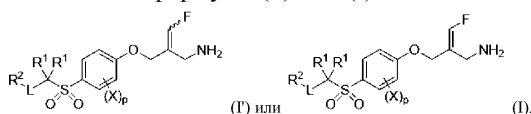
(72) Изобретатель:

Жэнь Цзайфан, Сунь Сюэфэн, Сюй
Цин (CN)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к соединению формулы (I') или (I)



или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру, который модулирует активность SSAO, фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I') или (I), и способу лечения или профилактики заболевания, при котором SSAO играет роль.

A1

202291326

202291326

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-574134ЕА/030

ИНГИБИТОРЫ SSAO И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Семикарбазид-чувствительная аминоксидаза/васкулярный адгезивный белок-1 (SSAO/VAP-1) существует как в виде мембраносвязанной изоформы, так и в виде растворимой в плазме изоформы. Он преимущественно экспрессируется на поверхности эндотелиальных клеток, гладких мышцах сосудов и жировых клетках. И мембраносвязанный белок VAP-1, и растворимый фермент SSAO обладают ферментативной активностью аминоксидазы. SSAO катализирует окислительное дезаминирование первичных аминов и дает альдегид, перекись водорода и аммоний. Белок и активности SSAO участвуют в адгезии лейкоцитов и их миграции из крови в ткани, что часто усиливается при воспалении.

SSAO/VAP-1 участвует во многих клеточных процессах, включая распределение глюкозы, воспалительные реакции и связанную с ними боль, а также рекрутирование лейкоцитов. Высокие уровни активности этого фермента связаны с диабетом, атеросклерозом, инсультом и его осложнениями, хроническим заболеванием почек и болезнью Альцгеймера, среди других нарушений. SSAO/VAP-1 также участвует в патогенезе заболеваний печени, таких как жировая болезнь печени.

Неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD) демонстрирует все повышающуюся распространенность наряду с глобальным ростом диабета и метаболического синдрома. NAFLD, континуум печеночных аномалий от неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD) до неалкогольного стеатогепатита (NAFL), можно охарактеризовать как эктопическое накопление липидов, прогрессирующее лобулярное воспаление, дегенерацию гепатоцитов и фиброз в печени. Он имеет переменное течение, но может привести к циррозу, раку печени и другим заболеваниям, связанным с печенью. Следовательно, существует потребность в лечении NAFLD и/или NAFL.

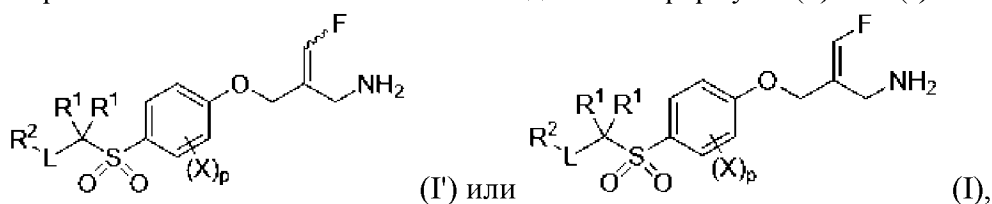
Считается, что ингибитор SSAO/VAP-1 способен уменьшать воспаление и фиброз печени и, таким образом, обеспечивать лечение заболеваний печени, в частности, NAFLD и/или NAFL. Кроме того, поскольку активация SSAO/VAP-1 связана с воспалением и связанной с ним болью, ингибирование SSAO/VAP-1 также может быть полезным при лечении боли и, в частности, боли, связанной с остеоартритом.

В настоящее время не существует одобренных препаратов для лечения NAFL, в то время как стандарт лечения NAFL, включая контроль диеты и/или изменение образа жизни, часто неэффективен, когда становится очевидным повреждение клеток печени и воспаление. Кроме того, в современных стандартах лечения боли, преобладают нестероидные противовоспалительные препараты (NSAID) и опиоиды, которые не рекомендуются для постоянного применения из-за побочных эффектов и привыкания. Таким образом, существует потребность в ингибиторах SSAO/VAP-1 в качестве терапевтических средств для лечения хронической боли. Настоящая заявка обращается к

этой потребности.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Первый аспект заявки относится к соединению формулы (I') или (I):



или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру, где R^1 , R^2 , L , X и p являются такими, как подробно описано ниже.

Другой аспект заявки относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I') или (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, а также фармацевтически приемлемый разбавитель, эксципиент или носитель.

Другой аспект заявки относится к способу лечения SSAO-опосредованного нарушения. Способ включает введение субъекту, нуждающемуся в лечении заболевания или нарушения, связанного с модуляцией SSAO, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I') или (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I') или (I), или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, и фармацевтически приемлемый разбавитель, эксципиент или носитель.

Другой аспект применения относится к способу уменьшения воспаления печени. Способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I') или (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I') или (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, и фармацевтически приемлемый разбавитель, эксципиент или носитель.

Другой аспект заявки относится к способу уменьшения нейровоспаления. Способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I') или (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I') или (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, и фармацевтически приемлемый разбавитель, эксципиент или носитель.

Другой аспект заявки относится к способу уменьшения фиброза печени. Способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I') или (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера, или терапевтически эффективного

количества фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I') или (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, и фармацевтически приемлемый разбавитель, эксципиент или носитель.

Другой аспект заявки относится к способу уменьшения фиброза легких. Способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I') или (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I') или (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, и фармацевтически приемлемый разбавитель, эксципиент или носитель.

Другой аспект заявки относится к способу лечения заболеваний печени. Способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I') или (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I') или (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, и фармацевтически приемлемый разбавитель, эксципиент или носитель.

Другой аспект заявки относится к способу лечения неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD). Способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I') или (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I') или (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, и фармацевтически приемлемый разбавитель, эксципиент или носитель.

Другой аспект заявки относится к способу лечения неалкогольного стеатогепатита (NAFL). Способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I') или (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I') или (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер и фармацевтически приемлемый разбавитель, эксципиент или носитель.

Другой аспект заявки относится к способу лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I') или (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I') или (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, и фармацевтически приемлемый разбавитель,

количества фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I') или (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, и фармацевтически приемлемый разбавитель, эксципиент или носитель.

Другой аспект заявки относится к способу лечения воспаления. Способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I') или (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I') или (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, и фармацевтически приемлемый разбавитель, эксципиент или носитель.

Другой аспект заявки относится к способу лечения боли. Способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I') или (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I') или (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, и фармацевтически приемлемый разбавитель, эксципиент или носитель.

Другой аспект заявки относится к способу лечения боли, связанной с остеоартритом. Способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I') или (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I') или (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, и фармацевтически приемлемый разбавитель, эксципиент или носитель.

Другой аспект заявки относится к способу модулирования (*например*, ингибирования) SSAO. Способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I') или (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I') или (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, и фармацевтически приемлемый разбавитель, эксципиент или носитель.

Другой аспект заявки относится к соединению формулы (I') или (I), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру, или к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I') или (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, и фармацевтически приемлемый разбавитель, эксципиент или носитель, для применения в способе лечения SSAO-опосредованного нарушения или модулирования (*например*, ингибирования) SSAO.

Другой аспект заявки относится к применению соединения формулы (I') или (I), или

его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера, или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I') или (I), или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, и фармацевтически приемлемый разбавитель, эксципиент или носитель, при производстве лекарственного средства для лечения SSAO-опосредованного нарушения или для модулирования (*например*, ингибирования) SSAO.

В настоящей заявке дополнительно предлагаются способы лечения заболевания или нарушения, связанного с модуляцией SSAO, включая, но не ограничиваясь ими, заболевания печени, неалкогольный стеатогепатит (NAFL), сердечно-сосудистые заболевания, метаболические заболевания, воспаление и боль, включающие введение субъекту, страдающему по меньшей мере одним из заболеваний или нарушений, соединения формулы (I') или (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера.

В настоящей заявке предложены ингибиторы SSAO, которые являются терапевтическими агентами при лечении заболеваний, таких как заболевания печени, неалкогольный стеатогепатит (NAFL), сердечно-сосудистые заболевания, метаболические заболевания, воспаление, боль и другие заболевания, связанные с модулированием SSAO.

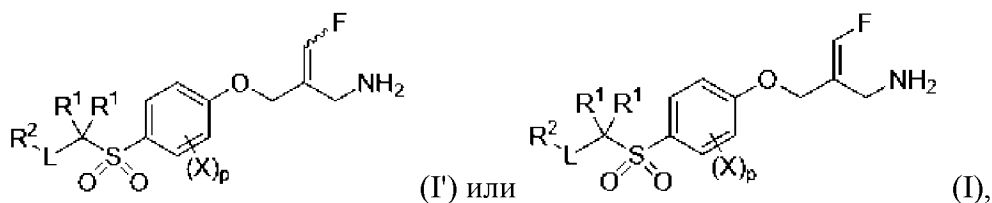
В настоящей заявке также предложены соединения и композиции с улучшенным профилем эффективности и безопасности по сравнению с известными ингибиторами SSAO. В настоящей заявке также предложены агенты с новыми механизмами действия в отношении SSAO при лечении различных типов заболеваний, включая заболевания печени, неалкогольный стеатогепатит (NAFL), сердечно-сосудистые заболевания, нарушения обмена веществ, воспаление и боль. В конечном счете, настоящая заявка предлагает медицинскому сообществу новую фармакологическую стратегию лечения заболеваний и нарушений, связанных с SSAO.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Соединения по заявке

Настоящая заявка относится к соединениям и их композициям, которые способны модулировать активность семикарбазид-чувствительной аминоксидазы (SSAO). В заявке описаны способы лечения, профилактики или улучшения состояния при заболевании или нарушении, в котором играет роль SSAO, путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I') или (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера. Соединения по настоящей заявке могут быть использованы для лечения различных SSAO-опосредованных заболеваний и нарушений путем ингибирования активности SSAO. Ингибирование SSAO обеспечивает лечение, профилактику или облегчение заболеваний, включая, помимо прочего, заболевания печени, неалкогольный стеатогепатит (NAFL), сердечно-сосудистые заболевания, нарушения обмена веществ, воспаление и боль.

В первом аспекте заявки описано соединение формулы (I') или (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где:

каждый X независимо представляет собой Cl или F;

p равно 0, 1, 2 или 3;

L отсутствует, представляет собой -O-, (C₁-C₄) алкилен, замещенный (C₁-C₄) алкилен, -O-(C₁-C₄) алкилен, замещенный -O-(C₁-C₄) алкилен, (C₁-C₄)алкилен-O- или замещенный (C₁-C₄)алкилен-O-, где замещенный (C₁-C₄) алкилен, замещенный -O-(C₁-C₄) алкилен или замещенный (C₁-C₄) алкилен-O- замещен одним или несколькими L¹;

каждый L¹ независимо представляет собой (C₁-C₄)алкил, F или CF₃; или два L¹ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-5-членное циклоалкильное кольцо;

каждый R¹ независимо представляет собой H, F, метил, этил или CF₃;

R² представляет собой (C₁-C₄) алкил, замещенный одним или несколькими (C₁-C₄) алкокси, (C₁-C₄) алкокси, NR³C(O)R⁴, C(O)NR³R⁴, фенил, (C₃-C₈) циклоалкил, гетероциклил, содержащий одно или два 3-6-членных кольца и 1-3 гетероатома, выбранных из N и O, или гетероарил, содержащий одно или два 5-6-членных кольца, и от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O, где фенил, циклоалкил, гетероциклил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R⁵;

R³ представляет собой H, метил или этил;

R⁴ представляет собой (C₁-C₄) алкил или (C₃-C₁₀) циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими R⁸; или

R³ и R⁴ вместе с атомом(ами), к которому они присоединены, образуют 3-6-членное кольцо, необязательно содержащее один дополнительный гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный одним или несколькими R⁵;

каждый R⁵ независимо представляет собой (C₁-C₄)алкил, (C₁-C₄)алкокси, гидроксид, циано, оксо, C(O)R⁷, C(O)NR⁷R⁷, NR³C(O)R⁷, NR³S(O)₂R⁴, S(O)₂R⁴, (C₁-C₄) алкил, замещенный одним или несколькими гидрокси или R⁶, (C₃-C₁₀)циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими гидрокси или R⁶, или гетероциклил, содержащий одно или два 3-6-членных кольца и 1-3 гетероатома, выбранных из N и O и необязательно замещенный одним или несколькими гидрокси или R⁶; или два R⁵ вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, образуют 3-5-членное насыщенное или 5- или 6-членное ароматическое кольцо, необязательно содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N и O;

каждый R⁶ независимо представляет собой NR³C(O)R⁷ или C(O)NR³R⁷;

каждый R⁷ независимо представляет собой

ОН, (C₁-C₄) алкокси, (C₁-C₆) алкил, необязательно замещенный одним или

несколькими (C_1 - C_4) алкокси, CF_3 , F или (C_3 - C_{10}) циклоалкил,

(C_3 - C_{10}) циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими R^8 , или фенил, необязательно замещенный одним или несколькими R^8 ;

каждый R^7 независимо представляет собой H, метил или этил; или

R^7 и R^7 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное кольцо, необязательно содержащее один дополнительный гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный одним или несколькими R^8 ; или

R^3 и R^7 вместе с атомом(ами), к которому они присоединены, образуют 3-6-членное кольцо, необязательно содержащее один дополнительный гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный одним или несколькими R^8 ; и

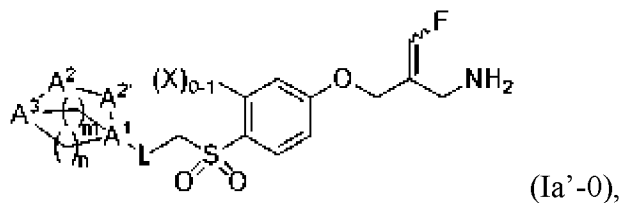
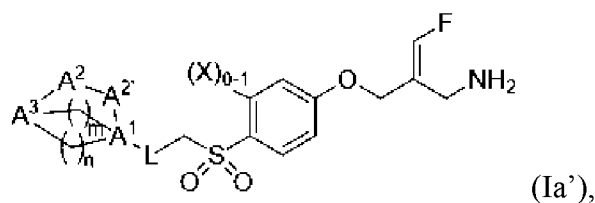
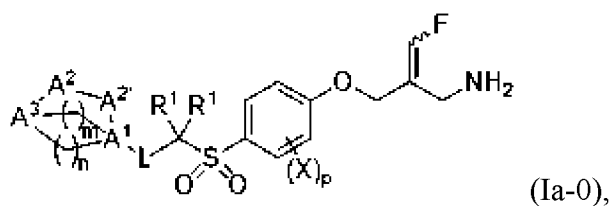
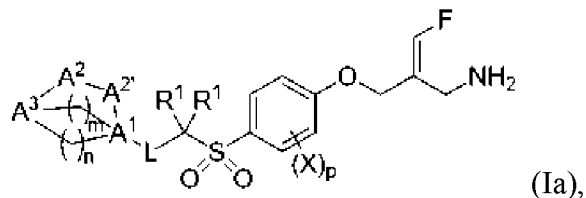
каждый R^8 независимо представляет собой (C_1 - C_4) алкил, (C_1 - C_4) алкокси, CF_3 , OH или F.

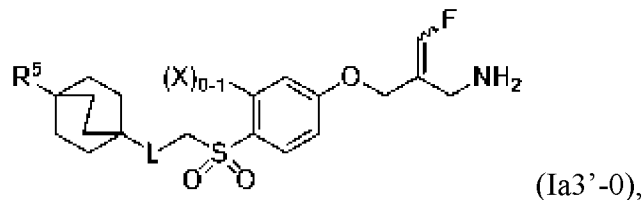
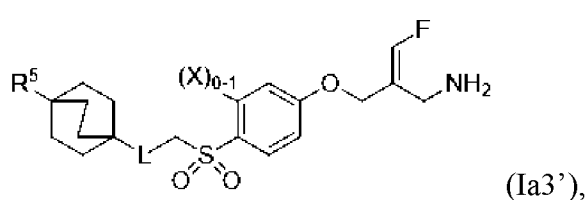
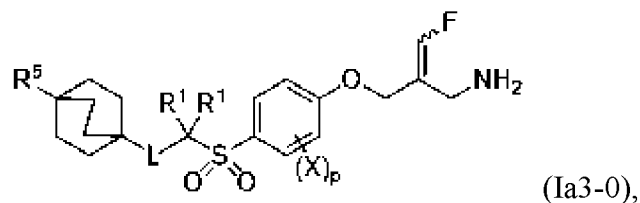
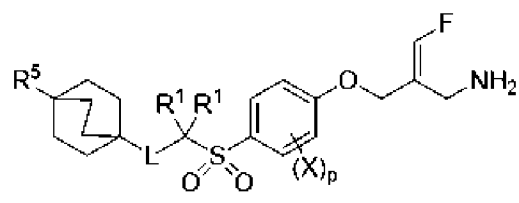
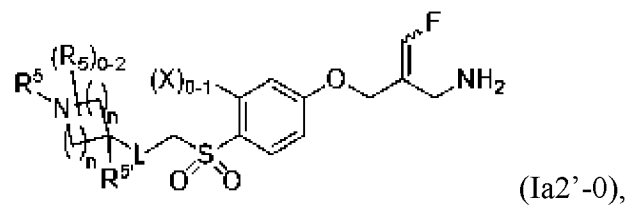
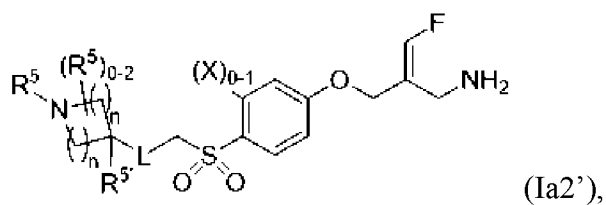
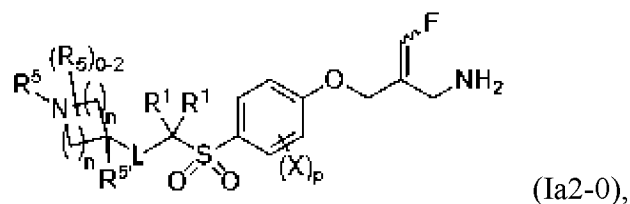
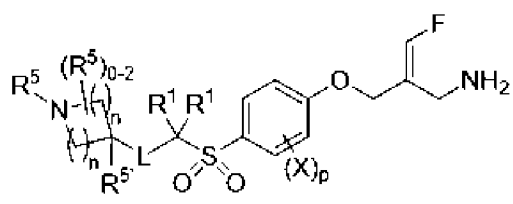
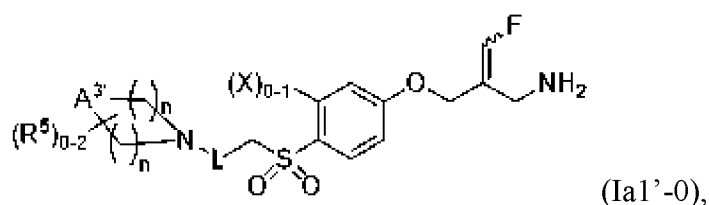
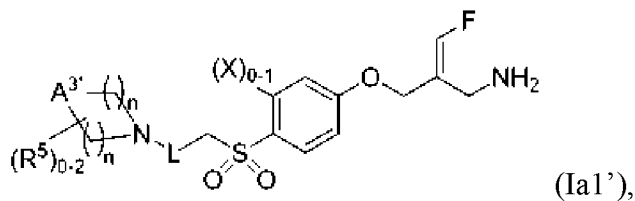
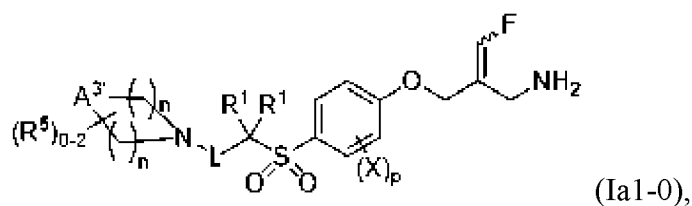
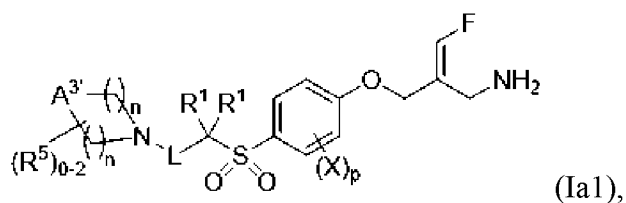
В некоторых вариантах осуществления, в соединениях формулы (I') или (I) каждый R^7 независимо представляет собой

(C_1 - C_4) алкокси, (C_1 - C_6) алкил, необязательно замещенный одним или несколькими (C_1 - C_4) алкокси, CF_3 , F или (C_3 - C_{10}) циклоалкил,

(C_3 - C_{10}) циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими R^8 , или фенил, необязательно замещенный одним или несколькими R^8 .

В некоторых вариантах осуществления, соединения Формулы (I') или (I) имеют структуру Формулы (Ia), (Ia-0), (Ia'), (Ia'-0), (Ia1), (Ia1-0), (Ia1'), (Ia1'-0), (Ia2), (Ia2-0), (Ia2'), (Ia2'-0), (Ia3), (Ia3-0), (Ia3') или (Ia3'-0):





и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, пролекарств, стереоизомеров и таутомеров,

в которой:

A¹ представляет собой N или CR⁵;

R^5 представляет собой H, (C_1-C_4) алкил, (C_1-C_4) алкокси, гидроксид или циано;

A^2 и A^2' независимо отсутствуют, представляют собой CH_2 , CHR^5 , $C(R^5)_2$, NH, NR^5 или O, при условии, что по меньшей мере один из A^2 и A^2' не отсутствует, и что A^2-A^2' не является O-O, O-NH, O- NR^5 , NH-O, NH-NH, NH- NR^5 , NR^5 -O, NR^5 -NH или NR^5 - NR^5 ;

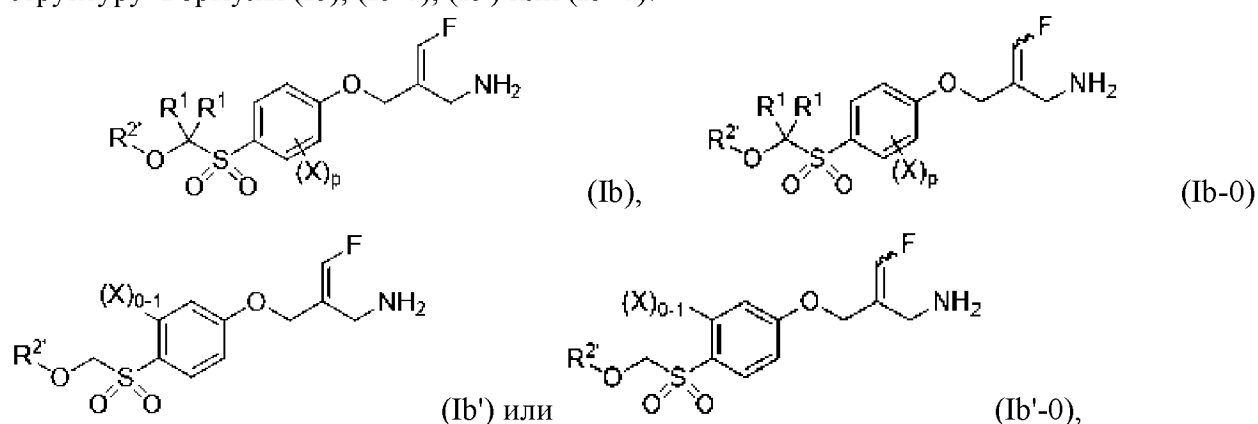
A^3 представляет собой CH_2 , CHR^5 , $C(R^5)_2$, NH, NR^5 или O, когда m равно 0, или CH или CR^5 , когда m равно 1 или 2, при условии, что A^2-A^3 не является O-O, O-NH, O- NR^5 , NH-O, NH-NH, NH- NR^5 , NR^5 -O, NR^5 -NH или NR^5 - NR^5 ;

A^3' представляет собой CH_2 , CHR^5 , $C(R^5)_2$, NH, NR^5 или O;

m равно 0, 1 или 2; и

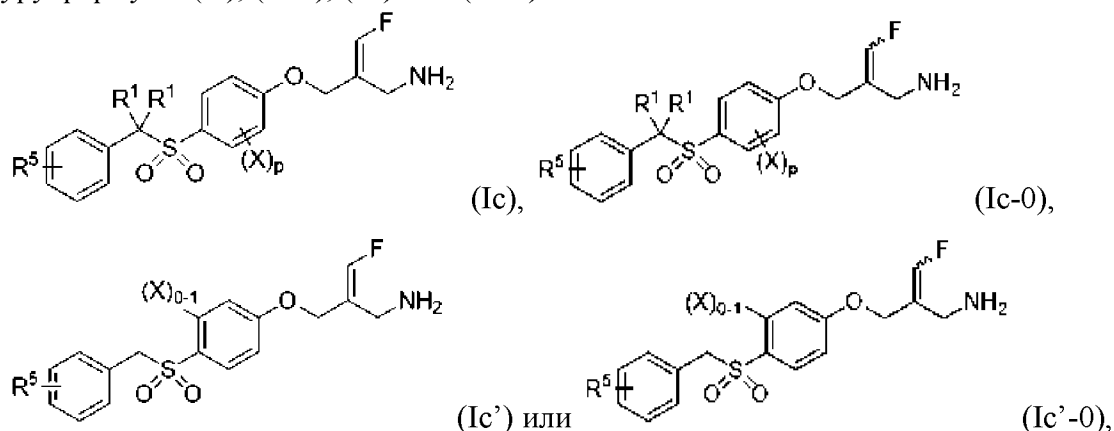
n равно 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления, соединения Формулы (I') или (I) имеют структуру Формулы (Ib), (Ib-0), (Ib') или (Ib'-0):



и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, пролекарств, стереоизомеров и таутомеров, где $R^{2'}$ представляет собой (C_1-C_4) алкил, замещенный одним или несколькими (C_1-C_4) алкокси, (C_1-C_4) алкокси, $NR^3C(O)R^4$, $C(O)NR^3R^4$ или гетероцикл, содержащий одно или два 3-6-членных кольца и 1-3 гетероатома, выбранных из N и O, где гетероцикл необязательно замещен один или несколько R^5 .

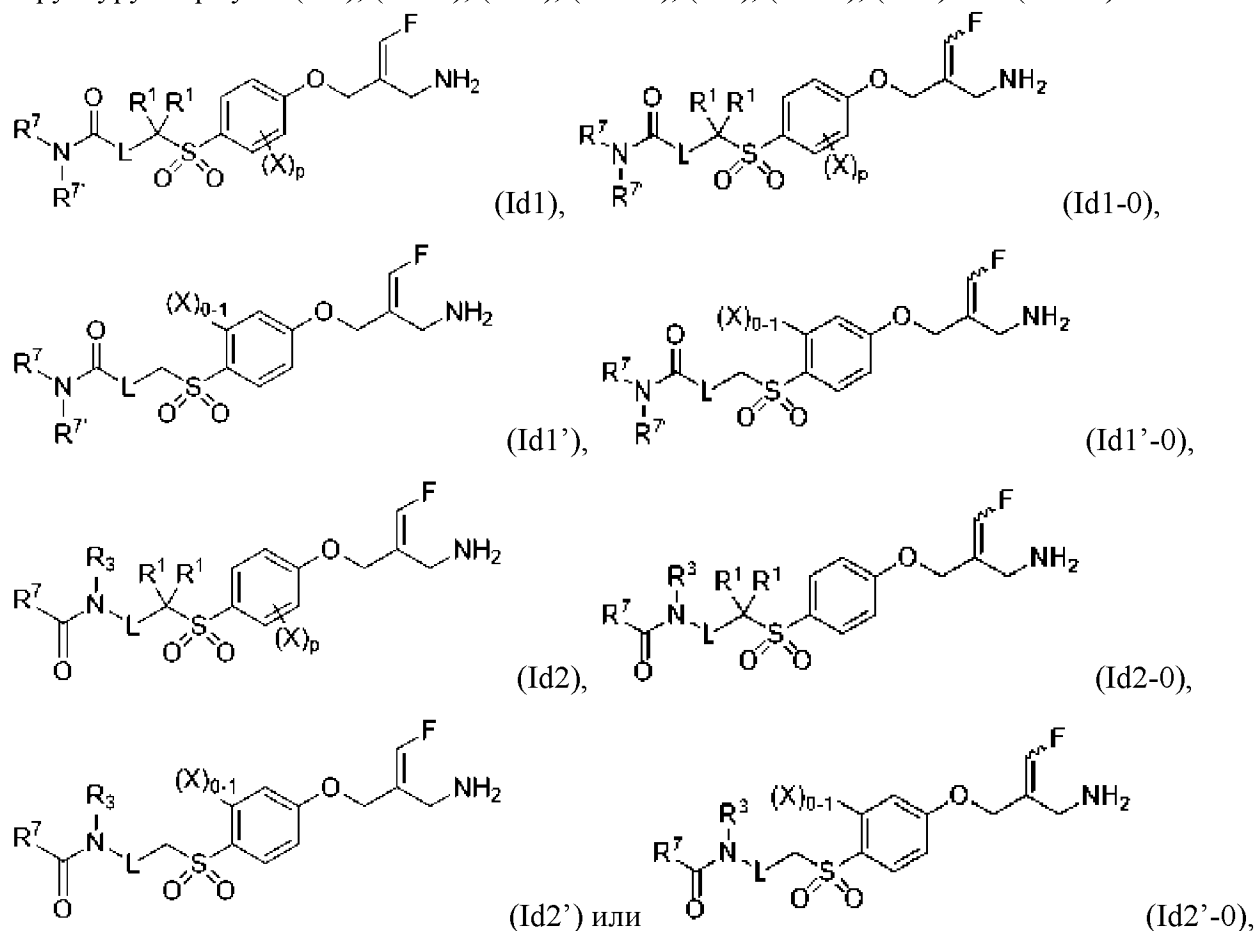
В некоторых вариантах осуществления, соединения формулы (I') или (I) имеют структуру формулы (Ic), (Ic-0), (Ic') или (Ic'-0):



и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, пролекарств, стереоизомеров и таутомеров.

В некоторых вариантах осуществления, соединения Формулы (I') или (I) имеют

структуру Формулы (Id1), (Id1-0), (Id1'), (Id1'-0), (Id2), (Id2-0), (Id2') или (Id2'-0):



и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, пролекарств, стереоизомеров и таутомеров.

Для приведенных выше формул, где это применимо:

В некоторых вариантах осуществления, L отсутствует, представляет собой -O-, (C₁-C₄) алкилен, замещенный (C₁-C₄) алкилен, (C₁-C₄) алкилен-O- или замещенный (C₁-C₄) алкилен-O-.

В некоторых вариантах осуществления, L отсутствует, представляет собой -O-, (C₁-C₂) алкилен, замещенный (C₁-C₂) алкилен, (C₁-C₂) алкилен-O- или замещенный (C₁-C₂) алкилен-O-.

В некоторых вариантах осуществления, L отсутствует или представляет собой -O-.

В некоторых вариантах осуществления, L отсутствует.

В некоторых вариантах осуществления, L представляет собой -O-.

В некоторых вариантах осуществления, L представляет собой (C₁-C₂) алкилен, замещенный одним или несколькими L¹.

В некоторых вариантах осуществления, L представляет собой (C₁-C₂) алкилен-O- или (C₁-C₂) алкилен-O-, замещенный одним или несколькими L¹.

В некоторых вариантах осуществления, каждый L¹ независимо представляет собой (C₁-C₄) алкил, F или CF₃.

В некоторых вариантах осуществления, каждый L¹ независимо представляет собой

метил, этил, F или CF₃.

В некоторых вариантах осуществления, каждый L¹ независимо представляет собой метил или этил.

В некоторых вариантах осуществления, два L¹ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют циклопропильное, циклобутильное или цикlopентильное кольцо.

В некоторых вариантах осуществления, два L¹ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо.

В некоторых вариантах осуществления, каждый R¹ представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления, каждый R¹ независимо представляет собой F, метил, этил или CF₃.

В некоторых вариантах осуществления, каждый R¹ независимо представляет собой метил или этил.

В некоторых вариантах осуществления, каждый R¹ независимо представляет собой метил или CF₃.

В некоторых вариантах осуществления, R² представляет собой (C₁-C₄) алкил (*т.е.* метил, этил, пропил, изопропил, *н*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил), замещенный одним или несколькими (C₁-C₄) алкокси (*т.е.* метокси, этокси, пропокси, изопропокси, *н*-бутокси, изобутокси, *втор*-бутокси или *трет*-бутокси).

В некоторых вариантах осуществления, R² представляет собой метил или этил, замещенный метокси или этокси.

В некоторых вариантах осуществления, R² представляет собой (C₁-C₄) алкокси (*т.е.* метокси, этокси, пропокси, изопропокси, *н*-бутокси, изобутокси, *втор*-бутокси или *трет*-бутокси).

В некоторых вариантах осуществления, R² представляет собой метокси или этокси.

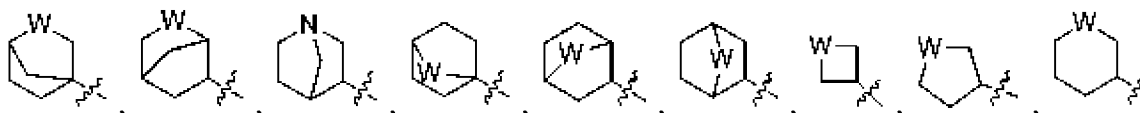
В некоторых вариантах осуществления, R² представляет собой NR³C(O)R⁴ или C(O)NR³R⁴.

В некоторых вариантах осуществления, R² представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими R⁵.

В некоторых вариантах осуществления, R² представляет собой (C₃-C₈) циклоалкил (*например*, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил или циклооктил, или спиро-, мостиковый или конденсированный циклоалкил), необязательно замещенный одним или несколькими R⁵.

В некоторых вариантах осуществления, R² представляет собой гетероциклил (*например*, спиро-, мостиковый или конденсированный гетероциклил), необязательно замещенный одним или несколькими R⁵.

В некоторых вариантах осуществления, R² представляет собой гетероциклил, выбранный из:



метила, этила, циклопентила и фенила.

В некоторых вариантах осуществления, R^3 и R^4 вместе с атомом(ами), к которому они присоединены, образуют 4-членное кольцо, необязательно содержащее один дополнительный гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный одним или несколькими R^5 . В некоторых вариантах осуществления, каждый R^5 независимо выбран из метила, этила, циклопентила и фенила.

В некоторых вариантах осуществления, R^3 и R^4 вместе с атомом(ами), к которому они присоединены, образуют 5-членное кольцо, необязательно содержащее один дополнительный гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный одним или несколькими R^5 . В некоторых вариантах осуществления, каждый R^5 независимо выбран из метила, этила, циклопентила и фенила.

В некоторых вариантах осуществления, R^3 и R^4 вместе с атомом(ами), к которому они присоединены, образуют 6-членное кольцо, необязательно содержащее один дополнительный гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный одним или несколькими R^5 . В некоторых вариантах осуществления, каждый R^5 независимо выбран из метила, этила, циклопентила и фенила.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^5 представляет собой (C_1 - C_4) алкил (*т.е.* метил, этил, пропил, изопропил, *н*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил), (C_1 - C_4) алкокси (*т.е.* метокси, этокси, пропокси, изопропокси, *н*-бутокси, изобутокси, *втор*-бутокси или *трет*-бутокси), гидроксид, циано, оксо, $C(O)R^7$, $C(O)NR^7R^{7'}$, $NR^3C(O)R^7$, $NR^3S(O)_2R^4$, $S(O)_2R^4$ или (C_1 - C_4) алкил (*т.е.*, метил, этил, пропил, изопропил, *н*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил), замещенный одним или несколькими гидроксид или R^6 .

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^5 представляет собой (C_1 - C_4) алкил (*т.е.* метил, этил, пропил, изопропил, *н*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил), (C_1 - C_4) алкокси (*т.е.* метокси, этокси, пропокси, изопропокси, *н*-бутокси, изобутокси, *втор*-бутокси или *трет*-бутокси)), гидроксид, циано, оксо или (C_1 - C_4) алкил (*т.е.*, метил, этил, пропил, изопропил, *н*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил)) замещенный одним или несколькими гидроксид или R^6 .

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^5 представляет собой метил, метокси, гидроксид или циано.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^5 представляет собой $C(O)R^7$, $C(O)NR^7R^{7'}$, $NR^3C(O)R^7$, $NR^3S(O)_2R^4$ или $S(O)_2R^4$.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^5 представляет собой $C(O)R^7$, $C(O)NR^7R^{7'}$ или $NR^3C(O)R^7$.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^5 представляет собой (C_3 - C_{10}) циклоалкил (*например*, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил или циклооктил, или спиро-, мостиковый или конденсированный циклоалкил), необязательно замещенный одним или больше гидроксид или R^6 . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^5 представляет собой (C_3 - C_6) циклоалкил

(например, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил, или спиро-, мостиковый или конденсированный циклоалкил), необязательно замещенный одним или несколькими гидроксигруппами или R^6 . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^5 представляет собой циклопропил или циклобутил, необязательно замещенный одним или несколькими гидроксигруппами или R^6 .

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^5 представляет собой гетероциклический, содержащий одно или два 3-6-членных кольца и 1-3 гетероатома, выбранных из N и O и необязательно замещенный одним или несколькими гидроксигруппами или R^6 . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^5 представляет собой гетероциклический, содержащий одно 3-6-членное кольцо и 1-3 гетероатома, выбранных из N и O и необязательно замещенный одним или несколькими гидроксигруппами или R^6 . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^5 представляет собой гетероциклический, содержащий одно 3-6-членное кольцо и 1-2 гетероатома, выбранных из N и O и необязательно замещенный одним или несколькими гидроксигруппами или R^6 . В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один R^5 представляет собой гетероциклический, содержащий одно 3-6-членное кольцо и 1 гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный одним или несколькими гидроксигруппами или R^6 . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^5 представляет собой гетероциклический, содержащий два 3-6-членных кольца и 1-3 гетероатома, выбранных из N и O и необязательно замещенный одним или несколькими гидроксигруппами или R^6 . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^5 представляет собой гетероциклический, содержащий два 3-6-членных кольца и 1-2 гетероатома, выбранных из N и O и необязательно замещенный одним или несколькими гидроксигруппами или R^6 .

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере два R^5 вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, образуют 3-5-членное насыщенное или 5- или 6-членное ароматическое кольцо, необязательно содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N и O.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере два R^5 вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, образуют фенильное кольцо.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере два R^5 вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, образуют 3-5-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N и O.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^5 представляет собой (C_1-C_4) алкил (*т.е.* метил, этил, пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил), (C_1-C_4) алкокси (*т.е.* метокси, этокси, пропокси, изопропокси, *n*-бутокси, изобутокси, *втор*-бутокси или *трет*-бутокси), гидроксигруппа, циано, оксо или (C_1-C_4) алкил, замещенный одним или несколькими гидроксигруппами или R^6 .

В некоторых вариантах осуществления, $R^{5'}$ представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления, $R^{5'}$ представляет собой (C_1-C_4) алкил (*т.е.* метил, этил, пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил), (C_1-C_4)

алкокси (*т.е.* метокси, этокси, пропокси, изопропокси, *н*-бутокси, изобутокси, *втор*-бутокси или *трет*-бутокси), гидроксид или циано.

В некоторых вариантах осуществления, $R^{5'}$ представляет собой метил, метокси, гидроксид или циано.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^6 представляет собой $NR^3C(O)R^7$.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^6 представляет собой $C(O)NR^3R^7$.

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^7 независимо представляет собой (C_1 - C_4) алкокси, (C_1 - C_6) алкил, необязательно замещенный одним или несколькими (C_1 - C_4) алкокси, CF_3 , F или (C_3 - C_{10}) циклоалкил, (C_3 - C_{10}) циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими R^8 , или фенил, необязательно замещенный одним или несколькими R^8 .

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^7 представляет собой (C_1 - C_4) алкокси (*т.е.* метокси, этокси, пропокси, изопропокси, *н*-бутокси, изобутокси, *втор*-бутокси или *трет*-бутокси), (C_1 - C_6) алкил (*например*, метил, этил, пропил, изопропил, *н*-бутил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, пентил или гексил), необязательно замещенный одним или несколькими (C_1 - C_4) алкокси (*т.е.* метокси, этокси, пропокси, изопропокси, *н*-бутокси, изобутокси, *втор*-бутокси или *трет*-бутокси), CF_3 , F или (C_3 - C_{10}) циклоалкил (*например*, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил или циклооктил).

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^7 представляет собой (C_1 - C_6) алкил (*например*, метил, этил, пропил, изопропил, *н*-бутил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, пентил или гексил) или (C_1 - C_6) алкил (*например*, метил, этил, пропил, изопропил, *н*-бутил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, пентил или гексил), замещенный одним или несколькими (C_1 - C_4) алкокси (*т.е.* метокси, этокси, пропокси, изопропокси, *н*-бутокси, изобутокси, *втор*-бутокси или *трет*-бутокси), CF_3 , F или (C_3 - C_{10}) циклоалкил (*например*, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил или циклооктил, или спиро-, мостиковый или конденсированный циклоалкил).

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^7 представляет собой (C_1 - C_6) алкил (*например*, метил, этил, пропил, изопропил, *н*-бутил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, пентил или гексил) или (C_1 - C_6) алкил (*например*, метил, этил, пропил, изопропил, *н*-бутил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, пентил или гексил), замещенный одним или несколькими (C_1 - C_4) алкокси (*т.е.* метокси, этокси, пропокси, изопропокси, *н*-бутокси, изобутокси, *втор*-бутокси или *трет*-бутокси), CF_3 , F или (C_3 - C_6) циклоалкил (*например*, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил, или спиро-, мостиковый или конденсированный циклоалкил).

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^7 представляет собой метил или этил.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^7 представляет собой

(C₃-C₁₀) циклоалкил (*например*, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил или циклооктил, или спиро-, мостиковый или конденсированный циклоалкил), необязательно замещенный одним или больше R⁸.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R⁷ представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими R⁸.

В некоторых вариантах осуществления, каждый R⁷ представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R⁷ представляет собой метил или этил.

В некоторых вариантах осуществления, R⁷ и R⁷ вместе с атомом(ами), к которому они присоединены, образуют 3-6-членное кольцо, необязательно содержащее один дополнительный гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный одним или несколькими R⁸.

В некоторых вариантах осуществления, R⁷ и R⁷ вместе с атомом(ами), к которому они присоединены, образуют 4-6-членное кольцо, необязательно содержащее один дополнительный гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный одним или несколькими R⁸.

В некоторых вариантах осуществления, R⁷ и R⁷ вместе с атомом(ами), к которому они присоединены, образуют 3- или 4-членное кольцо, необязательно содержащее один дополнительный гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный одним или несколькими R⁸.

В некоторых вариантах осуществления, R⁷ и R⁷ вместе с атомом(ами), к которому они присоединены, образуют 3-членное кольцо, необязательно содержащее один дополнительный гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный одним или несколькими R⁸.

В некоторых вариантах осуществления, R⁷ и R⁷ вместе с атомом(ами), к которому они присоединены, образуют 4-членное кольцо, необязательно содержащее один дополнительный гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный одним или несколькими R⁸.

В некоторых вариантах осуществления, R⁷ и R⁷ вместе с атомом(ами), к которому они присоединены, образуют 5-членное кольцо, необязательно содержащее один дополнительный гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный одним или несколькими R⁸.

В некоторых вариантах осуществления, R⁷ и R⁷ вместе с атомом(ами), к которому они присоединены, образуют 6-членное кольцо, необязательно содержащее один дополнительный гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный одним или несколькими R⁸.

В некоторых вариантах осуществления, R³ и R⁷ вместе с атомом(ами), к которому они присоединены, образуют 3-6-членное кольцо, необязательно содержащее один дополнительный гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный одним или несколькими R⁸.

В некоторых вариантах осуществления, R^3 и R^7 вместе с атомом(ами), к которому они присоединены, образуют 4-6-членное кольцо, необязательно содержащее один дополнительный гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный одним или несколькими R^8 .

В некоторых вариантах осуществления, R^3 и R^7 вместе с атомом(ами), к которому они присоединены, образуют 3- или 4-членное кольцо, необязательно содержащее один дополнительный гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный одним или несколькими R^8 .

В некоторых вариантах осуществления, R^3 и R^7 вместе с атомом(ами), к которому они присоединены, образуют 3-членное кольцо, необязательно содержащее один дополнительный гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный одним или несколькими R^8 .

В некоторых вариантах осуществления, R^3 и R^7 вместе с атомом(ами), к которому они присоединены, образуют 4-членное кольцо, необязательно содержащее один дополнительный гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный одним или несколькими R^8 .

В некоторых вариантах осуществления, R^3 и R^7 вместе с атомом(ами), к которому они присоединены, образуют 5-членное кольцо, необязательно содержащее один дополнительный гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный одним или несколькими R^8 .

В некоторых вариантах осуществления, R^3 и R^7 вместе с атомом(ами), к которому они присоединены, образуют 6-членное кольцо, необязательно содержащее один дополнительный гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный одним или несколькими R^8 .

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^8 представляет собой (C_1 - C_4) алкил (т.е. метил, этил, пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил) или (C_1 - C_4) алкокси (т.е. метокси, этокси, пропокси, изопропокси, *n*-бутокс, изобутокс, *втор*-бутокс или *трет*-бутокс).

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^8 представляет собой метил или метокси.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^8 представляет собой CF_3 или F.

В некоторых вариантах осуществления, p равно 0.

В некоторых вариантах осуществления, p равно 1.

В некоторых вариантах осуществления, X представляет собой F.

В некоторых вариантах осуществления, X представляет собой Cl.

В некоторых вариантах осуществления, m равно 0.

В некоторых вариантах осуществления, m равно 1.

В некоторых вариантах осуществления, m равно 2.

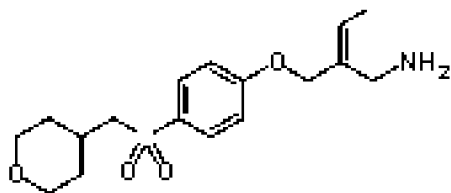
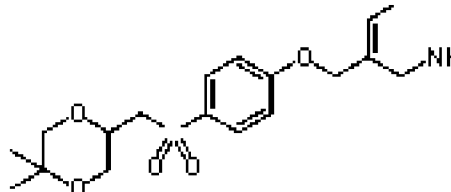
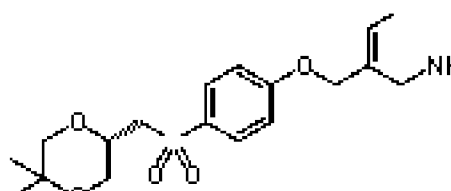
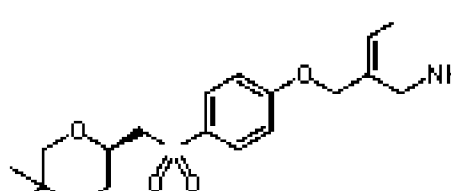
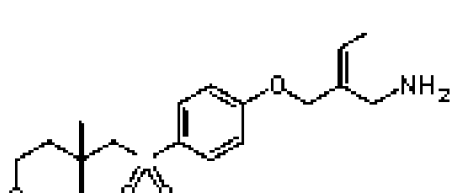
В некоторых вариантах осуществления, n равно 1.

В некоторых вариантах осуществления, n равно 2.

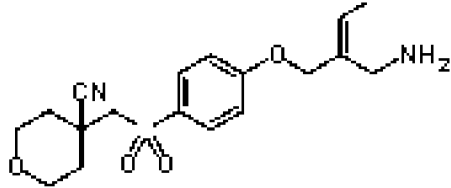
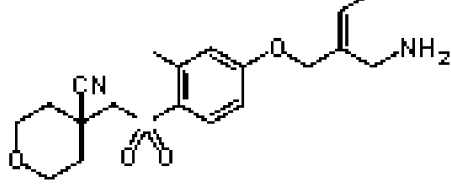
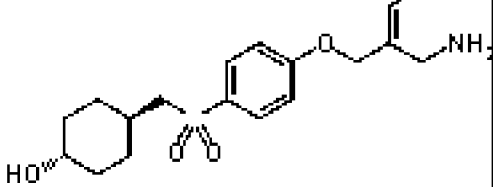
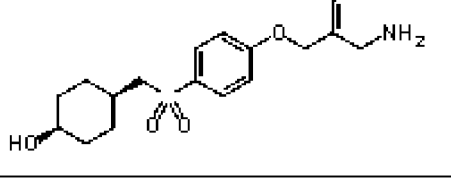
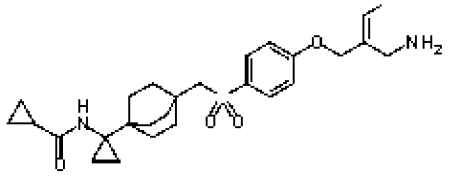
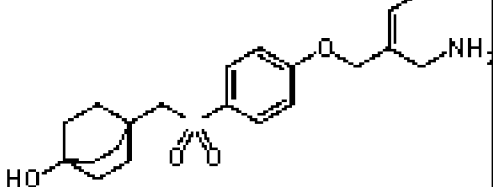
Любой из фрагментов, описанных в настоящем документе для любого из R¹, R², R^{2'}, R³, R⁴, R⁵, R^{5'}, R⁶, R⁷, R^{7'}, R⁸, A¹, A², A^{2'}, A³, A^{3'}, X, L, L¹, m, n и p могут быть объединены с любым из фрагментов, описанных в настоящем документе, для одного или нескольких остатков R¹, R², R^{2'}, R³, R⁴, R⁵, R^{5'}, R⁶, R⁷, R^{7'}, R⁸, A¹, A², A^{2'}, A³, A^{3'}, X, L, L¹, m, n и p.

Неограничивающие иллюстративные соединения заявки включают соединения в таблице 1.

Таблица 1

№ соед.	Структура	Химическое название
1		(E)-3-фтор-2-(((4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)сульфонил)фенокси)метил)проп-2-ен-1-амин
2		(E)-2-(((4-(((5,5-диметил-1,4-диоксан-2-ил)метил)сульфонил)фенокси)метил)-3-фторпроп-2-ен-1-амин
3		(S, E)-2-(((4-(((5,5-диметил-1,4-диоксан-2-ил)метил)сульфонил)фенокси)метил)-3-фторпроп-2-ен-1-амин
4		(R, E)-2-(((4-(((5,5-диметил-1,4-диоксан-2-ил)метил)сульфонил)фенокси)метил)-3-фторпроп-2-ен-1-амин
5		(E)-3-фтор-2-(((4-(((4-метилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)сульфонил)фенокси)метил)проп-2-ен-1-амин

№ соед.	Структура	Химическое название
6		(Е)-3-фтор-2-((3-фтор-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)сульфонил)фенокс)метил)проп-2-ен-1-амин
7		(Е)-3-фтор-2-((3-фтор-4-(((4-метилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)сульфонил)фенокс)метил)проп-2-ен-1-амин
8		(Е)-2-((3-хлор-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)сульфонил)фенокс)метил)-3-фторпроп-2-ен-1-амин
9		(Е)-3-фтор-2-((2-фтор-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)сульфонил)фенокс)метил)проп-2-ен-1-амин
10		(Е)-4-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ол
11		(Е)-3-фтор-2-((4-(((4-метокситетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)сульфонил)фенокс)метил)проп-2-ен-1-амин

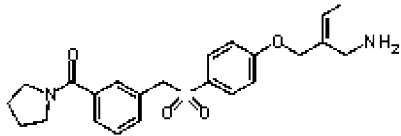
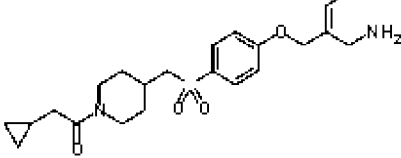
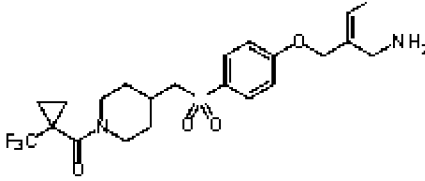
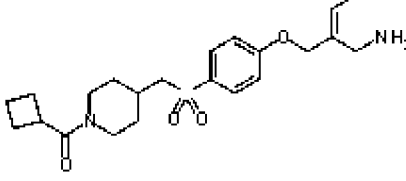
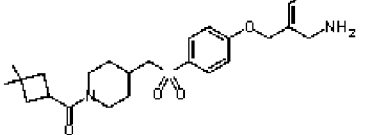
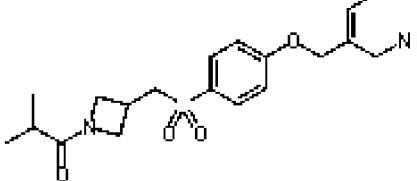
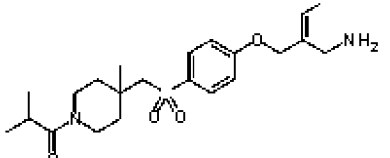
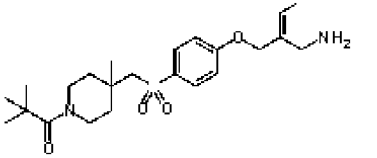
№ соед.	Структура	Химическое название
12		(E)-4-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбонитрил
13		(E)-4-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)-2-фторфенил)сульфонил)метил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбонитрил
14		(1r,4r)-4-(((4-(((E)-2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)циклогексан-1-ол
15		(1s,4s)-4-(((4-(((E)-2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)циклогексан-1-ол
16		(E)-N-(1-(4-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)циклопропил)циклопропанкарбоксамид
17		(E)-4-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ол

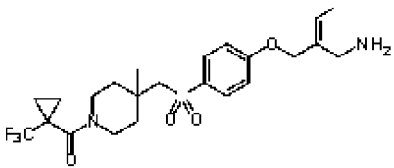
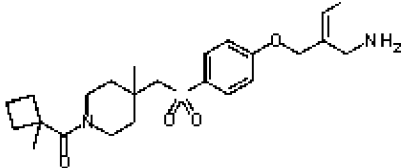
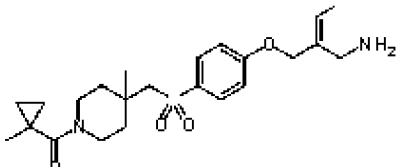
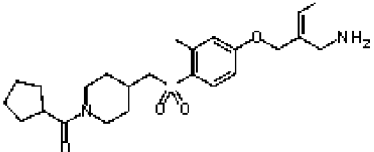
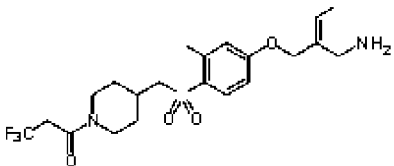
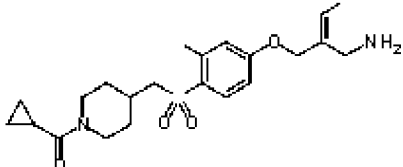
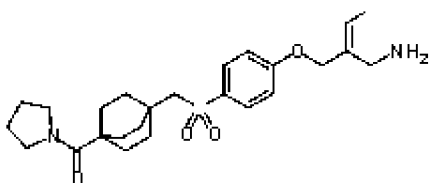
№ соед.	Структура	Химическое название
18		(E)-1-(4-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)циклопропан-1-ол
19		(E)-3-фтор-2-((4-((((1r,4r)-4-метоксициклогексил)метил)сульфонил)фенокси)метил)проп-2-ен-1-амин
20		(E)-3-фтор-2-((4-((((1s,4s)-4-метоксициклогексил)метил)сульфонил)фенокси)метил)проп-2-ен-1-амин
21		(R, E)-3-фтор-2-((4-((((тетрагидрофуран-3-ил)метил)сульфонил)фенокси)метил)проп-2-ен-1-амин
22		(S, E)-3-фтор-2-((4-((((тетрагидрофуран-3-ил)метил)сульфонил)фенокси)метил)проп-2-ен-1-амин
23		(S, E)-3-фтор-2-((4-((((тетрагидрофуран-2-ил)метил)сульфонил)фенокси)метил)проп-2-ен-1-амин
24		(R, E)-3-фтор-2-((4-((((тетрагидрофуран-2-ил)метил)сульфонил)фенокси)метил)проп-2-ен-1-амин

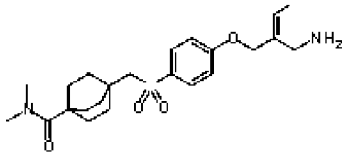
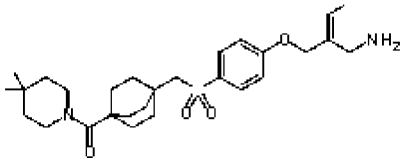
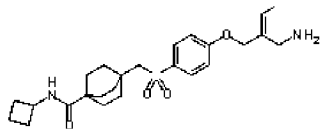
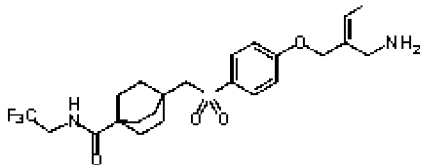
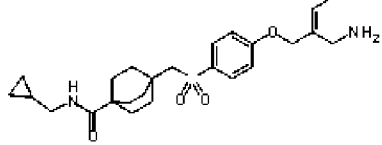
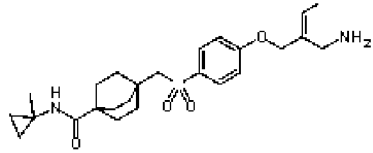
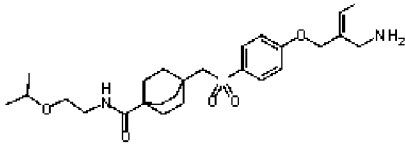
№ соед.	Структура	Химическое название
25		(E)-3-фтор-2-((4-((3-метокси-2-(метоксиметил)пропил)сульфонил)фенокси)метил)проп-2-ен-1-амин
26		(E)-3-фтор-2-((4-((((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)метил)сульфонил)фенокси)метил)проп-2-ен-1-амин
27		(E)-4-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метокси)пиперидин-1-ил)(циклопентил)метанон
28		(E)-3-фтор-2-((4-(((метоксиметил)сульфонил)фенокси)метил)проп-2-ен-1-амин
29		(E)-3-фтор-2-((4-(((2-метоксиэтокс)метил)сульфонил)фенокси)метил)проп-2-ен-1-амин
30		(E)-3-фтор-2-((4-((((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)метил)сульфонил)фенокси)метил)проп-2-ен-1-амин
31		(E)-3-фтор-2-((4-((((4-метилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)метил)сульфонил)фенокси)метил)проп-2-ен-1-амин

№ соед.	Структура	Химическое название
32		(E)-4-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбонитрил
33		(E)-1-(4-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метокси)метил)-4-метилпиперидин-1-ил)-2-метилпропан-1-он
34		(E)-1-(4-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метокси)метил)-4-метилпиперидин-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он
35		(E)-4-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метокси)метил)пиперидин-1-ил)(1-(трифторметил)циклопропил)метанон
36		(E)-2-(((4-(((1,3-диметоксипропан-2-ил)окси)метил)сульфонил)фенокси)метил)-3-фторпроп-2-ен-1-амин
37		(E)-1-(4-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-1-он
38		(E)-3-фтор-2-(((4-(((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метил)сульфонил)фенокси)метил)проп-2-ен-1-амин

№ соед.	Структура	Химическое название
39		(E)-(4-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)пиперидин-1-ил)(4-фторфенил)метанон
40		(E)-(4-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)пиперидин-1-ил)(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон
41		(E)-1-(4-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)пиперидин-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он
42		(E)-1-(4-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)пиперидин-1-ил)-3,3-диметилбутан-1-он
43		(E)-адамантан-1-ил(4-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)пиперидин-1-ил)метанон
44		(E)-(4-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)пиперидин-1-ил)(циклопропил)метанон
45		(E)-N-(4-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)фенил)изобутирамид
46		(E)-(4-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)фенил)(пирролидин-1-ил)метанон

№ соед.	Структура	Химическое название
47		(E)-(3-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)фенил)(пирролидин-1-ил)метанон
48		(E)-1-(4-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)пиперидин-1-ил)-2-циклопропилэтан-1-он
49		(E)-(4-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)пиперидин-1-ил)(1-(трифторметил)циклопропил)метанон
50		(E)-(4-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)пиперидин-1-ил)(циклобутил)метанон
51		(E)-(4-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)пиперидин-1-ил)(3,3-дифторциклобутил)метанон
52		(E)-1-(3-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)азетидин-1-ил)-2-метилпропан-1-он
53		(E)-1-(4-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)-4-метилпиперидин-1-ил)-2-метилпропан-1-он
54		(E)-1-(4-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)-4-метилпиперидин-1-ил)-2,2-

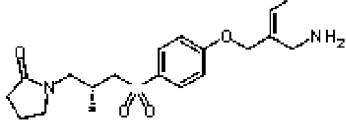
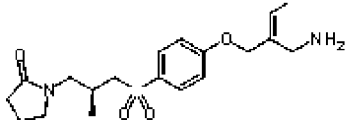
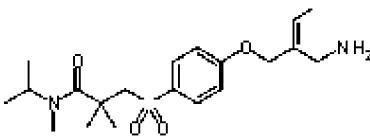
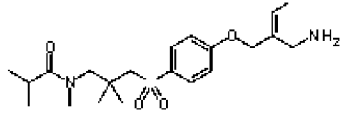
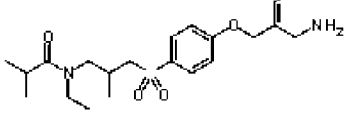
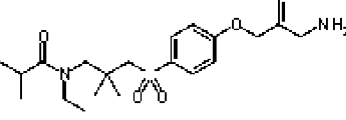
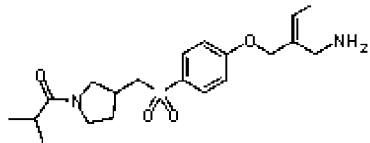
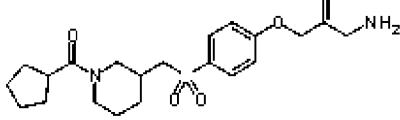
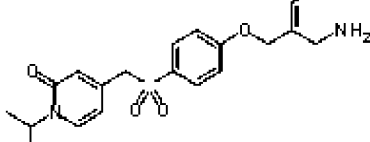
№ соед.	Структура	Химическое название
		диметилпропан-1-он
55		(E)-4-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)-4-метилпиперидин-1-ил)(1-(трифторметил)циклопропил)метанон
56		(E)-4-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)-4-метилпиперидин-1-ил)(1-метилциклобутил)метанон
57		(E)-4-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)-4-метилпиперидин-1-ил)(1-метилциклопропил)метанон
58		(E)-4-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)-2-фторфенил)сульфонил)метил)пиперидин-1-ил)(циклопентил)метанон
59		(E)-1-(4-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)-2-фторфенил)сульфонил)метил)пиперидин-1-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-он
60		(E)-4-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)-2-хлорфенил)сульфонил)метил)пиперидин-1-ил)(циклопропил)метанон
61		(E)-4-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)(пирролидин-1-ил)метанон

№ соед.	Структура	Химическое название
62		(E)-4-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)-N, N-диметилбицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамид
63		(E)-4-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метанон
64		(E)-4-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)-N-циклобутилбицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамид
65		(E)-4-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)-N-(2,2,2-трифторэтил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамид
66		(E)-4-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)-N-(циклопропилметил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамид
67		(E)-4-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)-N-(1-метилциклопропил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамид
68		(E)-4-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)-N-(2-изопропоксиэтил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамид

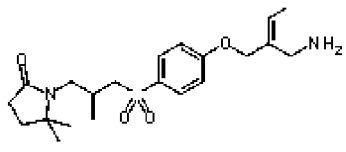
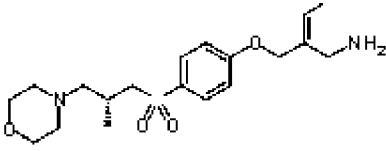
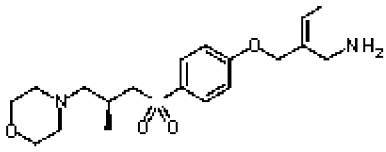
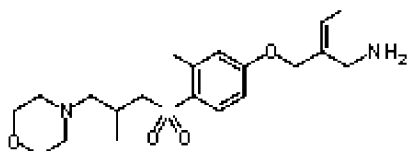
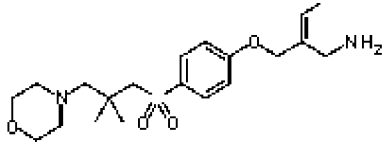
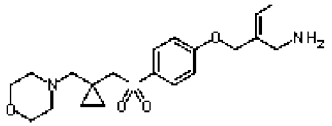
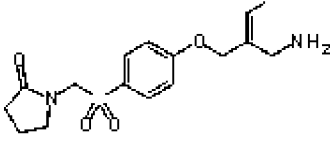
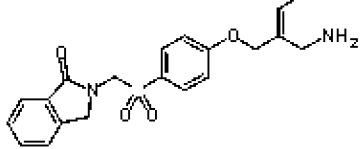
№ соед.	Структура	Химическое название
69		(E)-4-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)-N-(3,3-дифторциклобутил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамид
70		(E)-4-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)-N-(трет-бутил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамид
71		(E)-4-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)(азетидин-1-ил)метанон
72		(E)-4-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)метанон
73		(E)-4-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)-N-циклопропил-N-метилбицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамид
74		(E)-4-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)-N,N-диэтилбицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамид
75		(E)-4-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)-N-циклопропилбицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамид
76		(E)-N-(4-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)циклопропанкарбоксамид

№ соед.	Структура	Химическое название
77		(E)-N-(3-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)пиваламид
78		(E)-N-(4-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-N-метилциклопропанкарбоксамид
79		(E)-N-(4-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-3,3,3-трифторпропанамид
80		(E)-N-(4-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)изобутирамид
81		(E)-N-(4-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)циклопропансульфонамид
82		(E)-2-(4-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)изотиазолидин 1,1-диоксид
83		(E)-1-(4-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-3-метилпирролидин-2-он
84		(E)-N-(4-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,2-дифторциклопропан-1-карбоксамид

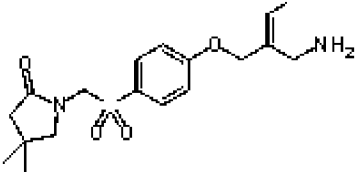
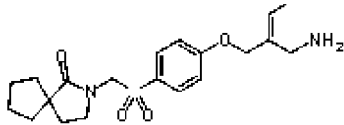
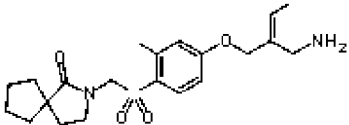
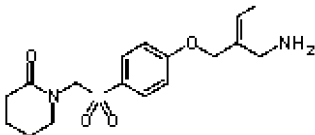
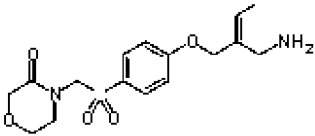
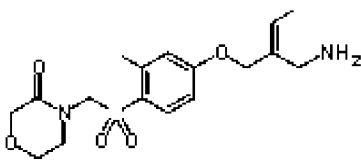
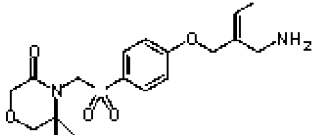
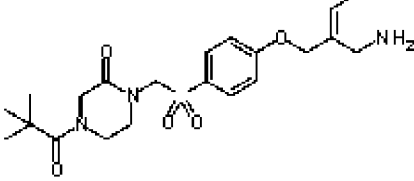
№ соед.	Структура	Химическое название
85		(E)-N-(4-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1-(трифторметил)циклопропан-1-карбоксамид
86		(E)-N-(4-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1-фторциклопропан-1-карбоксамид
87		(E)-4-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбонитрил
88		N-((1r,4r)-4-(((4-((E)-2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)циклогексил)циклопропанкарбоксамид
89		(E)-4-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)-N-циклобутил-2-(трифторметил)бензамид
90		(E)-N-(4-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)пиваламид
91		(E)-N-(4-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1-метилциклопропан-1-карбоксамид
92		(E)-N-(4-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1-метилциклопропан-1-карбоксамид

№ соед.	Структура	Химическое название
		ил)циклобутанкарбоксамид
93		(R, E)-1-(3-((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)-2-метилпропил)пирролидин-2-он
94		(S, E)-1-(3-((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)-2-метилпропил)пирролидин-2-он
95		(E)-3-((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)-N-изопропил-N,2,2-триметилпропанамид
96		(E)-N-(3-((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)-2,2-диметилпропил)-N-метилизобутирамид
97		(E)-N-(3-((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)-2-метилпропил)-N-этилизобутирамид
98		(E)-N-(3-((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)-2,2-диметилпропил)-N-этилизобутирамид
99		(E)-1-(3-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)пирролидин-1-ил)-2-метилпропан-1-он
100		(E)-3-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)пиперидин-1-ил)(циклопентил)метанон
101		(E)-4-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)-1-изопропилпиридин-2(1H)-он

№ соед.	Структура	Химическое название
102		(E)-6-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)-2-изопропилпиридазин-3(2H)-он
103		(E)-3-фтор-2-(((4-(((2-(пирролидин-1-ил)пиримидин-5-ил)метил)сульфонил)фенокси)метил)проп-2-ен-1-амин
104		(R, E)-1-(3-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)-2-метилпропил)пиперидин-2-он
105		(S, E)-1-(3-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)-2-метилпропил)пиперидин-2-он
106		(E)-1-(((1-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)циклопропил)метил)пиперидин-2-он
107		(E)-1-(2-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)этил)пиперидин-2-он
108		(S, E)-1-(1-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)пропан-2-ил)пиперидин-2-он
109		(R, E)-2-(3-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)-2-метилпропил)-2-азаспиро[4.4]нонан-1-он
110		(S, E)-2-(3-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)-2-метилпропил)-2-азаспиро[4.4]нонан-1-он

№ соед.	Структура	Химическое название
111		(E)-1-(3-((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)-2-метилпропил)-5,5-диметилпирролидин-2-он
112		(R, E)-3-фтор-2-((4-((2-метил-3-морфолинопропил)сульфонил)феноксидиметил)проп-2-ен-1-амин
113		(S, E)-3-фтор-2-((4-((2-метил-3-морфолинопропил)сульфонил)феноксидиметил)проп-2-ен-1-амин
114		(E)-3-фтор-2-((3-фтор-4-((2-метил-3-морфолинопропил)сульфонил)феноксидиметил)проп-2-ен-1-амин
115		(E)-2-((4-((2,2-диметил-3-морфолинопропил)сульфонил)феноксидиметил)-3-фторпроп-2-ен-1-амин
116		(E)-3-фтор-2-((4-(((1-(морфолинометил)циклопропил)метил)сульфонил)феноксидиметил)проп-2-ен-1-амин
117		(E)-1-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)пирролидин-2-он
118		(E)-2-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)изоиндолин-1-он

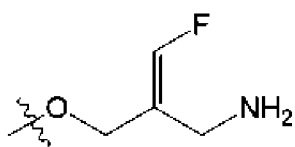
№ соед.	Структура	Химическое название
119		(E)-1-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он
120		(E)-1'-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он
121		(E)-1-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)пиридин-2(1H)-он
122		(E)-N-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)-N-метилизобутирамид
123		(E)-1-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)-5,5-диметилпирролидин-2-он
124		(E)-1-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)-2-хлорфенил)сульфонил)метил)-5,5-диметилпирролидин-2-он
125		(E)-1-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)-3,3-диметилпирролидин-2-он

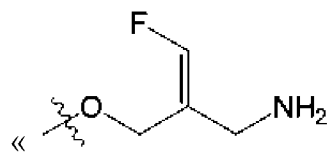
№ соед.	Структура	Химическое название
126		(E)-1-(((4-((2-((аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)-4,4-диметилпирролидин-2-он
127		(E)-2-(((4-((2-((аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)-2-азаспиро[4.4]нонан-1-он
128		(E)-2-(((4-((2-((аминометил)-3-фтораллил)окси)-2-фторфенил)сульфонил)метил)-2-азаспиро[4.4]нонан-1-он
129		(E)-1-(((4-((2-((аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)пиперидин-2-он
130		(E)-4-(((4-((2-((аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)морфолин-3-он
131		(E)-4-(((4-((2-((аминометил)-3-фтораллил)окси)-2-фторфенил)сульфонил)метил)морфолин-3-он
132		(E)-4-(((4-((2-((аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)-5,5-диметилморфолин-3-он
133		(E)-1-(((4-((2-((аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)-4-пивалоилпиперазин-2-он

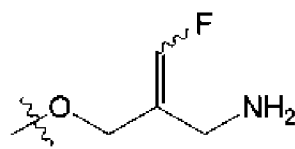
№ соед.	Структура	Химическое название
134		(E)-1-(((4-((2-аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)-4-(1-метилциклобутан-1-карбонил)пиперазин-2-он
135		(E)-1-(((4-((2-аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)-4-изопропилпиперазин-2-он
136		(5r,8r)-8-(((4-(((E)-2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)-2-изопропил-2-азаспиرو[4.5]декан-1-он
137		(5s,8s)-8-(((4-(((E)-2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)-2-изопропил-2-азаспиرو[4.5]декан-1-он
138		(E)-3-(((4-((2-аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)-N-циклобутилбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид
139		(Z)-N-(4-(((4-((2-аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)циклопропанкарбоксамид
140		(Z)-4-(((4-((2-аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)-N-циклобутилбицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамид

№ соед.	Структура	Химическое название
141		(Z)-4-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)-N-(трет-бутил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамид
142		(Z)-N-(4-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)пиваламид
143		(E)-4-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)-N-циклобутилбицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксамид
144		(E)-4-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)-N-изопропилциклогексан-1-карбоксамид
145		(E)-N-(4-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил)пиваламид
146		(E)-4-(((4-((2-(аминометил)-3-фтораллил)окси)фенил)сульфонил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота

Благодаря наличию двойных связей, соединения по настоящей заявке могут иметь *цис*- или *транс*-, Z- или E-конфигурацию. Понятно, что хотя в структуре соединений или формул настоящей заявки может быть изображена одна конфигурация, настоящая заявка также охватывает другую конфигурацию. Например, соединения или формулы настоящей

заявки могут быть изображены как группа «  », настоящая заявка также охватывает соединения или формулы с другой конфигурацией, которая имеет группу

«  ». В некоторых случаях, соединения или формулы по настоящей

заявке могут быть обозначены группой «  », что означает, что соединения или формулы могут иметь *цис*- или *транс*-, *Z*- или *E*-конфигурацию.

В одном варианте осуществления, соединение по настоящей заявке (*например*, соединение любой из формул или любые отдельные соединения, описанные в настоящем документе) представляет собой фармацевтически приемлемую соль. В другом варианте осуществления, соединение по настоящей заявке (*например*, соединение любой из формул или любые отдельные соединения, описанные в настоящем документе) представляет собой сольват. В другом варианте осуществления, соединение по настоящей заявке (*например*, соединение любой из формул или любые отдельные соединения, описанные в настоящем документе) представляет собой гидрат.

Детали применения изложены в сопроводительном описании ниже. Хотя способы и материалы, аналогичные или эквивалентные описанным в настоящем документе, могут использоваться на практике или при тестировании настоящей заявки, теперь описаны иллюстративные способы и материалы. Другие признаки, объекты и преимущества заявки будут очевидны из описания и формулы изобретения. В описании и прилагаемой формуле изобретения, формы единственного числа включают формы множественного числа, если контекст явно не требует иного. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой относится данная заявка. Все патенты и публикации, цитируемые в данном описании, полностью включены в настоящее описание посредством ссылки.

Определения

Артикли «а» и «an» используются в этой заявке для обозначения одного или более чем одного (*т.е.* по меньшей мере одного) грамматического объекта артикля. Например, «элемент» означает один элемент или более одного элемента.

Термин «и/или» используется в данной заявке для обозначения либо «и», либо «или», если не указано иное.

Заявка включает фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество соединения по настоящей заявке (*например*, соединения любой из формул или

любых индивидуальных соединений, описанных в настоящем документе) и фармацевтически приемлемый носитель.

Используемый в настоящем документе термин «алкил» относится к насыщенным углеводородным радикалам с прямой или разветвленной цепью, содержащим, в некоторых вариантах осуществления, от одного до шести атомов углерода. Примеры C₁-C₈ алкильных радикалов включают, но не ограничены ими, метильные, этильные, пропильные, изопропиловые, *n*-бутильные, *трет*-бутильные, неопентильные, *n*-гексильные, *n*-гептильные и *n*-октильные радикалы. Примеры C₁-C₆ алкильных радикалов включают, но не ограничены ими, метильные, этильные, пропильные, изопропиловые, *n*-бутильные, *трет*-бутильные, неопентильные и *n*-гексильные радикалы.

Термин «алкенил», используемый в настоящем документе, обозначает одновалентную группу, полученную из углеводородного фрагмента, содержащего, в некоторых вариантах осуществления, от двух до шести атомов углерода, имеющих по меньшей мере, одну двойную связь углерод-углерод. Двойная связь может быть или не быть точкой присоединения к другой группе. Алкенильные группы включают, но не ограничены ими, например, этенил, пропенил, бутенил, 1-метил-2-бутен-1-ил и подобные.

Термин «алкокси» относится к -О-алкильному радикалу.

Термины «гал», «гало» и «галоген» в настоящем изобретении относятся к атому, выбранному из фтора, хлора, брома и йода.

Термин «арил», используемый в настоящем документе, относится к моно- или полициклической карбоциклической системе колец, имеющей одно или несколько ароматических колец, конденсированных или не конденсированных, включая, но не ограничиваясь ими, фенил, нафтил, тетрагидронафтил, инданил, инденил и подобные.

Термин «аралкил», используемый в настоящем документе, относится к алкильному остатку, присоединенному к арильному кольцу. Примеры включают, но не ограничены ими, бензил, фенетил и подобные.

Термин «циклоалкил», используемый в настоящем документе, обозначает одновалентную группу, полученную из моноциклического или полициклического соединения с насыщенным или частично ненасыщенным карбоциклическим кольцом (конденсированные, мостиковые или спирокольца). Примеры C₃-C₈ циклоалкила включают, но не ограничены ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклопентил и циклооктил; и примеры C₃-C₁₂ циклоалкила включают, но не ограничены ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, бицикло[2.2.1]гептил и бицикло[2.2.2]октил. Также рассматривается одновалентная группа, полученная из моноциклического или полициклического карбоциклического кольцевого соединения, имеющего по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод, путем удаления одного атома водорода. Примеры таких групп включают, но не ограничены ими, циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил, циклооктенил и подобные.

Термин «гетероарил», используемый в настоящем документе, относится к моно- или полициклической (*например*, би-, трициклической или более) конденсированной или не

конденсированной радикальной или кольцевой системе, имеющей по меньшей мере одно ароматическое кольцо, имеющее от пяти до десяти кольцевых атомов, из которых один кольцевой атом выбран из S, O и N; ноль, один или два кольцевых атома представляют собой дополнительные гетероатомы, независимо выбранные из S, O и N; и остальные кольцевые атомы представляют собой углерод. Гетероарил включает, но не ограничен ими, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пирролил, пиразолил, имидазолил, тиазолил, оксазолил, изооксазолил, тиадиазолил, оксадиазолил, тиофенил, фуранил, хинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, бензооксазолил, хиноксалинил и подобные.

Термин «гетероаралкил», используемый в настоящем документе, относится к алкильному остатку, присоединенному к гетероарильному кольцу. Примеры включают, но не ограничены ими, пиридинилметил, пиримидинилэтил и подобные.

Термин «гетероциклил» или «гетероциклоалкил», используемый в настоящем документе, относится к насыщенным или ненасыщенным не ароматическим 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членным моноциклическим, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- или 12-членным бициклическим (конденсированным, мостиковым или спирокольцам) или 11-, 12, 13 или 14-членным трициклическим кольцевым системам (конденсированным, мостиковым или спирокольцам), где (i) каждое кольцо содержит от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, (ii) каждое 5-членное кольцо имеет от 0 до 1 двойных связей и каждое 6-членное кольцо имеет от 0 до 2 двойных связей, (iii) гетероатомы азота и серы необязательно могут быть окислены, и (iv) гетероатом азота может необязательно быть кватернизован. Типовые гетероциклоалкильные группы включают, но не ограничены ими, [1,3]диоксоланил, пирролидинил, пиразолидинил, пиразолинил, имидазолинил, имидазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, 2-пиридон, оксазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, тетрагидропиранил, тиазолидинил, изотиазолидинил, тетрагидрофурил, диоксанил, оксетанил, азетидинил, тиетанил, оксиранил, азиридинил, тииранил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанил, 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептанил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 2,6-диазаспиро[3.3]гептанил, 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]деканил, 2-азаспиро[3.3]гептан-5-амин, 1-азаспиро[3.3]гептан-5-амин, 1-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-3-амин, 2-азаспиро[3.3]гептан-6-амин, 1-азаспиро[3.3]гептан-6-амин, 6-азаспиро[3.4]октан-2-амин, 5-азаспиро[3.4]октан-2-амин, 6-азаспиро[3.4]октан-1-амин, 5-азаспиро[3.4]октан-1-амин, 5-окса-2-азаспиро[3.4]октан-7-амин, 5,5-диоксид 7-амино-5-тия-2-азаспиро[3.4]октана, 5-окса-2-азаспиро[3.4]октан-8-амин, 5,5-диоксид 8-амино-5-тия-2-азаспиро[3.4]октана и подобные.

Термин «алкиламино» относится к группе, имеющей структуру, *например*, $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил})$, где $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил такой, как определен ранее.

Термин «диалкиламино» относится к группе, имеющей структуру, *например*, $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил})_2$, где $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил такой, как определен ранее.

В соответствии с заявкой, любой из арилов, замещенных арилов, гетероарилов и замещенных гетероарилов, описанных в настоящем документе, может представлять собой

любую ароматическую группу. Ароматические группы могут быть замещенными или незамещенными.

Как описано в настоящем документе, соединения по заявке могут быть необязательно замещены одним или несколькими заместителями, как показано в целом выше, или как проиллюстрировано конкретными классами, подклассами и видами заявки. Следует понимать, что фраза «необязательно замещенный» используется взаимозаменяемо с фразой «замещенный или незамещенный». В общем, термин «замещенный», независимо от того, предшествует ли ему термин «необязательно» или нет, относится к замещению водородных радикалов в данной структуре радикалом определенного заместителя. Если не указано иное, необязательно замещенная группа может иметь заместитель в каждом замещаемом положении группы, и когда более чем одно положение в любой данной структуре может быть замещено более чем одним заместителем, выбранным из указанной группы, заместители могут быть либо одинаковыми или разными в каждой положении. Термины «необязательно замещенный», «необязательно замещенный алкил», «необязательно замещенный алкенил», «необязательно замещенный циклоалкил», «необязательно замещенный циклоалкенил», «необязательно замещенный арил», «необязательно замещенный гетероарил», «необязательно замещенный аралкил», «необязательно замещенный гетероаралкил», «необязательно замещенный гетероциклил» и любая другая необязательно замещенная группа, используемые в настоящем документе, относятся к группам, которые замещены или не замещены путем независимой замены одного, двух, трех или нескольких атомов водорода на них заместителями, включая, но не ограничиваясь ими: -F, -Cl, -Br, -I, -OH, защищенный гидроксильный, -NO₂, -CN, -NH₂, защищенный аминный, -NH-C₁-C₁₂-алкил, -NH-C₂-C₁₂-алкенил, -NH-C₂-C₁₂-алкенил, -NH-C₃-C₁₂-циклоалкил, -NH-арил, -NH-гетероарил, -NH-гетероциклоалкил, -диалкиламино, -диариламино, -дигетероариламино, -OC₁-C₁₂-алкил, -OC₂-C₁₂-алкенил, -OC₂-C₁₂-алкенил, -O-C₃-C₁₂-циклоалкил, -O-арил, -O-гетероарил, -O-гетероциклоалкил, -C(O)-C₁-C₁₂-алкил, -C(O)-C₂-C₁₂-алкенил, -C(O)-C₂-C₁₂-алкенил, -CONH-C₃-C₁₂-циклоалкил, -C(O)-арил, -C(O)-гетероарил, -C(O)-гетероциклоалкил, -CONH₂, -CONH-C₁-C₁₂-алкил, -CONH-C₂-C₁₂-алкенил, -CONH-C₂-C₁₂-алкенил, -CONH-C₃-C₁₂-циклоалкил, -CONH-арил, -CONH-гетероарил, -CONH-гетероциклоалкил, -OCO₂-C₁-C₁₂-алкил, -OCO₂-C₂-C₁₂-алкенил, -OCO₂-C₂-C₁₂-алкенил, -OCO₂-C₃-C₁₂-циклоалкил, -OCO₂-арил, -OCO₂-гетероарил, -OCO₂-гетероциклоалкил, -OCONH₂, -OCONH-C₁-C₁₂-алкил, -OCONH-C₂-C₁₂-алкенил, -OCONH-C₂-C₁₂-алкенил, -OCONH-C₃-C₁₂-циклоалкил, -OCONH-арил, -OCONH-гетероарил, -OCONH-гетероциклоалкил, -NHC(O)-C₁-C₁₂-алкил, -NHC(O)-C₂-C₁₂-алкенил, -NHC(O)-C₂-C₁₂-алкенил, -NHC(O)-C₃-C₁₂-циклоалкил, -NHC(O)-арил, -NHC(O)-гетероарил, -NHC(O)-гетероциклоалкил, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH-C₁-C₁₂-алкил, -NHC(O)NH-C₂-C₁₂-алкенил, -NHC(O)NH-C₂-C₁₂-алкенил, -NHC(O)NH-C₃-C₁₂-циклоалкил, -NHC(O)NH-арил, -NHC(O)NH-гетероарил, -NHC(O)NH-гетероциклоалкил, -NHC(S)NH₂, -NHC(S)NH-C₁-C₁₂-алкил, -NHC(S)NH-C₂-C₁₂-алкенил, -NHC(S)NH-C₂-C₁₂-алкенил, -NHC(S)NH-C₃-C₁₂-циклоалкил, -NHC(S)NH-арил, -NHC(S)NH-гетероарил, -NHC(S)NH-гетероциклоалкил, -

NHC(NH)NH₂, -NHC(NH)NH- C₁-C₁₂-алкил, -NHC(NH)NH-C₂-C₁₂-алкенил, -NHC(NH)NH-C₂-C₁₂-алкенил, -NHC(NH)NH-C₃-C₁₂-циклоалкил, -NHC(NH)NH-арил, -NHC(NH)NH-гетероарил, -NHC(NH)NHгетероциклоалкил, -NHC(NH)-C₁-C₁₂-алкил, -NHC(NH)-C₂-C₁₂-алкенил, -NHC(NH)-C₂-C₁₂-алкенил, -NHC(NH)-C₃-C₁₂-циклоалкил, -NHC(NH)-арил, -NHC(NH)-гетероарил, -NHC(NH)-гетероциклоалкил, -C(NH)NH-C₁-C₁₂-алкил, -C(NH)NH-C₂-C₁₂-алкенил, -C(NH)NH-C₂-C₁₂-алкенил, C(NH)NH-C₃-C₁₂-циклоалкил, -C(NH)NH-арил, -C(NH)NH-гетероарил, -C(NH)NHгетероциклоалкил, -S(O)-C₁-C₁₂-алкил, -S(O)-C₂-C₁₂-алкенил, -S(O)-C₂-C₁₂-алкенил, -S(O)-C₃-C₁₂-циклоалкил, -S(O)-арил, -S(O)-гетероарил, -S(O)-гетероциклоалкил -SO₂NH₂, -SO₂NH-C₁-C₁₂-алкил, -SO₂NH-C₂-C₁₂-алкенил, -SO₂NH-C₂-C₁₂-алкенил, -SO₂NH-C₃-C₁₂-циклоалкил, -SO₂NH-арил, -SO₂NH-гетероарил, -SO₂NH-гетероциклоалкил, -NHSO₂-C₁-C₁₂-алкил, -NHSO₂-C₂-C₁₂-алкенил, -NHSO₂-C₂-C₁₂-алкенил, -NHSO₂-C₃-C₁₂-циклоалкил, -NHSO₂-арил, -NHSO₂-гетероарил, -NHSO₂-гетероциклоалкил, -CH₂NH₂, -CH₂SO₂CH₃, -арил, -ариалкил, -гетероарил, -гетероариалкил, -гетероциклоалкил, -C₃-C₁₂-циклоалкил, полиалкоксиялкил, полиалкокси, -метоксиметокси, -метоксизтокси, -SH, -S-C₁-C₁₂-алкил, -S-C₂-C₁₂-алкенил, -S-C₂-C₁₂-алкенил, -S-C₃-C₁₂-циклоалкил, -S-арил, -S-гетероарил, -S-гетероциклоалкил или метилтиометил.

Термин «носитель», используемый в настоящей заявке, охватывает носители, эксципиенты и разбавители и означает материал, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, эксципиент, растворитель или инкапсулирующий материал, участвующие в переноске или транспортировке фармацевтического агента из одного органа или части тела в другой орган или часть тела субъекта.

Соединения по настоящей заявке могут образовывать соли, которые также входят в объем данной заявки. Подразумевается, что ссылка на соединение формулы в настоящем документе включает ссылку на его соли, если не указано иное.

Типовые «фармацевтически приемлемые соли» включают, *например*, водорастворимые и водонерастворимые соли, такие как ацетат, амсонат (4,4-диаминостильбен-2,2-дисульфат), бензолсульфонат, бензонат, бикарбонат, бисульфат, битартрат, борат, бромид, бутират, кальций, эдетат кальция, камзилат, карбонат, хлорид, цитрат, клавуларият, дигидрохлорид, эдетат, эдисилат, эстолат, эзилат, фумерат, фиунарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гликоллиларсанилат, гексафторфосфат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, йодид, изотионат, лактат, лактобионат, лаурат, магний, малат, малеат, миндалят, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, мукат, напсилат, нитрат, аммониевая соль N-метилглюкамина, 3-гидрокси-2-нафтоат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат (1,1-метен-бис-2-гидрокси-3-нафтоат, эинбонат), пантотенат, фосфат/дифосфат, пикрат, полигалактуронат, пропионат, п-толуолсульфонат, салицилат, стеарат, субацетат, сукцинат, сульфат, сульфосалицилат, сурамат, таннат, тартрат, теоклат, тозилат, триэтиодид и валерат.

Соединения по настоящей заявке, например, включая фармацевтически приемлемые соли, сольваты, пролекарства, стереоизомеры или таутомеры соединений, могут

существовать в сольватированной форме с другими молекулами растворителя или в не сольватированной форме.

«Сольват» означает формы добавления растворителя, которые содержат либо стехиометрические, либо не стехиометрические количества растворителя. Некоторые соединения или соли имеют тенденцию улавливать фиксированное молярное соотношение молекул растворителя в кристаллическом твердом состоянии, образуя таким образом сольват. Если растворителем является вода, образующийся сольват представляет собой гидрат; и если растворителем является спирт, образующийся сольват представляет собой алкогольат. Гидраты образуются при соединении одной или нескольких молекул воды с одной молекулой вещества, при котором вода сохраняет свое молекулярное состояние в виде H_2O .

Все стереоизомеры (например, геометрические изомеры, оптические изомеры и подобные) соединений по настоящему изобретению (включая соли, сольваты, сложные эфиры и пролекарства соединений, и соли, сольваты и сложные эфиры пролекарств), такие как те, которые могут существовать из-за асимметричных атомов углерода при различных заместителях, включая энантиомерные формы (которые могут существовать даже в отсутствие асимметричных атомов углерода), ротамерные формы, атропоизомеры и диастереомерные формы, рассматриваются в объеме данной заявки, как и позиционные изомеры (такие как, например, 4-пиридил и 3-пиридил). Например, если соединение формулы (I) включает двойную связь или конденсированное кольцо, в объем заявки входят как *цис*-, так и *транс*-формы, и их смеси. Отдельные стереоизомеры соединения по заявке могут, например, практически не содержать других изомеров, или могут быть смешанными, например, в виде рацематов или со всеми другими, или другими выбранными стереоизомерами. Хиральные центры настоящей заявки могут иметь S- или R-конфигурацию, как определено в Рекомендациях IUPAC 1974. Использование терминов «соль», «сольват», «сложный эфир», «пролекарство» и подобные в равной степени относится к соли, сольвату, сложному эфиру и пролекарству энантиомеров, стереоизомеров, ротамеров, таутомеров, позиционных изомеров, рацематов или пролекарств соединений по изобретению.

Термин «изомер» относится к соединениям, которые имеют одинаковую композицию и молекулярную массу, но отличаются физическими и/или химическими свойствами. Структурное различие может заключаться в строении (геометрические изомеры) или в способности вращать плоскость поляризованного света (стереоизомеры). Что касается стереоизомеров, то соединения по настоящей заявке (*например*, соединение любой из формул или любые отдельные соединения, описанные в настоящем документе) могут иметь один или несколько асимметричных атомов углерода и могут встречаться в виде рацематов, рацемических смесей или в виде индивидуальных энантиомеров или диастереомеров.

В настоящем описании, структурная формула соединения представляет определенный изомер для удобства в некоторых случаях, но настоящая заявка включает все

изомеры, такие как геометрические изомеры, оптические изомеры на основе асимметричного углерода, стереоизомеры, таутомеры и подобные.

«Изомерия» означает соединения, которые имеют идентичные молекулярные формулы, но различаются последовательностью связывания их атомов или расположением их атомов в пространстве. Изомеры, различающиеся расположением атомов в пространстве, называются «стереоизомерами». Стереоизомеры, которые не являются зеркальными отображениями друг друга, называются «диастереоизомерами», и стереоизомеры, которые являются не накладывающимися друг на друга зеркальными отображениями, называются «энантиомерами» или иногда оптическими изомерами. Смесь, содержащая равные количества индивидуальных энантиомерных форм противоположной хиральности, называется «рацемической смесью».

Соединения заявки могут содержать асимметричные или хиральные центры и, следовательно, существовать в различных стереоизомерных формах. Предполагается, что все стереоизомерные формы соединений заявки, и их смеси, включая рацемические смеси, составляют часть настоящей заявки. Кроме того, настоящая заявка охватывает все геометрические и позиционные изомеры. Например, если соединение по заявке включает двойную связь или конденсированное кольцо, в объем заявки входят как *цис*-, так и *транс*-формы, и их смеси. Каждое описанное в настоящем документе соединение включает все энантиомеры, которые соответствуют общей структуре соединения. Соединение может быть в рацемической или энантиомерно чистой форме или в любой другой форме с точки зрения стереохимии. Результаты анализа могут отражать данные, собранные для рацемической формы, энантиомерно чистой формы или любой другой формы с точки зрения стереохимии.

Атом углерода, связанный с четырьмя неидентичными заместителями, называется «хиральным центром».

«Хиральный изомер» означает соединение по меньшей мере с одним хиральным центром. Соединения с более чем одним хиральным центром могут существовать либо в виде отдельного диастереомера, либо в виде смеси диастереомеров, называемой «диастереомерной смесью». Когда присутствует один хиральный центр, стереоизомер может быть охарактеризован абсолютной конфигурацией (R или S) этого хирального центра. Абсолютная конфигурация относится к расположению в пространстве заместителей, присоединенных к хиральному центру. Заместители, присоединенные к рассматриваемому хиральному центру, ранжируются в соответствии с *Правилом последовательности* Кана, Ингольда и Прелога. (Cahn *et al.*, *Angew. Chem. Inter. Edit.* 1966, 5, 385; errata 511; Cahn *et al.*, *Angew. Chem.* 1966, 78, 413; Cahn and Ingold, *J. Chem. Soc.* 1951 (London), 612; Cahn *et al.*, *Experientia* 1956, 12, 81; Cahn, *J. Chem. Educ.* 1964, 41, 116).

«Геометрический изомер» означает диастереомеры, которые обязаны своим существованием затрудненному вращению вокруг двойных связей. Эти конфигурации различаются в своих названиях префиксами *цис* и *транс*, или Z и E, которые указывают на то, что группы находятся по одну или по разные стороны от двойной связи в молекуле в

соответствии с правилами Кана-Ингольда-Прелога.

В другом варианте осуществления заявки, соединение по настоящей заявке (*например*, соединение любой из формул или любые отдельные соединения, описанные в настоящем документе) представляет собой энантиомер. В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой (*S*)-энантиомер. В других вариантах осуществления, соединение представляет собой (*R*)-энантиомер. В других вариантах осуществления, соединения по настоящей заявке (*например*, соединение любой из формул или любые отдельные соединения, описанные в настоящем документе) могут быть (+) или (-) энантиомерами. Соединение может содержать более одного стереоцентра.

В другом варианте осуществления заявки, соединения по настоящей заявке (*например*, соединение любой из формул или любые отдельные соединения, описанные в настоящем документе) представляют собой диастереомеры. В некоторых вариантах осуществления, соединения представляют собой синдиастереомеры. В других вариантах осуществления, соединения представляют собой антидиастереомеры.

Диастереомерные смеси можно разделить на их отдельные диастереомеры на основе их физико-химических различий способами, хорошо известными специалистам в данной области техники, такими как, например, хроматография и/или фракционная кристаллизация. Энантиомеры можно разделить путем превращения энантиомерной смеси на диастереомерную смесь путем взаимодействия с подходящим оптически активным соединением (*например*, хиральным вспомогательным веществом, таким как хиральный спирт или хлорангидрид Мошера), разделения диастереомеров и превращения (*например*, гидролиза) отдельных диастереомеров в соответствующие чистые энантиомеры. Энантиомеры также можно разделить с помощью хиральной колонки ВЭЖХ.

Также возможно, что соединения заявки могут существовать в различных таутомерных формах, и все такие формы охватываются объемом заявки. Также в заявку включены, например, все кето-енольные и имин-енаминовые формы соединений.

«Таутомер» представляет собой один из двух или более структурных изомеров, которые существуют в равновесии и легко превращаются из одной изомерной формы в другую. Это превращение приводит к формальной миграции атома водорода, сопровождающейся переключением соседних сопряженных двойных связей. Таутомеры существуют в виде смеси таутомерного набора в растворе. В твердой форме обычно преобладает один таутомер. В растворах, где возможна таутомеризация, будет достигнуто химическое равновесие таутомеров. Точное соотношение таутомеров зависит от нескольких факторов, включая температуру, растворитель и pH. Концепция таутомеров, которые могут быть превращены друг в друга путем таутомеризации, называется таутомерией.

Из различных возможных типов таутомерии обычно наблюдаются два. При кето-енольной таутомерии происходит одновременный сдвиг электронов и атома водорода. Таутомерия кольцевой цепи возникает в результате реакции альдегидной группы (-CHO) в молекуле сахарной цепи с одной из гидроксильных групп (-OH) в той же молекуле с

образованием циклической (кольцеобразной) формы, как это демонстрируется глюкозой.

Обычными таутомерными парами являются: таутомерия кетон-енол, амид-нитрил, лактам-лактим, амид-имидовая кислота в гетероциклических кольцах (*например*, в азотистых основаниях, таких как гуанин, тимин и цитозин), амин-енамин и енамин-имин.

Настоящая заявка относится к соединению по настоящей заявке (*например*, соединению любой из формул или любым отдельным соединениям, описанным в настоящем документе) или его фармацевтически приемлемым солям, сольватам, пролекарствам, стереоизомерам или таутомерам, способным ингибировать SSAO, которые являются полезными для лечения заболеваний и нарушений, связанных с модуляцией SSAO. Заявка относится к соединениям по настоящей заявке (*например*, соединению любой из формул или любым отдельным соединениям, описанным в настоящем документе) или их фармацевтически приемлемым солям, сольватам, пролекарствам, стереоизомерам или таутомерам, которые применимы для ингибирования SSAO. В некоторых вариантах осуществления, SSAO представляет собой SSAO дикого типа. В других вариантах осуществления, SSAO представляет собой мутантный SSAO.

В некоторых вариантах осуществления, в заявке предложено соединение по настоящей заявке (*например*, соединение любой из формул или любое отдельное соединение, описанное в настоящем документе), где соединение обладает благоприятными характеристиками, такими как пониженное проникновение в головной мозг, *т.е.* уменьшенное проникновение через гематоэнцефалический барьер, по сравнению с одним или несколькими известными ингибиторами SSAO, включая, но не ограничиваясь ими, BI 1467335 (PXS-4728A).

В некоторых вариантах осуществления, в заявке предложено соединение по настоящей заявке (*например*, соединение любой из формул или любые отдельные соединения, описанные в настоящем документе), где соединение является по меньшей мере столь же эффективным, как один или несколько известных ингибиторов SSAO, включая, но не ограничиваясь ими, BI 1467335 (PXS-4728A), при ингибировании активности SSAO, и обладает дополнительными полезными характеристиками, такими как снижение проникновения в головной мозг, *т.е.* снижение проникновения через гематоэнцефалический барьер, по сравнению с одним или несколькими известными ингибиторами SSAO, включая, но не ограничиваясь ими, BI 1467335 (PXS-4728A).

В некоторых вариантах осуществления, в заявке предложено соединение по настоящей заявке (*например*, соединение любой из формул или любые отдельные соединения, описанные в настоящем документе), где соединение является более эффективным, чем один или несколько известных ингибиторов SSAO, включая, но не ограничиваясь ими, к BI 1467335 (PXS-4728A), при ингибировании активности SSAO.

В некоторых вариантах осуществления, в заявке предложено соединение по настоящей заявке (*например*, соединение любой из формул или любые отдельные соединения, описанные в настоящем документе), где соединение является более эффективным, чем один или несколько известных ингибиторов SSAO, включая, но не

ограничиваясь ими, к BI 1467335 (PXS-4728A), при ингибировании активности SSAO, и обладает дополнительными полезными характеристиками, такими как снижение проникновения в головной мозг, *т.е.* снижение проникновения через гематоэнцефалический барьер, по сравнению с одним или несколькими известными ингибиторами SSAO, включая, но не ограничиваясь ими, к BI 1467335 (PXS-4728A).

Эффективность ингибитора можно определить по значению IC_{50} . Соединение с более низким значением IC_{50} , как определено в по существу аналогичных условиях, является более сильным ингибитором по сравнению с соединением с более высоким значением IC_{50} . Свойство проникновения в мозг можно определить по значению Brain К_{пи}. Соединение с более низким значением К_{пи} для головного мозга, как определено в по существу аналогичных условиях, в меньшей степени проникает в головной мозг.

Соединения по настоящей заявке можно превратить в N-оксиды обработкой окислителем (*например*, 3-хлорпероксибензойной кислотой (*м*-ХПБК) и/или перекисью водорода) с получением других соединений по настоящей заявке. Таким образом, считается, что все показанные и заявленные азотсодержащие соединения, если это допускается валентностью и структурой, включают как показанное соединение, так и его N-оксидное производное (которое может быть обозначено как N→O или N⁺-O⁻). Кроме того, в других случаях, атомы азота в соединениях по настоящей заявке могут быть превращены в N-гидрокси- или N-алкоксисоединения. Например, N-гидроксисоединения могут быть получены путем окисления исходного амина окислителем, таким как *м*-ХПБК. Также считается, что все показанные и заявленные азотсодержащие соединения, если это допускается валентностью и структурой, охватывают как показанные соединения, так и их N-гидрокси (*т.е.* N-OH) и N-алкокси (*т.е.* N-OR, где R представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкенил, C₁-C₆ алкинил, 3-14-членный карбоцикл или 3-14-членный гетероцикл) производные.

Термин «пролекарство», как он используется в данной заявке, означает соединение, которое преобразуется *in vivo* метаболическими средствами (*например*, путем гидролиза) в описанное соединение.

Поскольку известно, что пролекарства улучшают многочисленные желательные качества фармацевтических препаратов (*например*, растворимость, биодоступность, производство и *т. д.*), соединения по настоящей заявке (*например*, соединения любой из формул или любые отдельные соединения, описанные в настоящем документе) или их фармацевтически приемлемые их соли, сольваты, пролекарства, стереоизомеры или таутомеры могут быть доставлены в форме пролекарства. Таким образом, настоящая заявка предназначена для охвата пролекарств соединения по настоящей заявке (*например*, соединения любой из формул или любых индивидуальных соединений, описанных в настоящем документе), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера, способы их доставки и содержащие их композиции. Предполагается, что «пролекарства» включают любые ковалентно связанные носители, которые высвобождают активное исходное лекарственное средство по настоящей

заявке *in vivo*, когда такое пролекарство вводят субъекту-млекопитающему. Пролекарства получают путем модификации функциональных групп, присутствующих в соединении, таким образом, что модификации расщепляются либо при обычных манипуляциях, либо *in vivo* до исходного соединения. Пролекарства включают соединения по заявке, в которых гидроксильная или аминогруппа связана с любой группой, которая при введении пролекарства по настоящей заявке субъекту-млекопитающему расщепляется с образованием свободной гидроксильной или свободной аминогруппы, соответственно. Примеры пролекарств включают, но не ограничены ими, ацетатные, формиатные и бензоатные производные спиртовых и аминовых функциональных групп в соединениях каждой из формул, описанных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемых солях, сольватов, пролекарств, стереоизомеров или таутомеров.

Термин «кристаллические полиморфы», «полиморфы» или «кристаллические формы» означает кристаллические структуры, в которых соединение (или его соль, или сольват) может кристаллизоваться в различных конфигурациях кристаллической упаковки, все из которых имеют одинаковый элементный состав. Различные формы кристаллов обычно имеют разные картины дифракции рентгеновских лучей, инфракрасный спектр, точки плавления, плотности жесткости, форму кристалла, оптические и электрические свойства, стабильность и растворимость. Растворитель перекристаллизации, скорость кристаллизации, температура хранения и другие факторы могут привести к доминированию одной кристаллической формы.

Используемый в настоящем документе термин «аналог» относится к соединению, которое структурно похоже на другое соединение, но немного отличается по составу (например, при замене одного атома атомом другого элемента или при наличии определенной функциональной группы, или при замене одной функциональной группы другой функциональной группой). Таким образом, аналог представляет собой соединение, сходное или сравнимое по функции и внешнему виду, но не по структуре или происхождению, с эталонным соединением.

Заявка также охватывает изотопно-меченые соединения, которые идентичны соединениям, приведенным в каждой из описанных в настоящем документе формул, за исключением того факта, что один или несколько атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, наиболее часто встречающегося в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по заявке, включают изотопы водорода, углерода, азота, фтора, такие как ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^2H и ^{18}F .

Соединения по настоящей заявке (*например*, соединение любой из формул или любые отдельные соединения, описанные в настоящем документе) или их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, пролекарства, стереоизомеры или таутомеры, которые содержат вышеупомянутые изотопы и/или другие изотопы других атомов, входят в объем настоящей заявки. Меченые изотопами соединения по настоящей заявке, например те, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как ^3H , ^{14}C , можно использовать в

анализах распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Изотопы трития, т.е. ^3H , и углерода-14, т.е. ^{14}C , полезны из-за простоты их получения и обнаружения. Изотопы ^{11}C и ^{18}F используются в ПЭТ (позитронно-эмиссионной томографии). ПЭТ используется для визуализации мозга. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т.е. ^2H , может дать определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличение периода полувыведения *in vivo* или снижение требований к дозировке, и, следовательно, могут быть предпочтительными в некоторых обстоятельствах, изотопно-меченые соединения по настоящей заявке (*например*, соединение любой из формул или любые отдельные соединения, описанные в настоящем документе) или их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, пролекарства, стереоизомеры или таутомеры, как правило, могут быть получены путем проведения процедур, описанных на схемах и/или в примерах, описанных в настоящем документе, путем замены реагента, не меченого изотопом, легкодоступным реагентом, меченым изотопом. В одном варианте осуществления, соединение по настоящей заявке (*например*, соединение любой из формул или любые отдельные соединения, описанные в настоящем документе) или его фармацевтически приемлемые соли, сольваты, пролекарства, стереоизомеры или таутомеры не мечены изотопами.

Термин «вводить», «введение» или «введение», используемый в настоящей заявке, относится либо к непосредственному введению описанного соединения или фармацевтически приемлемой соли описанного соединения или композиции субъекту, либо к введению пролекарства, производного или аналога соединения или фармацевтически приемлемой соли соединения или композиции субъекту, которые могут образовывать эквивалентное количество активного соединения в организме субъекта.

«Пациент» или «субъект» представляет собой млекопитающее, *например*, человека, мышь, крысу, морскую свинку, собаку, кошку, лошадь, корову, свинью или примата, отличного от человека, такого как обезьяна, шимпанзе, бабуин или резус.

«Эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» при использовании в связи с соединением или фармацевтической композицией представляет собой количество, эффективное для лечения или профилактики заболевания у субъекта, как описано в настоящем документе.

Термин «лечение» применительно к субъекту относится к улучшению по меньшей мере одного симптома нарушения субъекта. Лечение включает излечение, улучшение или по меньшей мере частичное облегчение нарушения.

Соединения по настоящей заявке или их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, пролекарства, стереоизомеры или таутомеры также могут быть использованы для профилактики заболевания, состояния или нарушения. Используемый в настоящем документе термин «профилактика» или «предотвращать» описывает уменьшение или устранение появления симптомов или осложнений заболевания, состояния или нарушения.

Термин «нарушение» используется в настоящей заявке для обозначения терминов

заболевание, состояние или заболевание, и используется взаимозаменяемо с ними, если не указано иное.

Используемый в настоящем документе термин «SSAO-опосредованные» заболевания или нарушения означает любое заболевание или другое неблагоприятное состояние, при котором SSAO или его мутант, как известно, играет определенную роль. Соответственно, другой вариант осуществления настоящей заявки относится к лечению или уменьшению тяжести одного или нескольких заболеваний, при которых SSAO или его мутант, как известно, играет определенную роль. В частности, настоящая заявка относится к способу лечения или уменьшения тяжести заболевания или состояния, выбранного из заболевания печени, воспаления печени, фиброза печени, неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NAFL), атеросклероза, инсульта и его осложнения, хронического заболевания почек, болезни Альцгеймера, сердечно-сосудистого заболевания, нарушения обмена веществ, воспаления, боли и боли, связанной с остеоартритом, нейровоспаления, где указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединений по настоящей заявке (*например*, соединения любой из формул или любых индивидуальных соединений, описанных в настоящем документе), или их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, пролекарств, стереоизомеров или таутомеров, или композиции согласно настоящей заявке.

Способы получения соединений

Соединения по настоящей заявке могут быть получены различными способами, включая стандартную химию. Подходящие пути синтеза показаны на схемах, приведенных ниже.

Соединения по настоящей заявке (*например*, соединение любой из формул или любые отдельные соединения, описанные в данном документе) могут быть получены способами, известными в области органического синтеза, как изложено частично с помощью следующих схем синтеза. В схеме, описанной ниже, хорошо понятно, что защитные группы для чувствительных или реакционноспособных групп используются там, где это необходимо, в соответствии с общими принципами или химией. С защитными группами манипулируют в соответствии со стандартными способами органического синтеза (T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999). Эти группы удаляют на подходящей стадии синтеза соединения с использованием способов, которые хорошо известны специалистам в данной области техники. Процессы выбора, и условия реакции и порядок их проведения должны соответствовать получению соединений по настоящей заявке.

Специалистам в данной области техники будет понятно, существует ли стереоцентр в соединениях по настоящей заявке (*например*, в соединении любой из формул или любых индивидуальных соединениях, описанных в настоящем документе). Соответственно, настоящая заявка включает и возможные стереоизомеры (если не указано иное в синтезе), и включает не только рацемическое соединение, но также и отдельные энантиомеры и/или диастереомеры. Когда желательно соединение в виде отдельного энантиомера или

диастереомера, его можно получить стереоспецифическим синтезом или разделением конечного продукта или любого подходящего промежуточного соединения. Разделение конечного продукта, промежуточного продукта или исходного материала можно провести любым подходящим способом, известным в данной области техники. См., например, "Stereochemistry of Organic Compounds" by E. L. Eliel, S. H. Wilen, and L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994).

Описанные в настоящем документе соединения могут быть получены из коммерчески доступных исходных материалов или синтезированы с использованием известных органических, неорганических и/или ферментативных процессов.

Соединения настоящей заявки могут быть получены рядом способов, хорошо известных специалистам в области органического синтеза. Например, соединения по настоящей заявке могут быть синтезированы с использованием способов, описанных ниже, вместе со способами синтеза, известными в области синтетической органической химии, или их вариациями, которые известны специалистам в данной области техники. Предпочтительные способы включают, но не ограничены ими, способы, описанные ниже. Соединения по настоящей заявке (*т.е.* соединение по настоящей заявке (*например*, соединение любой из формул или любые отдельные соединения, описанные в настоящем документе)) могут быть синтезированы в соответствии со стадиями, показанными на **общей схеме 1**. Исходные материалы либо коммерчески доступны, либо изготавливаются известными способами, описанными в опубликованной литературе, или как проиллюстрировано.

Общая схема 1

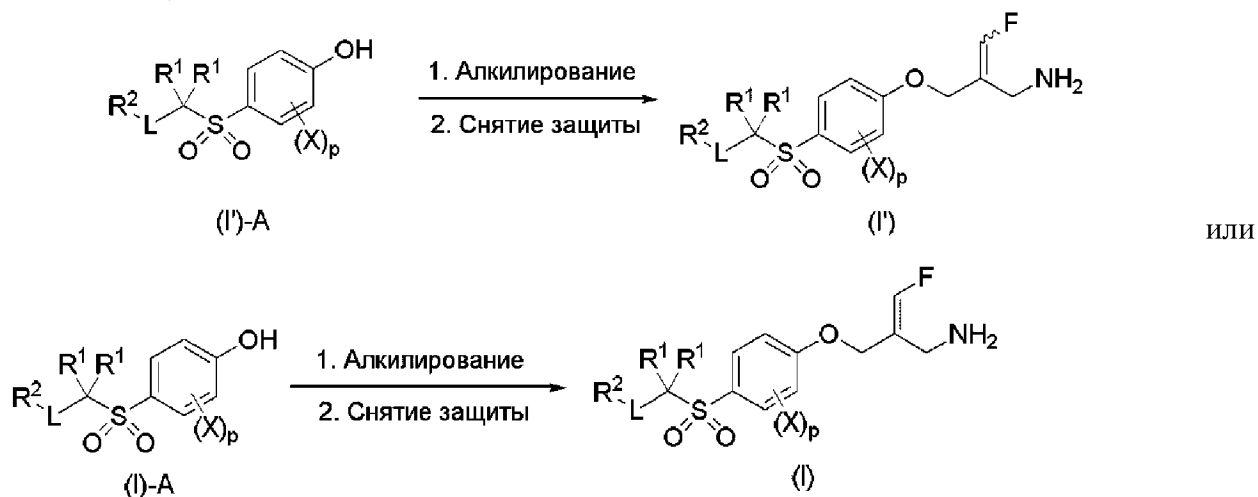


Схема 1 изображает общий синтез соединений формулы (I') или (I). В частности, гидроксильная группа соединения (I)-A или соединения (I')-A может быть алкилирована подходящим образом защищенным амином, обычно в основных условиях, с которого можно снять защиту с получением соединений формулы (I') или (I).

Смесь энантиомеров, диастереомеров, *цис/транс* изомеров, полученная в результате описанных выше процессов, может быть разделена на их отдельные компоненты методом хиральной соли, хроматографией с использованием нормальной фазы, обращенной фазы

или хиральной колонки, в зависимости от характера разделения.

Аналитические методы, материалы и приборы

Если не указано иное, реагенты и растворители используют в том виде, в каком они были получены от коммерческих поставщиков. Спектры протонного ядерного магнитного резонанса (ЯМР) получают либо на спектрометрах Bruker, либо на спектрометрах Varian при частоте 400 МГц. Спектры даны в ч/млн (δ), и константы сочетания, J , указаны в герцах. В качестве внутреннего стандарта используют тетраметилсилан (ТМС). Жидкостную хроматографию-масс-спектрометрию (ЖХ/МС) собирают с использованием SHIMADZU LCMS-2020EV или Agilent 1260-6125B LCMS. Чистоту и данные масс-спектра низкого разрешения измеряли с использованием системы ЖХ-МС Agilent 1260-6125B (с диодно-матричным детектором и масс-спектрометром Agilent G6125BA) или с использованием системы УЭЖХ Waters Acquity (с диодно-матричным детектором и масс-детектором Waters 3100). Чистоту характеризуют УФ излучением с длиной волны 214 нм, 220 нм, 254 нм и ИЭР. Колонка: poroshell 120 EC-C18 2,7 мкм 4,6 X 100 мм; Скорость потока 0,8 мл/мин; Растворитель А (100/0,1 вода/муравьиная кислота), растворитель В (100 ацетонитрил); градиент: выдержка 5% В до 0,3 мин, 5-95% В от 0,3 до 2 мин, выдержка 95% В до 4,8 мин, 95-5% В от 4,8 до 5,4 мин, затем выдержка 5% В до 6,5 мин. Или колонка: Acquity UPLC BEH C18 1,7 мкм 2,1 X 50 мм; Скорость потока 0,5 мл/мин; Растворитель А (0,1% муравьиной кислоты в воде), растворитель В (ацетонитрил); градиент: выдержка 5% В в течение 0,2 мин, 5-95% В от 0,2 до 2,0 мин, выдержка 95% В до 3,1 мин, затем 5% В в течение 3,5 мин.

Сокращения, используемые в следующих примерах и в других местах в данном документе:

ДИПЭА: *N, N*-диизопропилэтиламин

ДМФ: *N, N*-диметилформамид

ДМСО: диметилсульфоксид

ИПС: изопропиловый спирт

ИПЭ: диизопропиловый эфир

MeCN: ацетонитрил

AMMN: Аммиак, 7,0 М раствор в MeOH

ТГФ: тетрагидрофуран

м-ХПБК: 3-хлорбензолкарбопероксикислота

КФХ: колоночная флэш-хроматография

ДХМ: дихлорметан

ЖХ/МС: жидкостная хроматография-масс-спектрометрия

MeOH: метанол

МС: масс-спектрометрия

n-BuOH: *n*-бутиловый спирт

NMP: *N*-метилпирролидинон

ЯМР: ядерный магнитный резонанс

ч/млн: части на миллион

ТЭА: триэтиламин

Биологические анализы

Биологическую активность соединений по настоящей заявке можно оценить способами и анализами, известными в данной области техники. Например, эффективность соединений по настоящей заявке можно оценить с помощью анализа активности SSAO. Коротко, соединения по настоящей заявке можно применять к рекомбинантным изоформам hSSAO, hMAO-A и hMAO-B, и аминоксидазную активность ферментов измеряют после добавления и последующего окисления люминогенного субстрата (*например*, с помощью набора для анализа MAO-Glo от Promega). IC₅₀ можно рассчитать, например, путем подгонки кривой доза-эффект с использованием процедуры 4-параметрической нелинейной регрессии.

Кроме того, соединения по настоящей заявке обладают дополнительными полезными биологическими активностями, такими как снижение проникновения в мозг, что можно оценить с помощью методов и анализов, известных в данной области техники. Например, можно использовать анализ Brain K_{puu}, состоящий из анализа гематоэнцефалического барьера (BBB) и анализа связывания белка. Анализ связывания белка включает равновесный диализ против лизата головного мозга и плазмы для расчета $f_{u(\text{мозг})}$ и $f_{u(\text{плазма})}$, соответственно. Анализ BBB можно проводить на экспериментальных животных при в/в дозе 1 мг/кг. После введения соединений по настоящей заявке, образцы плазмы и головного мозга могут быть собраны для анализа концентрации соединения ($C_{\text{плазма}}$ и $C_{\text{мозг}}$). Значение K_{puu} тестируемых соединений можно рассчитать по уравнению:

$$K_{puu} = \frac{C_{\text{мозг}}}{C_{\text{плазма}}} \times \frac{f_{u(\text{мозг})}}{f_{u(\text{плазма})}} \quad (1)$$

Способы использования соединений

Соединения по настоящему изобретению применимы для модулирования (*например*, ингибирования) фермента аминоксидазы, такого как связанный с мембраной SSAO/VAP-1 или растворимый SSAO/VAP-1. Относительную ингибирующую активность соединений можно определить по количеству, необходимому для ингибирования аминоксидазной активности SSAO/VAP-1 различными способами, *например*, в анализах *in vitro* с рекомбинантным белком человека или с рекомбинантным нечеловеческим ферментом, в клеточных анализах, экспрессирующих нормальный фермент, или в тестах *in vivo*. Соответственно, настоящая заявка относится к способам модулирования (*например*, ингибирования) фермента аминоксидазы, такого как мембраносвязанная SSAO/VAP-1 или растворимая SSAO/VAP-1, для лечения заболевания или нарушения.

Соединения по настоящей заявке полезны для лечения заболевания или нарушения, связанного с SSAO (*например*, сверхэкспрессии, нарушения регуляции или aberrантной активности SSAO). Заболевание или нарушение, связанное с SSAO, включает, но не ограничено ими, воспаление или воспалительное заболевание, фиброз или фиброзное заболевание, заболевание печени, сердечно-сосудистое заболевание, аутоиммунное

заболевание и метаболическое заболевание.

Воспаление или воспалительное заболевание (*например*, воспаление или воспалительное заболевание, связанное с SSAO) включает, но не ограничено ими, артрит, синовит, болезнь Крона, язвенный колит, заболевание раздраженного кишечника, астму (*например*, эозинофильную астму, тяжелую астму, астму с вирусным обострением), хроническую боль, хроническую боль при остеоартрите, хроническую обструктивную болезнь легких, муковисцидоз, бронхоэктазы, аутоиммунное заболевание печени, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, склерозирующий холангит, аутоиммунный холангит, алкогольную болезнь печени, NAFLD, NAFL, нейровоспаление, цирроз, атеросклероз, хроническую сердечную недостаточность, застойную сердечную недостаточность, ишемическую болезнь, инсульт и его осложнения, инфаркт миокарда и его осложнения, воспалительную клеточно-опосредованную деструкцию тканей после инсульта, псориаз, контактный дерматит, воспаление вследствие диабета, воспаление кожи, воспаление легких, воспаление печени и подобные.

Фиброз или фиброзное заболевание (*например*, фиброзное заболевание, связанное с SSAO) включает, но не ограничен ими, кистозный фиброз, легочный фиброз (*например*, идиопатический легочный фиброз), фиброз печени, фиброз почек, фиброз легких, фиброз других органов и тканей, радиационно-индуцированный фиброз и другие заболевания, при которых чрезмерный фиброз способствует патологии заболевания, и подобные.

Заболевание печени (*например*, заболевание печени, связанное с SSAO) включает, но не ограничено ими, воспаление печени, фиброз печени, NAFL, NAFLD, цирроз, аутоиммунные заболевания печени, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, склерозирующий холангит, аутоиммунный холангит и алкогольную болезнь печени.

Респираторное заболевание (*например*, респираторное заболевание, связанное с SSAO) включает, но не ограничено ими, фиброз легких, воспаление легких, астму (*например*, эозинофильную астму, тяжелую астму, астму с вирусным обострением), хроническую обструктивную болезнь легких, кистозный фиброз и бронхоэктаз.

Другой аспект заявки относится к способу лечения, профилактики, ингибирования или устранения заболевания или нарушения, связанного с модуляцией SSAO (*например*, ингибированием SSAO). Способ включает введение субъекту, нуждающемуся в лечении заболеваний или нарушений, связанных с модулированием SSAO, эффективного количества соединения по настоящей заявке (*например*, соединения любой из формул или любых индивидуальных соединений, описанных в настоящем документе) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или фармацевтической композиции соединения по настоящей заявке (*например*, соединения любой из формул или любых отдельных соединений, описанных в настоящем документе). В одном варианте осуществления, SSAO-опосредованное нарушение представляет собой заболевание или нарушение, описанное в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления, SSAO представляет собой SSAO дикого типа. В других вариантах осуществления, SSAO представляет собой мутантную SSAO.

Другой аспект заявки относится к способу модулирования SSAO, способу, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по настоящей заявке (*например*, соединения любой из формул или любых индивидуальных соединений, описанных в настоящем документе), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера, или фармацевтической композиции соединения по настоящей заявке (*например*, соединения любой из формул или любых отдельных соединений, описанных в настоящем документе). В одном варианте осуществления, модулирование SSAO представляет собой ингибирование SSAO. В некоторых вариантах осуществления, SSAO представляет собой SSAO дикого типа. В других вариантах осуществления, SSAO представляет собой мутантную SSAO.

Другой аспект заявки относится к соединению по настоящей заявке (*например*, соединению любой из формул или любым отдельным соединениям, раскрытым в настоящем документе) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру для применения в способе лечения SSAO-опосредованного нарушения. В одном варианте осуществления, SSAO-опосредованное нарушение представляет собой заболевание или нарушение, описанное в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления, SSAO представляет собой SSAO дикого типа. В других вариантах осуществления, SSAO представляет собой мутантную SSAO.

В другом аспекте, настоящая заявка относится к фармацевтической композиции соединения по настоящей заявке (*например*, соединения любой из формул или любых индивидуальных соединений, описанных в настоящем документе), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера для применения в способе лечения SSAO-опосредованного нарушения. В одном варианте осуществления, SSAO-опосредованное нарушение представляет собой заболевание или нарушение, описанное в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления, SSAO представляет собой SSAO дикого типа. В других вариантах осуществления, SSAO представляет собой мутантную SSAO.

Другой аспект заявки относится к соединению по настоящей заявке (*например*, соединению любой из формул или любым отдельным соединениям, раскрытым в настоящем документе) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру для применения в модулировании SSAO. В одном варианте осуществления, модулирование SSAO представляет собой ингибирование SSAO. В некоторых вариантах осуществления, SSAO представляет собой SSAO дикого типа. В других вариантах осуществления, SSAO представляет собой мутантную SSAO.

В другом аспекте, настоящая заявка относится к фармацевтической композиции соединения по настоящей заявке (*например*, соединения любой из формул или любых индивидуальных соединений, описанных в настоящем документе), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера, для применения в модулировании SSAO. В одном варианте осуществления, модулирование

SSAO представляет собой ингибирование SSAO. В некоторых вариантах осуществления, SSAO представляет собой SSAO дикого типа. В других вариантах осуществления, SSAO представляет собой мутантную SSAO.

Другой аспект заявки относится к применению соединения по настоящей заявке (*например*, соединения любой из формул или любых индивидуальных соединений, описанных в настоящем документе), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера при производстве лекарственного средства для лечения SSAO-опосредованного заболевания или нарушения. В одном варианте осуществления, SSAO-опосредованное нарушение представляет собой заболевание или нарушение, описанное в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления, SSAO представляет собой SSAO дикого типа. В других вариантах осуществления, SSAO представляет собой мутантную SSAO.

В другом аспекте, настоящая заявка относится к применению фармацевтической композиции соединения по настоящей заявке (*например*, соединения любой из формул или любых индивидуальных соединений, описанных в настоящем документе) его или фармацевтически приемлемой соли, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера, при производстве лекарственного средства для лечения SSAO-опосредованного заболевания или нарушения. В одном варианте осуществления, SSAO-опосредованное нарушение представляет собой заболевание или нарушение, описанное в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления, SSAO представляет собой SSAO дикого типа. В других вариантах осуществления, SSAO представляет собой мутантную SSAO.

Другой аспект заявки относится к применению соединения по настоящей заявке (*например*, соединения любой из формул или любых индивидуальных соединений, описанных в настоящем документе), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера, при изготовлении лекарственного средства для модулирования SSAO. В одном варианте осуществления, модулирование SSAO представляет собой ингибирование SSAO. В некоторых вариантах осуществления, SSAO представляет собой SSAO дикого типа. В других вариантах осуществления, SSAO представляет собой мутантную SSAO.

В другом аспекте, настоящая заявка относится к применению фармацевтической композиции соединения по настоящей заявке (*например*, соединения любой из формул или любых индивидуальных соединений, описанных в настоящем документе) его или фармацевтически приемлемой соли, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера при производстве лекарственного средства для модулирования SSAO. В одном варианте осуществления, модулирование SSAO представляет собой ингибирование SSAO. В некоторых вариантах осуществления, SSAO представляет собой SSAO дикого типа. В других вариантах осуществления, SSAO представляет собой мутантную SSAO.

Описанное в заявке соединение можно вводить в эффективных количествах для лечения или профилактики нарушения и/или профилактики его развития у субъектов.

Соединение по заявке можно вводить в терапевтически эффективных количествах

при комбинированной терапии с одним или несколькими терапевтическими агентами (фармацевтическими комбинациями) или способами, *например*, немедикаментозной терапией. Например, синергетические эффекты могут возникать с другими антипролиферативными, противораковыми, иммуномодулирующими или противовоспалительными веществами. В некоторых вариантах осуществления, соединение по настоящей заявке (*например*, соединение любой из формул или любое отдельное соединение, описанное в настоящем документе) вводят в комбинации с дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из противовоспалительного агента, иммуномодулирующего агента, химиотерапевтического агента, нейротропного фактора, агента для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, агента для лечения заболеваний печени, агента для лечения заболеваний легких, агента для лечения заболеваний почек, агента для лечения глазных заболеваний, агента для лечения кожных заболеваний, противовирусного агента, агента для лечения заболеваний крови, агента для лечения диабета и агента для лечения иммунодефицитных состояний. Когда соединение по заявке вводят в сочетании с другими терапевтическими агентами, дозы совместно вводимых соединений, конечно, будут варьироваться в зависимости от типа используемого совместного лекарственного средства, конкретного используемого лекарственного средства, состояния, которое лечат, и так далее.

Комбинированная терапия включает введение рассматриваемого соединения в дополнительной комбинации с другими биологически активными ингредиентами (такими как, но не ограничиваясь ими, противовоспалительный агент, иммуномодулирующий агент, химиотерапевтический агент, нейротропный фактор, агент для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, агент для лечения заболеваний печени, противовирусный агент, агент для лечения заболеваний крови, агент для лечения диабета, агент для лечения иммунодефицитных состояний и агент для лечения боли) и немедикаментозные методы лечения (такие как, но не ограничиваясь ими, хирургическое вмешательство или лучевая терапия). Например, соединение по заявке можно использовать в комбинации с другими фармацевтически активными соединениями, предпочтительно соединениями, которые способны усиливать действие соединения по заявке. Соединение по заявке можно вводить одновременно (в виде одного препарата или отдельного препарата) или последовательно с другим лекарственным средством или методом лечения. Как правило, комбинированная терапия предусматривает введение двух или нескольких лекарственных средств в течение одного цикла или курса терапии.

Фармацевтические композиции

В настоящей заявке также предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение по настоящей заявке (*например*, соединение любой из формул или любое отдельное соединение, описанное в настоящем документе), или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, в комбинации по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом или носителем.

«Фармацевтическая композиция» представляет собой состав, содержащий соединение по настоящей заявке в форме, подходящей для введения субъекту. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция находится в массе или в стандартной дозированной форме. Стандартная дозированная форма представляет собой любую из множества форм, включая, например, капсулу, в/в мешок, таблетку, одиночную помпу на аэрозольном ингаляторе или флакон. Количество активного ингредиента (*например*, состава описанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера) в стандартной дозе композиции представляет собой эффективное количество и варьируется в зависимости от конкретного лечения. Специалисту в данной области техники понятно, что иногда необходимо вносить рутинные изменения в дозировку в зависимости от возраста и состояния пациента. Дозировки будут зависеть от пути введения. Предусмотрено множество путей, включая пероральный, легочный, ректальный, парентеральный, трансдермальный, подкожный, внутривенный, внутримышечный, внутривентрикулярный, ингаляционный, трансбуккальный, сублингвальный, интраплевральный, интратекальный, интраназальный и подобные. Дозированные формы для местного или трансдермального введения соединения по данной заявке включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и ингалянты. В одном варианте осуществления, активное соединение смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми необходимыми консервантами, буферами или пропеллентами.

Используемая в данном документе фраза «фармацевтически приемлемый» относится к тем соединениям, материалам, композициям, носителям и/или лекарственным формам, которые, в рамках здравого медицинского суждения, подходят для использования в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соизмеримых с разумным соотношением польза/риск.

«Фармацевтически приемлемый эксципиент» означает эксципиент, который можно использовать при приготовлении фармацевтической композиции, которая в целом безопасна, нетоксична и не является нежелательной ни с биологической, ни иной точки зрения, и включает эксципиент, приемлемый для ветеринарного применения, и для фармацевтического применения у человека. «Фармацевтически приемлемый эксципиент», используемый в описании и формуле изобретения, включает как один, так и более одного такого эксципиента.

Фармацевтические композиции по заявке составлены таким образом, чтобы быть совместимыми с предполагаемым путем введения. Примеры путей введения включают парентеральное, *например*, внутривенное, внутрикожное, подкожное, пероральное (*например*, ингаляция), трансдермальное (местное) введение и трансмукозальное введение. Растворы или суспензии, используемые для парентерального, внутрикожного или подкожного применения, могут включать следующие компоненты: стерильный разбавитель, такой как вода для инъекций, солевой раствор, нелетучие масла,

полиэтиленгликоли, глицерин, пропиленгликоль или другие синтетические растворители; антибактериальные агенты, такие как бензиловый спирт или метилпарабены; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или бисульфит натрия; хелатирующие агенты, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота; буферы, такие как ацетаты, цитраты или фосфаты, и агенты для регулирования тоничности, такие как хлорид натрия или декстроза. pH можно регулировать с помощью кислот или оснований, таких как хлористоводородная кислота или гидроксид натрия. Парентеральный препарат может быть заключен в ампулы, одноразовые шприцы или многодозовые флаконы из стекла или пластика.

Соединение или фармацевтическую композицию по заявке можно вводить субъекту многими хорошо известными способами, используемыми в настоящее время для химиотерапевтического лечения. Выбранная доза должна быть достаточной для эффективного лечения, но не настолько высокой, чтобы вызвать неприемлемые побочные эффекты. Состояние болезненного состояния и состояние здоровья пациента желательно тщательно контролировать во время и в течение разумного периода после лечения.

Термин «терапевтически эффективное количество», используемый в настоящем документе, относится к количеству фармацевтического агента для лечения, облегчения или профилактики идентифицированного заболевания или состояния, или для проявления обнаруживаемого терапевтического или ингибирующего действия. Эффект может быть обнаружен любым способом анализа, известным в данной области техники. Точное эффективное количество для субъекта будет зависеть от массы тела, размера и здоровья субъекта; характера и степени состояния; и терапевтического агента или комбинации терапевтических агентов, выбранных для введения. Терапевтически эффективные количества для данной ситуации могут быть определены с помощью рутинных экспериментов, которые находятся в компетенции и суждениях клинициста. В одном варианте осуществления, заболевание или нарушение представляет собой заболевание или нарушение, описанное в настоящем документе.

Для любого соединения, терапевтически эффективное количество может быть первоначально оценено либо в анализах клеточных культур, *например*, клеток новообразования, либо в моделях на животных, обычно на крысах, мышах, кроликах, собаках или свиньях. Животную модель также можно использовать для определения соответствующего диапазона концентраций и пути введения. Затем такую информацию можно использовать для определения полезных доз и способов введения людям. Терапевтическая/профилактическая эффективность и токсичность могут быть определены стандартными фармацевтическими процедурами на культурах клеток или экспериментальных животных, *например*, ED_{50} (доза, терапевтически эффективная для 50% популяции) и LD_{50} (доза, смертельная для 50% популяции). Соотношение доз между токсическим и терапевтическим эффектами является терапевтическим индексом, и может быть выражено как отношение LD_{50}/ED_{50} . Фармацевтические композиции, которые демонстрируют высокие терапевтические индексы, являются предпочтительными.

Дозировка может варьироваться в пределах этого диапазона в зависимости от используемой дозированной формы, чувствительности пациента и пути введения.

Дозировку и введение корректируют для обеспечения достаточных уровней активного агента(ов) или для поддержания желаемого эффекта. Факторы, которые могут быть приняты во внимание, включают тяжесть болезненного состояния, общее состояние здоровья субъекта, возраст, вес и пол субъекта, диету, время и частоту введения, комбинацию(ии) лекарственных средств, чувствительность реакции и переносимость/ответ на терапию. Фармацевтические композиции длительного действия можно вводить каждые 3-4 дня, каждую неделю или один раз в две недели, в зависимости от периода полувыведения и скорости клиренса конкретного состава.

Фармацевтические композиции, содержащие активное соединение (*т.е.* соединение по настоящей заявке (*например*, соединение любой из формул или любые отдельные соединения, описанные в настоящем документе)) по настоящей заявке, могут быть изготовлены общеизвестным способом, *например*, с помощью обычных процессов смешивания, растворения, гранулирования, приготовления драже, взбалтывания, эмульгирования, инкапсулирования, улавливания или лиофилизации. Фармацевтические композиции могут быть составлены обычным образом с использованием одного или нескольких фармацевтически приемлемых носителей, содержащих эксципиенты и/или вспомогательные вещества, которые облегчают переработку активного соединения в препараты, которые можно использовать в фармацевтике. Конечно, подходящая дозированная форма зависит от выбранного пути введения.

Фармацевтические композиции, пригодные для инъекций, включают стерильные водные растворы (где они растворимы в воде) или дисперсии и стерильные порошки для немедленного приготовления стерильных инъекционных растворов или дисперсий. Для внутривенного введения, подходящие носители включают солевой раствор, бактериостатическую воду, Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, NJ) или фосфатно-солевой буфер (PBS). Во всех случаях, композиция должна быть стерильной и жидкой до такой степени, чтобы ее можно было легко ввести шприцем. Она должна быть стабильной в условиях производства и хранения и должна быть защищена от загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибы. Носителем может быть растворитель или дисперсионная среда, содержащая, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и подобные) и их подходящие смеси. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, за счет использования покрытия, такого как лецитин, за счет поддержания требуемого размера частиц в случае диспергирования и за счет использования поверхностно-активных веществ. Профилактика действия микроорганизмов может быть достигнута различными антибактериальными и противогрибковыми агентами, например, парабенами, хлорбутанолом, фенолом, аскорбиновой кислотой, тимеросалом и подобными. Во многих случаях будет предпочтительнее включать в композицию изотонические агенты, например сахара, многоатомные спирты, такие как маннит, сорбит, хлорид натрия. Пролонгированное

всасывание инъекционных композиций может быть обеспечено включением в композицию агента, замедляющего абсорбцию, например моностеарата алюминия и желатина.

Стерильные растворы для инъекций могут быть приготовлены путем включения активного соединения в необходимом количестве в соответствующий растворитель с одним или комбинацией ингредиентов, перечисленных выше, по мере необходимости, с последующей стерилизацией фильтрованием. Как правило, дисперсии готовят путем включения активного соединения в стерильный носитель, который содержит основную дисперсионную среду и необходимые другие ингредиенты из перечисленных выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных растворов для инъекций, способами приготовления являются сушка в вакууме и сушка вымораживанием, которые дают порошок активного ингредиента плюс любого дополнительного желаемого ингредиента из предварительно стерилизованного отфильтрованного раствора.

Пероральные композиции обычно включают инертный разбавитель или пищевой фармацевтически приемлемый носитель. Они могут быть заключены в желатиновые капсулы или спрессованы в таблетки. Для перорального терапевтического введения, активное соединение может быть объединено с эксципиентами и использовано в форме таблеток, пастилок или капсул. Композиции для перорального применения также могут быть приготовлены с использованием жидкого носителя для применения в виде полоскания для рта, где соединение в жидком носителе применяется перорально и полоскается, отхаркивается или проглатывается. Фармацевтически совместимые связующие агенты и/или адьювантные материалы могут быть включены как часть композиции. Таблетки, пилюли, капсулы, пастилки и подобные могут содержать любой из следующих ингредиентов или соединений аналогичной природы: связующий агент, такой как микрокристаллическая целлюлоза, трагакантовая камедь или желатин; эксципиент, такой как крахмал или лактоза, разрыхлитель, такой как альгиновая кислота, Примогель или кукурузный крахмал; смазывающий агент, такой как стеарат магния или Стеротес; глидант, такой как коллоидный диоксид кремния; подсластитель, такой как сахароза или сахарин; или ароматизатор, такой как перечная мята, метилсалицилат или апельсиновый ароматизатор.

Для введения путем ингаляции, соединение доставляется в виде аэрозольного спрея из контейнера под давлением или дозатора, который содержит подходящий газ-вытеснитель, *например*, газ, такой как диоксид углерода, или небулайзера.

Системное введение также может осуществляться трансмукозальным или трансдермальным способом. Для трансмукозального или трансдермального введения в препарате используются пенетранты, соответствующие барьеру, через который необходимо проникнуть. Такие пенетранты широко известны в данной области техники и включают, например, средства для трансмукозального введения, детергенты, соли желчных кислот и производные фузидовой кислоты. Трансмуккозальное введение можно осуществлять с помощью назальных спреев или суппозиторий. Для тансдермального введения, активное соединение готовят в виде мазей, бальзамов, гелей или кремов, как это

обычно известно в данной области техники.

Активное соединение может быть получено с фармацевтически приемлемыми носителями, которые защитят соединение от быстрого выведения из организма, например, в виде дозированной формы с контролируемым высвобождением, включая имплантаты и микрокапсулированные системы доставки. Можно использовать биоразлагаемые биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, полиортоэфиры и полимолочная кислота. Способы приготовления таких композиций будут очевидны специалистам в данной области техники. Материалы также могут быть получены коммерчески от Alza Corporation и Nova Pharmaceuticals, Inc. Липосомальные суспензии (включая липосомы, таргетирующие инфицированные клетки с моноклональными антителами к вирусным антигенам) также могут быть использованы в качестве фармацевтически приемлемых носителей. Они могут быть получены в соответствии со способами, известными специалистам в данной области техники, например, как описано в патенте США № 4,522,811.

Особенно выгодно составлять композиции для перорального или парентерального введения в виде стандартной дозированной формы для простоты введения и однородности дозировки. Стандартная дозированная форма, используемая в настоящем документе, относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных доз для субъекта, подлежащего лечению; каждая единица содержит заранее определенное количество активного соединения, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта в сочетании с требуемым фармацевтическим носителем. Спецификация стандартных дозированных форм по заявке диктуется и напрямую зависит от уникальных характеристик активного соединения и конкретного терапевтического эффекта, который должен быть достигнут.

В терапевтических применениях, дозировки фармацевтических композиций, используемых в соответствии с заявкой, варьируются в зависимости от агента, возраста, веса и клинического состояния пациента-реципиента, и от опыта и суждений клинициста или практикующего врача, проводящего терапию, среди других факторов, влияющих на выбранную дозировку. Дозировки могут варьироваться от примерно 0,01 мг/кг в сутки до примерно 5000 мг/кг в сутки. Эффективным количеством фармацевтического агента является такое количество, которое обеспечивает объективно определяемое улучшение, отмеченное клиницистом или другим квалифицированным наблюдателем. Используемый в настоящем документе термин «эффективная дозировка» относится к количеству активного соединения, которое вызывает желаемый биологический эффект у субъекта или клетки.

Фармацевтические композиции могут быть включены в контейнер, упаковку или дозатор вместе с инструкциями по применению.

Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к производным соединения по настоящей заявке, где исходное соединение модифицировано путем получения его кислотных или основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничены ими, минеральные или

органические соли основных остатков, таких как амины, щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты, и подобные. Фармацевтически приемлемые соли включают обычные нетоксичные соли или соли четвертичного аммония исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Например, такие обычные нетоксичные соли включают, но не ограничены ими, соли, полученные из неорганических и органических кислот, выбранных из 2-ацетоксибензойной, 2-гидроксиэтансульфоновой, уксусной, аскорбиновой, бензолсульфоновой, бензойной, бикарбоновой, карбоновой, лимонной, этилендиаминтетрауксусной, этандисульфоновой, 1,2-этансульфоновой, фумаровой, глюконовой, глютаминовой, гликолевой, гликоллиларсаниловой, гексилрезорциновой, гидрабаминовой, бромистоводородной, хлористоводородной, йодистоводородной, гидроксималеиновой, гидроксинафтоевой, изетионовой, молочной, лактобионовой, лаурилсульфоновой, малеиновой, яблочной, миндальной, метансульфоновой, напсиловой, азотной, щавелевой, памовой, пантотеновой, фенилуксусной, фосфорной, полигалактуриновой, пропионовой, салициловой, стеариновой, субуксусной, янтарной, сульфаминовой, сульфаниловой, серной, дубильной, винной, толуолсульфоновой и часто встречающихся аминокислот, *например*, глицина, аланина, фенилаланина, аргинина и *т.д.*

Другие примеры фармацевтически приемлемых солей включают гексановую кислоту, циклопентанпропионовую кислоту, пировиноградную кислоту, малоновую кислоту, 3-(4-гидроксibenзоил)бензойную кислоту, коричную кислоту, 4-хлорбензолсульфоновую кислоту, 2-нафталинсульфоновую кислоту, 4-толуолсульфоновую кислоту, камфорсульфоновую кислоту, 4-метилбисцикло[2.2.2]окт-2-ен-1-карбоновую кислоту, 3-фенилпропионовую кислоту, триметилуксусную кислоту, трет-бутилуксусную кислоту, муконовую кислоту и подобные. Настоящая заявка также охватывает соли, образующиеся, когда кислотный протон, присутствующий в исходном соединении, либо замещается ионом металла, *например*, ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла или ионом алюминия; или координируется с органическим основанием, таким как этаноламин, диэтаноламин, триэтаноламин, триметамин, N-метилглюкамин и подобные.

Следует понимать, что все ссылки на фармацевтически приемлемые соли включают формы присоединения растворителя (сольваты) или кристаллические формы (полиморфы), как определено в настоящем документе, одной и той же соли.

Соединение по настоящей заявке также может быть получено в виде сложных эфиров, *например*, фармацевтически приемлемых сложных эфиров. Например, функциональную группу карбоновой кислоты в соединении можно превратить в соответствующий сложный эфир, *например*, метиловый, этиловый или другой сложный эфир. Кроме того, спиртовая группа в соединении может быть превращена в соответствующий сложный эфир, *например*, ацетат, пропионат или другой сложный эфир.

Соединение по настоящей заявке также может быть получено в виде пролекарств,

например, фармацевтически приемлемых пролекарств. Термины «про-лекарство» и «пролекарство» используются в настоящем документе взаимозаменяемо и относятся к любому соединению, которое высвобождает активное исходное лекарственное средство *in vivo*. Поскольку известно, что пролекарства улучшают многочисленные желательные качества фармацевтических препаратов (*например*, растворимость, биодоступность, производство и *т. д.*), соединение по настоящей заявке может поставляться в форме пролекарства. Таким образом, настоящая заявка предназначена для охвата пролекарств заявляемого в настоящее время соединения, способов их доставки и композиций, содержащих их. Предполагается, что «пролекарства» включают любые ковалентно связанные носители, которые высвобождают активное исходное лекарственное средство по настоящей заявке *in vivo*, когда такое пролекарство вводят субъекту. Пролекарства в настоящей заявке получают путем модификации функциональных групп, присутствующих в соединении, таким образом, что модификации расщепляются либо при обычных манипуляциях, либо *in vivo* до исходного соединения. Пролекарства включают соединение по настоящей заявке, в котором гидроксильная, аминогруппа, сульфгидрильная, карбоксильная или карбонильная группа связана с любой группой, которая может расщепляться *in vivo* с образованием свободной гидроксильной, свободной аминогруппы, свободной сульфгидрильной, свободной карбоксильной или свободной карбонильной группы, соответственно.

Примеры пролекарств включают, но не ограничены ими, сложные эфиры (*например*, производные ацетата, диалкиламиноацетатов, формиатов, фосфатов, сульфатов и бензоатов) и карбаматы (*например*, N, N-диметиламинокарбонил) гидроксильных функциональных групп, сложные эфиры (*например*, этиловые эфиры, морфолиноэтаноловые эфиры) карбоксильных функциональных групп, N-ацильные производные (*например*, N-ацетил), N-основания Манниха, основания Шиффа и енамины аминифункциональных групп, оксимы, ацетали, кетали и енольные эфиры кетоновых и альдегидных функциональных групп в соединения по заявке, и подобные. См. Bundegaard, H., *Design of Prodrugs*, p1-92, Elsevier, New York-Oxford (1985).

Соединение или его фармацевтически приемлемые соли, таутомеры, пролекарства, сольваты, метаболиты, полиморфы, аналоги или производные вводят перорально, назально, трансдермально, легочно, ингаляционно, трансбуккально, сублингвально, внутрибрюшинно, подкожно, внутримышечно, внутривенно, ректально, внутривенно, интратекально и парентерально. В одном варианте осуществления, соединение или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер вводят перорально. Специалисту в данной области техники известны преимущества определенных путей введения.

Схему дозирования с использованием соединения выбирают в соответствии с множеством факторов, включая тип, вид, возраст, вес, пол и состояние здоровья пациента; тяжесть состояния, подлежащего лечению; путь введения; почечную и печеночную функцию больного; и конкретное используемое соединение или его фармацевтически

приемлемую соль, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер. Обычно квалифицированный врач или ветеринар может легко определить и прописать эффективное количество лекарственного средства, необходимое для профилактики, противодействия или остановки прогрессирования состояния.

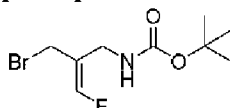
Способы составления и введения соединения, описанного в заявке, можно найти в *Remington: the Science and Practice of Pharmacy*, 19th edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995). В одном варианте осуществления, описанное в настоящем документе соединение и его фармацевтически приемлемые соли, сольваты, пролекарства, стереоизомеры или таутомеры используют в фармацевтических препаратах в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. Подходящие фармацевтически приемлемые носители включают инертные твердые наполнители или разбавители и стерильные водные или органические растворы. Соединение или его фармацевтически приемлемые соли, сольваты, пролекарства, стереоизомеры или таутомеры будут присутствовать в таких фармацевтических композициях в количествах, достаточных для обеспечения требуемой дозировки в диапазоне, описанном в настоящем документе.

Все используемые в настоящем документе доли и отношения, если не указано иное, даны по массе. Другие особенности и преимущества настоящей заявки очевидны из различных примеров. Предоставленные примеры иллюстрируют различные компоненты и методологию, полезные при практическом применении настоящей заявки. Примеры не ограничивают заявленное применение. Основываясь на настоящей заявке, специалист в данной области техники может определить и использовать другие компоненты и методологию, полезные для практического осуществления настоящей заявки.

Примеры

Заявка дополнительно проиллюстрирована следующими примерами и схемами синтеза, которые не следует рассматривать как ограничивающие эту заявку по объему или сути конкретными процедурами, описанными в настоящем документе. Следует понимать, что примеры представлены для иллюстрации некоторых вариантов осуществления, и что они не предполагают ограничения объема заявки. Кроме того, следует понимать, что можно прибегнуть к различным другим вариантам осуществления, модификациям и их эквивалентам, которые могут быть предложены специалистам в данной области техники без отклонения от сущности настоящей заявки и/или объема прилагаемой формулы изобретения.

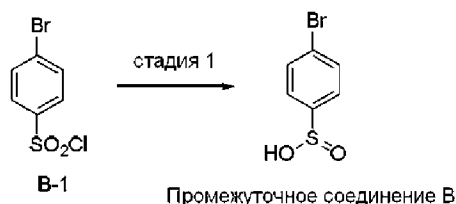
Пример 1: Синтез промежуточного соединения А



Промежуточное соединение А

Промежуточное соединение А можно синтезировать в соответствии со способами, известными в данной области техники, такими как способы, описанные в WO 2013/163675 A1.

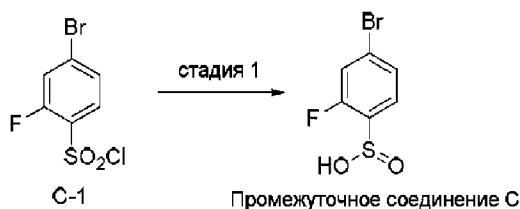
Пример 2: Синтез промежуточного соединения В



Стадия 1: Промежуточное соединение B

Смесь **B-1** (1,5 г, 5,87 ммоль), NaHCO_3 (902,48 мг, 10,74 ммоль) и Na_2SO_3 (1,38 г, 10,92 ммоль) в H_2O (10 мл) нагревают до 100°C в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавляют H_2O (30 мл) и подкисляют до $\text{pH}=1$ конц. HCl . Белое твердое вещество собирают фильтрованием и промывают H_2O с получением **промежуточного соединения B** (1,2 г, неочищенное). Неочищенный продукт используют на следующей стадии без дополнительной очистки. МС: $m/z=219$ (M-1).

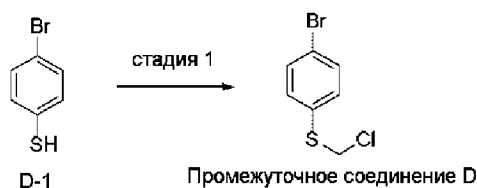
Пример 3: Синтез промежуточного соединения C



Стадия 1: Промежуточное соединение C

Смесь **C-1** (1,5 г, 5,48 ммоль), NaHCO_3 (843,12 мг, 10,04 ммоль) и Na_2SO_3 (1,29 г, 10,26 ммоль) в H_2O (20 мл) нагревают до 100°C в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавляют H_2O (30 мл) и подкисляют до $\text{pH}=1$ конц. HCl . Белое твердое вещество собирают фильтрованием и промывают H_2O с получением **промежуточного соединения C** (1,2 г, неочищенное). Неочищенный продукт используют на следующей стадии без дополнительной очистки. МС: $m/z=237$ (M-1).

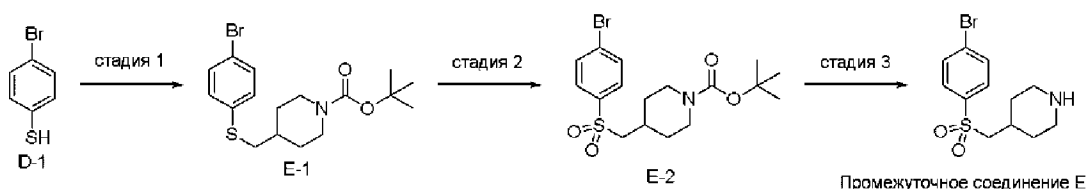
Пример 4: Синтез промежуточного соединения D



Стадия 1: Промежуточное соединение D

К смеси **D-1** (1,5 г, 7,93 ммоль), 2,3,4,6,7,8,9,10-октагидропиримидо[1,2-a]азепина (1,21 г, 7,93 ммоль, 1,18 мл) в толуоле (30 мл) добавляют бром(хлор)метан (20,53 г, 158,67 ммоль) при 20°C . Реакционный раствор перемешивают в течение 2 часов при 20°C . Затем реакционную смесь фильтруют, и фильтрат концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир от 0 до 5%) с получением **промежуточного соединения D** (1,1 г, неочищенное).

Пример 5: Синтез промежуточного соединения E



Стадия 1: E-1

К раствору **D-1** (500 мг, 2,64 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляют NaH (126,92 мг, 3,17 ммоль, чистота 60%) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 0,5 часа при 20°C. Затем добавляют трет-бутил-4-(бромметил)пиперидин-1-карбоксилат (882,79 мг, 3,17 ммоль). Реакционный раствор перемешивают еще в течение 18 часов при 20°C. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир от 0 до 20%) с получением **E-1** (920 мг, 2,38 ммоль, выход 90,05%). МС: $m/z=386$ (M+1).

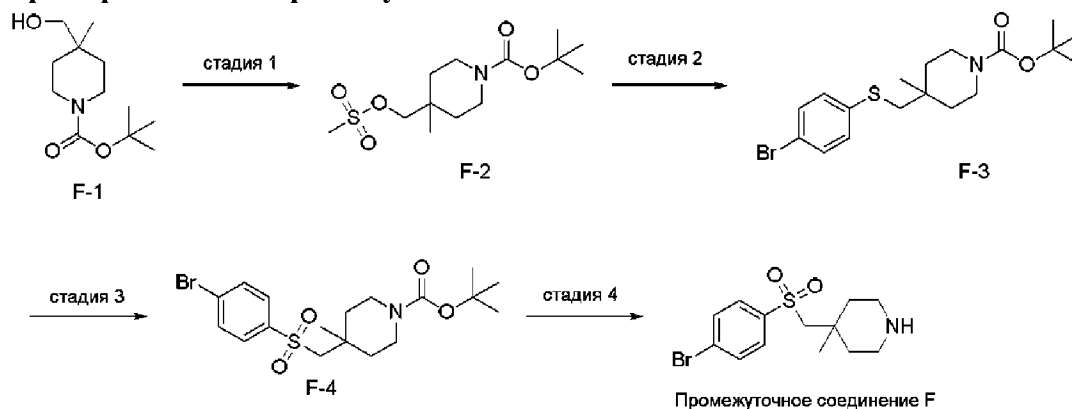
Стадия 2: E-2

К смеси **E-1** (450 мг, 1,16 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляют 3-хлорбензолкарбопероксикислоту (709,42 мг, 3,49 ммоль, чистота 85%) при 20°C. Смесь перемешивают в течение 1 часа при 20°C. Затем раствор промывают насыщенным водным раствором Na_2SO_3 (10 мл), насыщенным водным раствором NaHCO_3 (20 мл x 2) и раствором соли (15 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют на роторном испарителе с получением **E-2** (450 мг, неочищенное). Неочищенный продукт используют на следующей стадии без дополнительной очистки. МС: $m/z=418$ (M+1).

Стадия 3: Промежуточное соединение E

К раствору **E-2** (450 мг, 1,08 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляют HCl/диоксан (4 М, 3 мл) при 20°C, и реакционную смесь перемешивают при 20°C в течение 1 часа. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе с получением **промежуточного соединения E** (380 мг, неочищенное, HCl соль). Неочищенный продукт используют на следующей стадии без дополнительной очистки. МС: $m/z=318$ (M+1).

Пример 6: Синтез промежуточного соединения F



Стадия 1: F-2

К смеси **F-1** (2,0 г, 8,72 ммоль), Et_3N (2,65 г, 26,16 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляют метансульфонилхлорид (1,10 г, 9,59 ммоль, 742,55 мкл) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 20°C. Затем смесь концентрируют на роторном

испарителе. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир от 0 до 50%) с получением **F-2** (2,5 г, 8,13 ммоль, выход 93,25%). МС: $m/z=308$ (M+1).

Стадия 2: **F-3**

К раствору 4-бромбензолтиола (500 мг, 2,64 ммоль) в ДМФ (15 мл) добавляют NaN (116,35 мг, 2,91 ммоль, чистота 60%) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 0,5 часа при 20°C. Затем добавляют **F-2** (975,51 мг, 3,17 ммоль). Реакционный раствор перемешивают еще в течение 18 часов при 20°C. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир от 0 до 10%) с получением **F-3** (150 мг, 374,65 мкмоль, выход 14,17%). МС: $m/z=400$ (M+1).

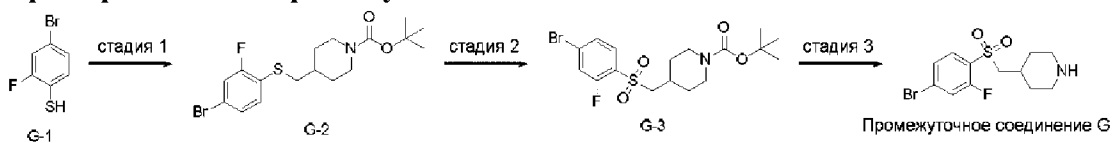
Стадия 3: **F-4**

К смеси **F-3** (150 мг, 374,65 мкмоль) в ДХМ (20 мл) добавляют 3-хлорбензолкарбоперокси кислоту (228,19 мг, 1,12 ммоль, чистота 85%) при 20°C. Смесь перемешивают в течение 1 часа при 20°C. Затем раствор промывают насыщенным водным раствором Na_2SO_3 (10 мл), насыщенным водным раствором NaHCO_3 (20 мл x 2) и раствором соли (15 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют на роторном испарителе с получением **F-4** (170 мг, неочищенное). Неочищенный продукт используют на следующей стадии без дополнительной очистки. МС: $m/z=432$ (M+1).

Стадия 4: Промежуточное соединение **F**

К раствору **F-4** (170 мг, 393,18 мкмоль) в ДХМ (15 мл) добавляют HCl/диоксан (4 М, 2 мл) при 20°C, и реакционную смесь перемешивают при 20°C в течение 1 часа. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе с получением **промежуточного соединения F** (160 мг, неочищенное, HCl соль). Неочищенный продукт используют на следующей стадии без дополнительной очистки. МС: $m/z=332$ (M+1).

Пример 7: Синтез промежуточного соединения **G**



Стадия 1: **G-2**

К смеси **G-1** (1 г, 4,83 ммоль), NaN (386,32 мг, 9,66 ммоль, чистота 60%) в ДМФ (20 мл) добавляют трет-бутил 4-метил-4-(метилсульфонилоксиметил)пиперидин-1-карбоксилат (1,61 г, 5,80 ммоль) при 0°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 12 часов при 50°C. К смеси добавляют насыщенный водный раствор хлорида аммония (50 мл) и этилацетат (100 мл). Органический слой отделяют, и водный слой дополнительно экстрагируют этилацетатом (50 мл x 3). Объединенные органические экстракты сушат над сульфатом натрия. Растворитель выпаривают при пониженном давлении, и неочищенный продукт очищают колоночной флэш-хроматографией (этилацетат/петролейный эфир от 10% до 80%), с получением **G-2** (1,3 г, 3,22 ммоль, выход 66,57%). МС: $m/z=404,3$ (M+1).

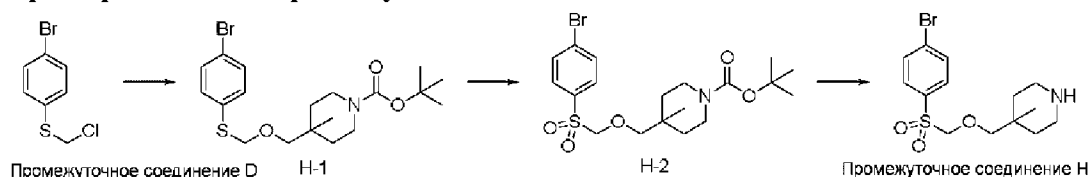
Стадия 2: **G-3**

Смесь **G-2** (600 мг, 1,48 ммоль) и м-ХПБК (903,78 мг, 4,45 ммоль, чистота 85%) в ДХМ (20 мл) перемешивают при 25°C в течение 1 часа. К смеси добавляют Na₂SO₃ (14 г) и перемешивают в течение 20 мин. Затем раствор фильтруют, концентрируют и очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=30/1-3/1, об./об.) с получением **G-3** (500 мг, 1,15 ммоль, выход 77,22%). МС: m/z=436,3 (M+1).

Стадия 3: Промежуточное соединение G

Смесь **G-3** (500 мг, 1,15 ммоль) в HCl/диоксане (4 М, 4,0 мл) при 20°C и реакционную смесь перемешивают при 30°C в течение 1 часа. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе с получением **промежуточного соединения G** (600 мг, неочищенное, соль HCl), которое используют на следующей стадии без дополнительной очистки. МС: m/z=372,6 (M+1).

Пример 8: Синтез промежуточного соединения H



Стадия 1: H-1

К смеси **F-1** (1,74 г, 7,58 ммоль) в ДМФ (15 мл) добавляют NaNH (328,33 мг, 8,21 ммоль, чистота 60%) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 0,5 часа при 20°C. Затем добавляют **промежуточное соединение D** (1,5 г, 6,31 ммоль). Реакционный раствор перемешивают еще в течение 18 часов при 20°C. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире, от 0 до 10%) с получением **H-1** (420 мг, 975,84 мкмоль, выход 15,45%). МС: m/z=430 (M+1).

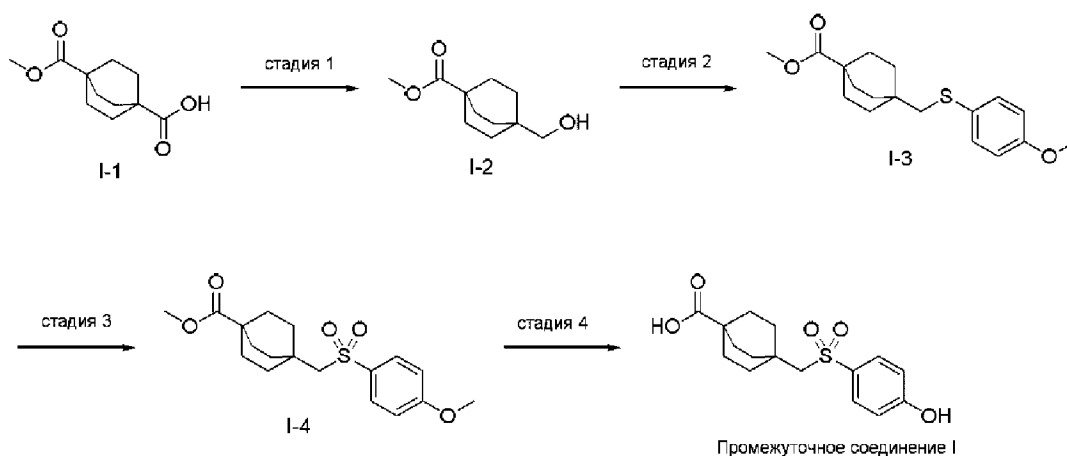
Стадия 2: H-2

К смеси **H-2** (420 мг, 975,84 мкмоль) в ДХМ (30 мл) добавляют м-ХПБК (594,34 мг, 2,93 ммоль, чистота 85%) при 20°C. Смесь перемешивают в течение 1 часа при 20°C. Затем раствор промывают насыщенным водным раствором Na₂SO₃ (10 мл), насыщенным водным раствором NaHCO₃ (20 мл x 2) и раствором соли (15 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют на роторном испарителе с получением **H-3** (510 мг, неочищенное). Неочищенный продукт используют на следующей стадии без дополнительной очистки. МС: m/z=462 (M+1).

Стадия 3: Промежуточное соединение H

К смеси **H-3** (510 мг, 1,10 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляют HCl/диоксан (4 М, 4 мл) при 20°C, и реакционную смесь перемешивают при 20°C в течение 1 часа. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе с получением **промежуточного соединения H** (450 мг, неочищенное, соль HCl). Неочищенный продукт используют на следующей стадии без дополнительной очистки. МС: m/z=362 (M+1).

Пример 9: Синтез промежуточного соединения I



Стадия 1: I-2

К смеси **I-1** (5 г, 23,56 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (100 мл) при 0°C добавляют раствор боран-тетрагидрофуранового комплекса в тетрагидрофуране (1 М, 47,12 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 3 часов, затем концентрируют. Остаток распределяют между этилацетатом и водой. Органический слой отделяют, промывают водой, водным раствором HCl, раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния, фильтруют и концентрируют, с получением **I-2** (4,5 г, неочищенное). Неочищенный продукт используют непосредственно на следующей стадии. ЖХ/МС: $m/z=199,2$ (M+1).

Стадия 2: I-3

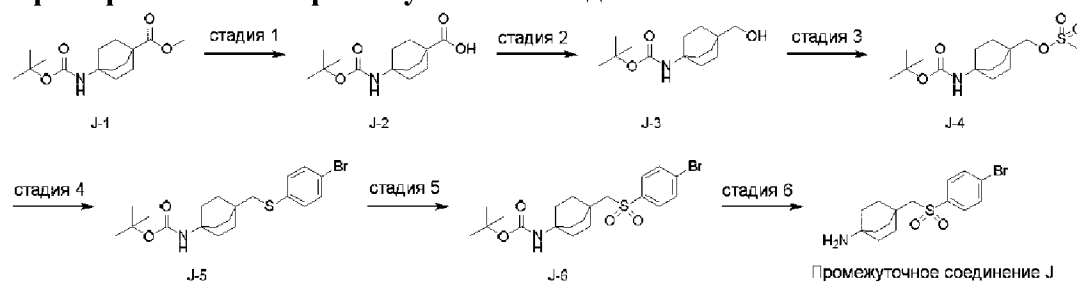
К смеси **I-2** (1,78 г, 8,98 ммоль) и 1-метокси-4-[(4-метоксифенил)дисульфанил]бензола (3,00 г, 10,77 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляют трибутилфосфин (2,54 г, 12,57 ммоль, 3,1 мл) при 25°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивают в течение 16 часов при 80°C. Смесь концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире=0~10%, об./об.) с получением соединения **I-3** (2,1 г, 6,55 ммоль, выход 72,99%). ЖХ/МС: $m/z=321,1$ (M+1).

Стадия 3: I-4

К смеси **I-3** (2,1 г, 6,55 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляют м-ХПБК (3,39 г, 19,66 ммоль) при 20°C. Смесь перемешивают в течение 2 часов при 25°C. Затем раствор промывают насыщенным водным раствором сульфита натрия (10 мл), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (20 мл x 2) и раствором соли (15 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют на роторном испарителе с получением сырого продукта. Неочищенный продукт перекристаллизовывают из смеси дихлорметан/петролейный эфир с получением **I-4** (1,94 г, 5,50 ммоль, выход 83,86%). ЖХ/МС: $m/z=353,1$ (M+1).

Стадия 4: Промежуточное соединение I

Смесь **I-4** (1,9 г, 5,39 ммоль) и трибромида бора (1 М в ДХМ, 20 мл) перемешивают при 20°C. Смесь выливают на лед и нагревают до 25°C. Смесь фильтруют. Осадок промывают петролейным эфиром, сушат в вакууме с получением **промежуточного соединения I** (1,74 г, 5,36 ммоль, выход 99,50%). ЖХ/МС: $m/z=325,0$ (M+1).

Пример 10: Синтез промежуточного соединения J**Стадия 1: J-2**

К смеси **J-1** (5,9 г, 20,82 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) и воде (30 мл) добавляют моногидрат гидроксида лития, 98% (4,37 г, 104,11 ммоль) при 0°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 2 часов при 25°C. Затем pH реакционной смеси доводят до ~6 лимонной кислотой, экстрагируют этилацетатом (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывают раствором соли (100 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют на роторном испарителе, с получением **J-2** (5,6 г, неочищенное).

Стадия 2: J-3

К смеси **J-2** (5,6 г, 20,79 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (50 мл) по каплям добавляют комплекс боран-тетрагидрофуран (1 М в тетрагидрофуране, 62,38 мл) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 часов при 25°C. К реакционной смеси по каплям добавляют MeOH (20 мл) при 0~25°C. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре (~25°C) в течение 0,5 часа. Реакционную смесь концентрируют на роторном испарителе с получением сырого **J-3** (5,5 г, неочищенное). Продукт используют на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки.

Стадия 3: J-4

К смеси **J-3** (5,5 г, 21,54 ммоль), триэтиламина (6,54 г, 64,62 ммоль, 9,01 мл) в ДХМ (100 мл) добавляют ангидрид метансульфокислоты (5,63 г, 32,31 ммоль, 3,56 мл) при 0°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 2 часов при 25°C. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире=0~40%, об./об.) с получением **J-4** (6,2 г, 18,59 ммоль, выход 86,33%).

Стадия 4: J-5

К смеси 4-бромбензолтиола (8,79 г, 46,48 ммоль), карбоната цезия (18,17 г, 55,78 ммоль) и йодида калия (1,54 г, 9,30 ммоль) в ДМФ (50 мл) добавляют **J-4** (6,2 г, 18,59 г). ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревают при 55°C в течение 2 часов. Добавляют этилацетат (100 мл) и воду (50 мл), органический слой промывают раствором соли (50 мл x 4), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют, очищают колоночной хроматографией на силикагеле (120 г, этилацетат в петролейном эфире=0~15%, об./об) с получением **J-5** (6,9 г, 16,18 ммоль, выход 87,03%).

Стадия 5: J-6

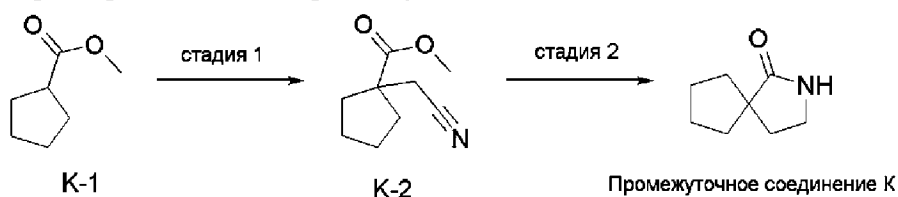
Смесь **J-5** (6,9 г, 16,18 ммоль) и м-ХПБК (9,85 г, 48,54 ммоль, чистота 85%) в ДХМ

(100 мл) перемешивают при 20°C в течение 2 часов. Затем к смеси добавляют сульфит натрия (5 г) и перемешивают в течение 20 мин. Затем к раствору добавляют ДХМ (100 мл) и воду (100 мл). Органический слой промывают водным раствором NaHCO_3 (50 мл x 3), раствором соли (50 мл x 3), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют, концентрируют с получением неочищенного продукта, который очищают колоночной хроматографией на силикагеле (80 г, этилацетат в петролейном эфире=0~20%, об/об) с получением **J-6** (7 г, 15,27 ммоль, выход 94,38%).

Стадия 6: Промежуточное соединение J

К смеси **J-6** (4 г, 8,73 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляют HCl /диоксан (15 мл, 4 М) при 20°C и перемешивают при 20°C в течение 1 часа. Реакционную смесь затем концентрируют с получением **промежуточного соединения J** (3,5 г, неочищенное, HCl -соль).

Пример 11: Синтез промежуточного соединения K



Стадия 1: K-2

К смеси **K-1** (10 г, 78,02 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) добавляют по каплям диизопропиламид лития (2 М в ТГФ, 78,02 мл) при -30°C в атмосфере аргона. После перемешивания при -30°C в течение 1 часа к вышеуказанной смеси при -30°C добавляют 2-хлорацетонитрил (7,07 г, 93,63 ммоль). Полученную смесь перемешивают при -30°C в течение 30 минут, затем нагревают до 25°C и перемешивают еще 3 часа. После гашения водным раствором хлорида аммиака (150 мл), полученную смесь выливают в воду (250 мл) и экстрагируют этилацетатом (200 мл x 3). Объединенные органические слои сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают на колонке с силикагелем (петролейный эфир:этилацетат=4:1) с получением **K-2** (4,5 г, выход 34,49%). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 3,82-3,74 (м, 3H), 2,67-2,62 (м, 2H), 1,90-1,59 (м, 8H).

Стадия 2: Промежуточное соединение K

К смеси **K-2** (4,5 г, 26,91 ммоль) в EtOH (50 мл) добавляют $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5 мл) и никель Ренея (1,5 г). Реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 48 часов в атмосфере водорода. Полученную смесь фильтруют, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают на колонке с силикагелем (петролейный эфир:этилацетат=2:1) с получением **промежуточного соединения K** (1,20 г, выход 32,03%). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 5,96 (с, 1H), 3,23 (т, $J=6,7$ Гц, 2H), 1,99-1,81 (м, 4H), 1,79-1,68 (м, 2H), 1,64-1,55 (м, 2H), 1,48 (дд, $J=11,1, 5,6$ Гц, 2H).

Пример 12: Синтез соединения 1

К смеси **D-1** (959,96 мг, 5,08 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляют NaN (243,68 мг, 6,09 ммоль, чистота 60%) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 0,5 часа при 20°C. Затем добавляют 4-(бромметил)тетрагидропиран (1,0 г, 5,58 ммоль). Реакционный раствор перемешивают еще 18 часов при 20°C. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат в гексане, от 0 до 10%), с получением **1-1** (1,3 г, 4,53 ммоль, выход 89,15%).

К смеси **1-1** (400 мг, 1,39 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляют м-ХПБК (848,24 мг, 4,18 ммоль, чистота 85%) при 20°C. Смесь перемешивают в течение 2 часов при 20°C. Затем раствор промывают насыщенным водным раствором Na₂SO₃ (10 мл), насыщенным водным раствором NaHCO₃ (20 мл x 2) и раствором соли (15 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют на роторном испарителе с получением **1-2** (400 мг, неочищенное). Неочищенный продукт используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

К смеси **1-2** (300 мг, 939,81 мкмоль) 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (286,38 мг, 1,13 ммоль) и КОАс (276,70 мг, 2,82 ммоль) в диоксане (6 мл) добавляют Pd(dppf)Cl₂ (68,77 мг, 93,98 мкмоль) при 20°C. Реакционный раствор нагревают до 120°C в течение 0,667 ч в микроволновой печи. Смесь фильтруют и фильтрат концентрируют. Остаточный материал растворяют в ДХМ (15 мл), промывают Н₂О (15 мл) и раствором соли (15 мл) и концентрируют на роторном испарителе с получением соединения **1-3** (410 мг, неочищенное). Неочищенный продукт используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

К смеси **1-3** (410 мг, 1,12 ммоль) уксусной кислоты (525,00 мг, 8,74 ммоль, 0,5 мл) в ТГФ (15 мл) добавляют перекись водорода (0,5 мл, чистота 30%) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 20°C. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе с получением **1-4** (300 мг, неочищенное). Неочищенный продукт используют на следующей стадии без дополнительной очистки. МС: m/z=255 (M-1).

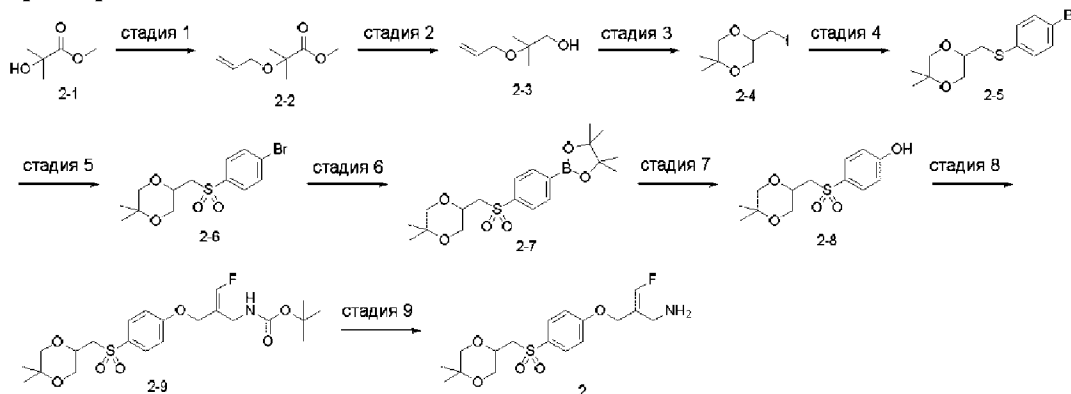
К смеси **1-4** (300 мг, 1,17 ммоль) **промежуточного соединения А** (100 мг, 372,96 мкмоль) в MeCN (20 мл) добавляют Cs₂CO₃ (364,56 мг, 1,12 ммоль) при 20°C. Реакционный

раствор перемешивают в течение 1 часа при 90°C. Затем смесь фильтруют, и фильтрат концентрируют на роторном испарителе с получением **1-5** (210 мг, неочищенное). Неочищенный продукт используют на следующей стадии без дополнительной очистки. МС: $m/z=444$ (M+1).

Стадия 6: Соединение 1

К смеси соединений **1-5** (210 мг, 473,48 мкмоль) в ДХМ (10 мл) добавляют HCl/диоксан (4 М, 3 мл) при 20°C и реакционную смесь перемешивают при 20°C в течение 1 часа. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge@ Prep C18 5 мкм 19x150 мм; А: 0,1% HCO₂H вода, В: ацетонитрил; градиент: 5-30% В; GT: 15 мин; поток скорость: 15 мл/мин) с получением **соединения 1** (110 мг, 282,46 мкмоль, выход 59,66%, соль HCO₂H). МС: $m/z=344$ (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,50 (с, 1H), 7,91-7,86 (м, 2H), 7,24-7,19 (м, 2H), 7,23 (д, $J=81,1$ Гц, 1H), 4,71 (дд, $J=3,6, 1,1$ Гц, 2H), 3,87-3,82 (м, 2H), 3,79 (д, $J=2,3$ Гц, 2H), 3,37 (тд, $J=11,8, 2,1$ Гц, 2H), 3,15 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 2,11-2,05 (м, 1H), 1,75-1,71 (м, 2H), 1,40-1,37 (м, 2H). МС: $m/z=344,00$ (M+1, ИЭР+).

Пример 13: Синтез Соединения 2



Стадия 1: 2-2

К смеси **2-1** (2,0 г, 16,93 ммоль) в ДМФ (30 мл) добавляют NaN (713,59 мг, 17,84 ммоль, чистота 60%) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 0,5 часа при 20°C. Затем добавляют 3-бромпроп-1-ен (3,07 г, 25,40 ммоль). Реакционный раствор перемешивают еще в течение 18 часов при 20°C. Затем раствор гасят H₂O (20 мл) и экстрагируют этилацетатом (15 мл x 2). Объединенные органические слои промывают H₂O (15 мл) и раствором соли (15 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире, от 0 до 40%), с получением **2-2** (2,3 г, 14,54 ммоль, выход 85,88%). МС: $m/z=159$ (M+1).

Стадия 2: 2-3

К смеси **2-2** (2,3 г, 14,54 ммоль) в ТГФ (60 мл) медленно добавляют LiAlH₄ (201,65 мг, 5,31 ммоль) при 0°C в течение 0,5 часа. Реакционный раствор перемешивают в течение 18 часов при 20°C. Затем раствор охлаждают до 0°C и гасят последовательно H₂O (1,1 мл), NaOH (1,1 мл, 15% водный раствор) и H₂O (3,3 мл). Смесь перемешивают в течение 0,5 ч, а

затем фильтруют и концентрируют на роторном испарителе с получением **2-3** (1,9 г, неочищенное). Неочищенный продукт используют на следующей стадии без дополнительной очистки. МС: $m/z=131$ ($M+1$).

Стадия 3: 2-4

К смеси **2-3** (1,9 г, 14,59 ммоль) в MeCN (50 мл) добавляют NaHCO_3 (3,68 г, 43,78 ммоль) и смесь охлаждают до 0°C . Добавляют молекулярный йод (11,11 г, 43,78 ммоль), реакционной смеси дают нагреться до 25°C и перемешивают в течение 6 часов. Реакционную смесь разбавляют насыщенным водным раствором тиосульфата натрия и концентрируют при пониженном давлении, удаляя большую часть органического растворителя. Остаток экстрагируют этилацетатом (30 мл x 2) и объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (этилацетат в петролейном эфире, от 0 до 20%), с получением **2-4** (2,3 г, 8,98 ммоль, выход 61,54%). МС: $m/z=257$ ($M+1$).

Стадия 4: 2-5

К смеси 4-бромбензолтиола (1,0 г, 5,29 ммоль) в ДМФ (30 мл) добавляют NaNH (250,0 мг, 6,25 ммоль, чистота 60%) при 20°C . Реакционный раствор перемешивают в течение 0,5 часа при 20°C . Затем добавляют **2-4** (1,23 г, 4,81 ммоль). Реакционный раствор перемешивают еще в течение 18 часов при 20°C . Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире, от 0 до 30%) с получением **2-5** (1,1 г, 3,47 ммоль, выход 72,11%). МС: $m/z=317$ ($M+1$).

Стадия 5: 2-6

К смеси **2-5** (1,1 г, 3,47 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляют м-ХПБК (2,11 г, 10,40 ммоль, чистота 85%) при 20°C . Смесь перемешивают в течение 1 часа при 20°C . Затем раствор промывают насыщенным водным раствором Na_2SO_3 (10 мл), насыщенным водным раствором NaHCO_3 (20 мл x 2) и раствором соли (15 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют на роторном испарителе с получением **2-6** (440 мг, неочищенное). Неочищенный продукт используют на следующей стадии без дополнительной очистки. МС: $m/z=349$ ($M+1$).

Стадия 6: 2-7

К смеси **2-6** (440 мг, 1,26 ммоль) 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (383,92 мг, 1,51 ммоль) и KOAc (363,32 мг, 3,78 ммоль) в диоксане (15 мл) добавляют Pd(dppf)Cl_2 (46,09 мг, 62,99 мкмоль) при 20°C . Реакционный раствор нагревают до 120°C в течение 0,667 ч в микроволновой печи. Смесь фильтруют и выпаривают, с получением **2-7** (550 мг, неочищенное). Неочищенный продукт используют на следующей стадии без дополнительной очистки. МС: $m/z=397$ ($M+1$).

Стадия 7: 2-8

К смеси **2-7** (550 мг, 1,39 ммоль), уксусной кислоты (1,05 г, 17,49 ммоль, 1 мл) в ТГФ (20 мл) добавляют перекись водорода (1 мл, чистота 30%) при 25°C . Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 25°C . Затем раствор гасят Na_2SO_3 , фильтруют и

концентрируют на роторном испарителе с получением **2-8** (450 мг, неочищенное). Неочищенный продукт используют на следующей стадии без дополнительной очистки. МС: $m/z=287$ (M+1).

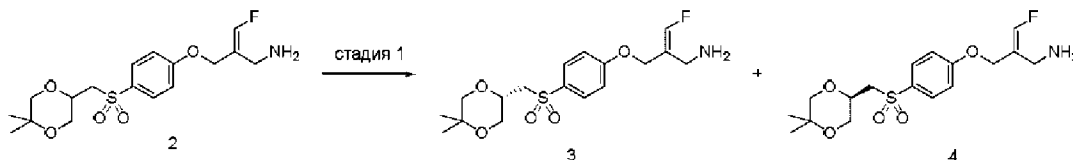
Стадия 8: 2-9

К смеси **2-8** (450 мг, 1,57 ммоль), **промежуточного соединения А** (421,37 мг, 1,57 ммоль) в MeCN (50 мл) добавляют Cs_2CO_3 (1,54 г, 4,71 ммоль) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 90°C. Затем смесь фильтруют и концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир от 0 до 100%) с получением **2-9** (330 мг, 696,86 мкмоль, выход 44,34%). МС: $m/z=474$ (M+1).

Стадия 9: Соединение 2

К смеси **2-9** (330 мг, 696,86 мкмоль) в ДХМ (20 мл) добавляют HCl/диоксан (4 М, 3 мл) при 25°C, и реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 1 часа. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ВЭЖХ (колонок: XBridge® Prep C18 5 мкм 19x150 мм; А: 0,1% HCO_2H в вода, В: ацетонитрил; градиент: 5-30% В; GT: 15 мин; поток скорость: 15 мл/мин) с получением **соединения 2** (210 мг, 500,64 мкмоль, выход 71,84%, соль HCO_2H). МС: $m/z=374$ (M+1). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,94-7,84 (м, 2H), 7,27-7,17 (м, 2H), 7,26 (д, $J=81,0$ Гц, 1H), 4,73 (дд, $J=3,6, 1,0$ Гц, 2H), 3,89-3,84 (м, 1H), 3,84 (д, $J=2,2$ Гц, 2H), 3,65-3,48 (м, 2H), 3,44-3,36 (м, 2H), 3,30-3,21 (м, 2H), 1,24 (с, 3H), 1,07 (с, 3H).

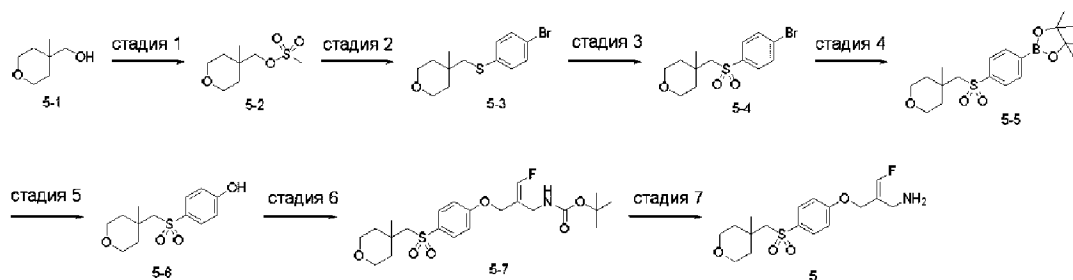
Пример 14: Синтез соединения 3 и 4.



Стадия 1: Соединение 3 и 4

Соединение 2 (210 мг, 500,64 мкмоль) разделяют методом СЖХ с получением **соединений 3 и 4** (энантиомер 1, $R_t=6,220$ мин, 67,4 мг, 180,48 мкмоль, выход 52,05%). Колонка: Chiralpak IG 250 мм * 4,6 мм 5 мкм, Подвижная фаза: MeCN:ИПС:AMMN=80:20:0,2, F: 1 мл/мин, T=30°C) и (энантиомер 2, $R_t=8,083$ мин, 53,2 мг, 142,46 мкмоль, 4 выход 1,08%, Колонка: Chiralpak IG 250 мм*4,6 мм 5 мкм, Подвижная фаза: MeCN:ИПС:AMMN=80:20:0,2, F: 1 мл/мин, T=30°C). Энантиомер 1: ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,91-7,81 (м, 2H), 7,23-7,15 (м, 2H), 6,96 (дт, $J=83,2, 1,0$ Гц, 1H), 4,68 (дд, $J=3,6, 1,1$ Гц, 2H), 3,86-3,83 (м, 1H), 3,63-3,51 (м, 2H), 3,49 (дд, $J=2,4, 0,8$ Гц, 2H), 3,44-3,36 (м, 2H), 3,31-3,23 (м, 2H), 1,24 (с, 3H), 1,07 (с, 3H). Энантиомер 2: ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,89-7,85 (м, 2H), 7,19 (д, $J=9,0$ Гц, 2H), 6,97 (д, $J=83,2$ Гц, 1H), 4,68 (дд, $J=3,6, 1,1$ Гц, 2H), 3,86-3,83 (м, 1H), 3,63-3,51 (м, 2H), 3,52-3,48 (м, 2H), 3,46-3,35 (м, 2H), 3,29 - 3,24 (м, 2H), 1,24 (с, 3H), 1,07 (с, 3H).

Пример 15: Синтез Соединения 5



Стадия 1: 5-2

К смеси ангидрида метансульфо кислоты (200 мг, 1,15 ммоль) и ТЭА (582,96 мг, 5,76 ммоль, 802,98 мкл) в ДХМ (10 мл) добавляют **5-1** (250 мг, 1,92 ммоль) при 0°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 2 часов при 0°C. Добавляют H₂O (5 мл), органическую фазу отделяют, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют, с получением **5-2** (300 мг, 1,44 ммоль, выход 75,01%). МС: m/z=208,2 (M+1).

Стадия 2: 5-3

К смеси **5-2** (300 мг, 1,44 ммоль) и 4-бромбензолтиола (326,81 мг, 1,73 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляют Cs₂CO₃ (1,41 г, 4,32 ммоль) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 8 часов при 100°C. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=4/1, об./об.) с получением **5-3** (200 мг, 663,92 мкмоль, выход 46,09%). МС: m/z=301,2 (M+1).

Стадия 3: 5-4

Смесь **5-3** (180 мг, 597,53 мкмоль) и м-ХПБК (330,19 мг, 1,79 ммоль, чистота 85%) в ДХМ (20 мл) перемешивают при 20°C в течение 1 часа. К смеси добавляют Na₂SO₃ (4 г) и перемешивают в течение 20 мин. Затем раствор фильтруют, концентрируют и очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=5/1-1/1, об./об.) с получением **5-4** (180 мг, 540,15 мкмоль, выход 90,40%). МС: m/z=333,2 (M+1).

Стадия 4: 5-5

К смеси 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (194,32 мг, 765,21 мкмоль), **5-4** (170 мг, 510,14 мкмоль) и циклопентил(дифенил)фосфана; дихлорпалладия; железа (37,33 мг, 51,01 мкмоль) в диоксане (8 мл) добавляют KOAc (154,83 мг, 1,53 ммоль) при 30°C в атмосфере азота. Реакционный раствор перемешивают в течение 2 часов при 100°C. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=10/1-1/1, об./об.) с получением **5-5** (150 мг, 394,42 мкмоль, выход 77,32%). МС: m/z=380,3 (M+1).

Стадия 5: 5-6

К смеси **5-5** (120 мг, 315,54 мкмоль) в ТГФ (4 мл) и уксусной кислоты (1 мл) добавляют H₂O₂ (315,54 мкмоль, 1 мл, чистота 30%). Смесь перемешивают при 25°C в течение 0,5 часа. К смеси добавляют Na₂SO₃ (0,5 г) и перемешивают в течение 20 мин. Смесь фильтруют и концентрируют, с получением **5-6** (0,7 г, неочищенное), которое используют на следующей стадии без очистки. МС: m/z=270,3 (M+1).

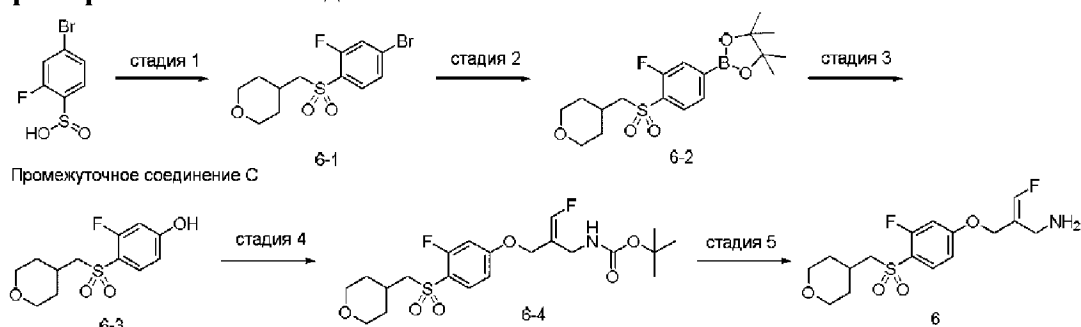
Стадия 6: 5-7

К смеси **5-6** (0,7 г) и **промежуточного соединения А** (138,85 мг, 517,86 мкмоль) в MeCN (20 мл) добавляют Cs₂CO₃ (2,53 г, 7,77 ммоль) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 80°C. Затем раствор фильтруют и концентрируют с получением **5-7** (120 мг, неочищенное), которое используют на следующей стадии без очистки. МС: m/z=457,5 (M+1).

Стадия 7: Соединение 5

Смесь **5-7** (120 мг, 262,26 мкмоль) в HCl/диоксане (4 М, 3 мл) перемешивают при 20°C в течение 1 часа. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge@ Prep C18 5 мкм 19x150 мм; А: 0,1% HCO₂H вода, В: ацетонитрил; градиент: 2-30% В; GT: 15 мин, поток скорость: 15 мл/мин) с получением **соединения 5** (22 мг, 61,55 мкмоль, выход 23,47%).

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,50 (с, 1H), 7,99 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,23 (д, J=80,0 Гц, 1H), 7,21 (д, J=8,0 Гц, 2H), 4,77-4,67 (м, 2H), 3,80 (д, J=2,4 Гц, 2H), 3,65 (дд, J=6,0, 4,6 Гц, 4H), 3,26 (с, 2H), 1,79-1,75 (м, 2H), 1,59-1,45 (м, 2H), 1,32 (с, 3H). ч/млн; МС: m/z=358,7 (M+1, ИЭР+).

Пример 16: Синтез Соединения 6*Стадия 1: 6-1*

К смеси **промежуточного соединения С** (1,0 г, 3,82 ммоль) и 4-(бромметил)тетрагидропирана (751,61 мг, 4,20 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавляют Na₂CO₃ (1,21 г, 11,46 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 80°C в течение 18 часов. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир в этилацетате, от 0 до 40%) с получением **6-1** (970 мг, 2,88 ммоль, выход 75,38%).

Стадия 2: 6-2

К смеси **6-1** (500 мг, 1,48 ммоль) 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (451,84 мг, 1,78 ммоль) и KOAc (436,57 мг, 4,45 ммоль) в диоксане (12 мл) добавляют Pd(dppf)Cl₂ (108,50 мг, 148,28 мкмоль) при 20°C. Реакционный раствор нагревают до 120°C в течение 0,667 ч в микроволновой печи. Смесь фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире, от 0 до 40%) с получением **6-2** (350 мг, 910,82 мкмоль, выход 61,43%).

Стадия 3: 6-3

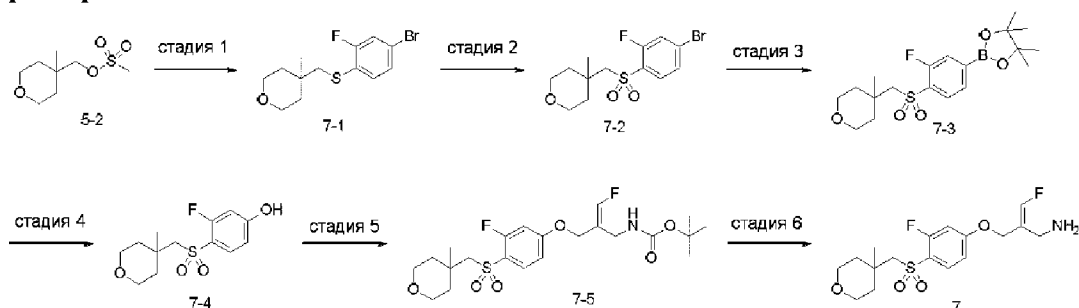
К смеси **6-2** (150 мг, 390,35 мкмоль), уксусной кислоты (105,00 мг, 1,75 ммоль, 0,1 мл) в ТГФ (8 мл) добавляют перекись водорода (0,2 мл, чистота 30%) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 20°C. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе с получением **6-3** (120 мг, неочищенное). Неочищенный продукт используют на следующей стадии без дополнительной очистки. МС: $m/z=273$ (M-1).

Стадия 4: 6-4

К смеси **6-3** (120 мг, 437,46 мкмоль) **промежуточного соединения А** (60 мг, 223,78 мкмоль) в MeCN (20 мл) добавляют Cs₂CO₃ (218,73 мг, 671,33 мкмоль) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 90°C. Затем смесь фильтруют и фильтрат концентрируют на роторном испарителе с получением **6-4** (110 мг, неочищенное). Неочищенный продукт используют на следующей стадии без дополнительной очистки. МС: $m/z=462$ (M+1).

Стадия 5: Соединение 6

К смеси **6-4** (110 мг, 238,34 мкмоль) в ДХМ (15 мл) добавляют HCl/диоксан (4 М, 2 мл) при 20°C, и реакционную смесь перемешивают при 20°C в течение 1 часа. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge@ Prep C18 5 мкм 19x150 мм; А: 0,1% HCO₂H вода, В: ацетонитрил; градиент: 5-30% В; GT: 15 мин; поток скорость: 15 мл/мин) с получением **соединения 6** (6,0 мг, 14,73 мкмоль, выход 6,18%, соль HCO₂H). МС: $m/z=362$ (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,49 (с, 1H), 7,85 (т, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,23 (д, $J=80,9$ Гц, 1H), 7,07-7,04 (м, 1H), 7,02 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 4,71 (дд, $J=3,5, 1,0$ Гц, 2H), 3,93-3,83 (м, 2H), 3,79 (д, $J=2,3$ Гц, 2H), 3,37-3,32 (м, 3H), 3,28 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 2,16 (дт, $J=11,4, 6,5$ Гц, 1H), 1,79-1,70 (м, 2H), 1,50-1,36 (м, 2H). МС: $m/z=362,1$ (M+1, ИЭР+).

Пример 17: Синтез Соединения 7*Стадия 1: 7-1*

К смеси 4-бром-2-фторбензолтиола (547,57 мг, 2,64 ммоль) и NaN (202,66 мг, 5,29 ммоль, чистота 60%) в ДМФ (20 мл) добавляют соединение **5-2** (550,78 мг, 2,64 ммоль) при 0°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 8 часов при 50°C. К смеси добавляют насыщенный водный раствор хлорида аммония (100 мл) и этилацетат (100 мл). Органический слой отделяют, и водный слой дополнительно экстрагируют этилацетатом (80 мл x 3). Объединенные органические экстракты сушат над сульфатом натрия.

Растворитель выпаривают при пониженном давлении и неочищенный продукт очищают колоночной флэш-хроматографией (этилацетат в петролейном эфире, от 10% до 80%), с получением **7-1** (189 мг, 592,05 мкмоль, выход 22,39%).

Стадия 2: 7-2

Смесь **7-1** (150 мг, 469,88 мкмоль) и м-ХПБК (286,18 мг, 1,41 ммоль, чистота 85%) в ДХМ (20 мл) перемешивают при 20°C в течение 1 часа. К смеси добавляют Na₂SO₃ (0,3 г) и перемешивают в течение 20 мин. Затем раствор фильтруют, концентрируют и очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=10/1-1/2, об./об.) с получением **7-2** (120 мг, 341,66 мкмоль, выход 72,71%). МС: m/z=351,2 (M+1).

Стадия 3: 7-3

К смеси 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (108,45 мг, 427,07 мкмоль), **7-2** (100 мг, 284,71 мкмоль) и циклопентил(дифенил)фосфана; дихлорпалладия; железа (20,83 мг, 28,47 мкмоль) в диоксане (20 мл) добавляют КОАс (83,83 мг, 854,14 мкмоль) при 20°C в атмосфере азота. Реакционный раствор перемешивают в течение 4 часов при 100°C. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе и очищают колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=1/10-1/1) с получением **7-3** (80 мг, 200,86 мкмоль, выход 70,55%). МС: m/z=398,3 (M+1).

Стадия 4: 7-4

К смеси **7-3** (80 мг, 200,86 мкмоль) в ТГФ (2 мл) и уксусной кислоты (0,5 мл) добавляют H₂O₂ (0,5 мл, чистота 30%). Смесь перемешивают при 20°C в течение 1 часа. К смеси добавляют Na₂SO₃ (0,2 г) и перемешивают в течение 20 мин. Смесь фильтруют и концентрируют с получением **7-4** (300 мг, неочищенное), которое используют на следующей стадии без очистки. МС: m/z=288,3 (M+1).

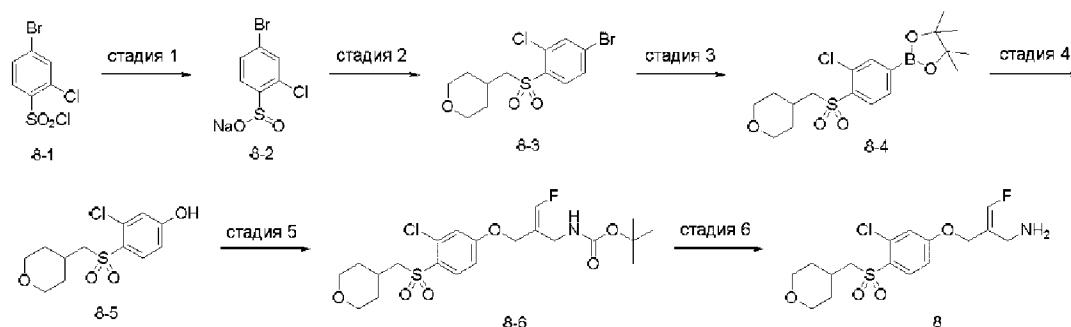
Стадия 5: 7-5

К смеси **промежуточного соединения А** (83,69 мг, 312,14 мкмоль) и **7-4** (300 мг) в MeCN (50 мл) добавляют Cs₂CO₃ (1,02 г, 3,12 ммоль) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 80°C. Затем раствор фильтруют и концентрируют, с получением **7-5** (209 мг, неочищенное). МС: m/z=475,5 (M+1).

Стадия 6: Соединение 7

Смесь **7-5** (200 мг, 408,52 мкмоль) в HCl/диоксане (4 М, 5,0 мл) перемешивают при 20°C в течение 1 часа. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge@Prep C18 5 мкм 19x150 мм; А: 0,1% HCO₂ Н вода, В: ацетонитрил; градиент: 5-30% В; GT: 15 мин, поток скорость: 15 мл/мин) с получением **соединения 7** (20 мг, 51,35 мкмоль, выход 12,57%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,50 (с, 1H), 7,84 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,22 (д, J=80,0 Гц, 1H), 7,04 (д, J=12,8 Гц, 2H), 4,71 (д, J=3,6 Гц, 2H), 3,77 (с, 2H), 3,66 (т, J=5,4 Гц, 4H), 3,39 (с, 2H), 1,87-1,73 (м, 2H), 1,54 (д, J=13,6 Гц, 2H), 1,32 (с, 3H) ч/млн; МС: m/z=376,5 (M+1, ИЭР+).

Пример 18: Синтез соединения 8



Стадия 1: 8-2

Смесь **8-1** (1 г, 3,45 ммоль), Na_2SO_3 (812,87 мг, 6,45 ммоль) и NaHCO_3 (533,08 мг, 6,35 ммоль) в H_2O (20 мл) нагревают при 100°C в течение 1 часа. Затем смесь концентрируют, с получением **8-2** (2,5 г, неочищенное). МС: $m/z=277,5$ ($M+1$).

Стадия 2: 8-3

Смесь **8-2** (1 г, 3,82 ммоль) и 4-(бромметил)тетрагидропирана (684,72 мг, 3,82 ммоль) в ДМФ (20 мл) перемешивают при 20°C . Реакционный раствор перемешивают в течение 8 часов при 100°C . Затем добавляют этилацетат (100 мл) и H_2O (100 мл), органическую часть промывают раствором соли (50 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют с получением остатка, который очищают колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир=1/10-1/1) с получением **8-3** (300 мг, 848,27 мкмоль, выход 22,18%). МС: $m/z=353,6$ ($M+1$).

Стадия 3: 8-4

К смеси **8-3** (300,00 мг, 848,27 мкмоль) 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (323,11 мг, 1,27 ммоль) и циклопентил(дифенил)фосфана; дихлорпалладия; железа (62,07 мг, 84,83 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляют KOAc (254,88 мг, 2,54 ммоль) при 30°C в атмосфере азота. Реакционный раствор перемешивают в течение 2 часов при 100°C . Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=10/1-1:1, об./об.) с получением **8-4** (200 мг, 499,10 мкмоль, выход 58,84%). МС: $m/z=400,7$ ($M+1$).

Стадия 4: 8-5

К смеси **8-4** (150 мг, 344,69 мкмоль) в уксусной кислоте (1 мл) и ТГФ (4 мл) добавляют H_2O_2 (1 мл, чистота 30%). Смесь перемешивают при 20°C в течение 1 часа. К смеси добавляют Na_2SO_3 (0,5 г) и перемешивают в течение 20 мин. Смесь фильтруют и концентрируют с получением **8-5** (700 мг, неочищенное), которое используют на следующей стадии без очистки. МС: $m/z=290,7$ ($M+1$).

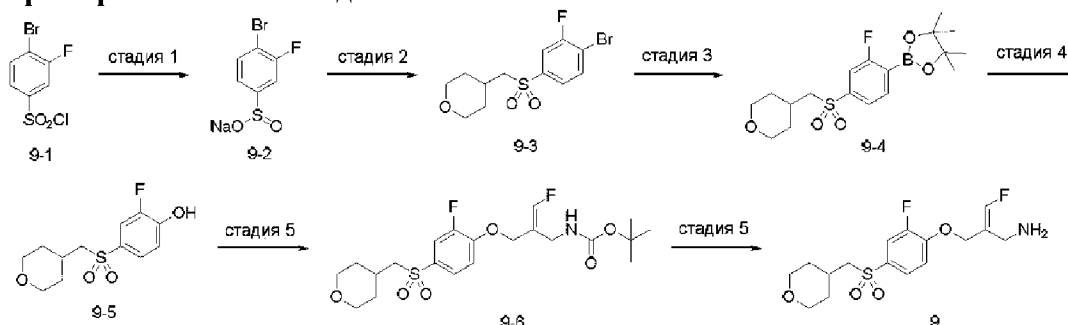
Стадия 5: 8-6

К смеси **8-5** (700 мг) и промежуточного соединения **A** (193,65 мг, 722,24 мкмоль) в MeCN (30 мл) добавляют Cs_2CO_3 (705,96 мг, 2,17 ммоль) при 20°C . Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 80°C . Затем раствор фильтруют и концентрируют с получением **8-6** (200 мг, неочищенное), которое используют на следующей стадии без очистки. МС: $m/z=477,9$ ($M+1$).

Стадия 6: Соединение 8

Смесь **8-6** (100 мг, 195,15 мкмоль) в HCl/диоксане (4 М, 1,99 мл) перемешивают при 20°C в течение 1 часа. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge@ Prep C18 5 мкм 19x150 мм; А: 0,1% HCO₂H вода, В: ацетонитрил; градиент: 5-40% В; GT: 15 мин, поток скорость: 15 мл/мин) с получением **соединения 8** (21 мг, 50,93 мкмоль, выход 26,10%). МС: m/z=377,8 (M+1, ИЭР+). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,05 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,32 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,26 (д, J=80,0 Гц, 1H), 7,16 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,16 (д, J=2,4 Гц, 1H), д, J=3,2 Гц, 1H), 4,72 (д, J=3,6 Гц, 2H), 3,87 (д, J=11,6 Гц, 2H), 3,82 (с, 2H), 3,40-3,35 (м, 4H), 2,14 (с, 1H), 1,74 (д, J=13,2 Гц, 2H), 1,51-1,35 (м, 2H), ч/млн; МС: m/z=378,7 (M+1, ИЭР+).

Пример 19: Синтез Соединения 9



Стадия 1: 9-2

Смесь **9-1** (1 г, 3,66 ммоль), Na₂SO₃ (861,77 мг, 6,84 ммоль) и NaHCO₃ (565,15 мг, 6,73 ммоль) в H₂O (30 мл) нагревают до 100°C в течение 1 часа. Затем смесь концентрируют с получением **9-2** (4 г, неочищенное). МС: m/z=261 (M+1).

Стадия 2: 9-3

Смесь **9-2** (4 г, 15,32 ммоль) и 4-(бромметил)тетрагидропирана (823,10 мг, 4,60 ммоль) в ДМФ (50 мл) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 8 часов при 100°C. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=10/1-3/1, об./об.) с получением **9-3** (400 мг, 1,19 ммоль). МС: m/z=337 (M+1).

Стадия 3: 9-4

Смесь **9-3** (273,22 мг, 810,24 мкмоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (246,90 мг, 972,29 мкмоль) в диоксане (10 мл) добавляют KOAc (206,75 мг, 2,43 ммоль) при 20°C в атмосфере азота. Реакционный раствор перемешивают в течение 4 часов при 100°C. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе и очищают колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир=1/10-1/1) с получением **9-4** (200 мг, 520,47 мкмоль, выход 64,24%). МС: m/z=384 (M+1).

Стадия 4: 9-5

К смеси **9-4** (200 мг, 520,47 мкмоль) в уксусной кислоте (0,5 мл) и ТГФ (2 мл) добавляют H₂O₂ (1 мл, чистота 30%). Смесь перемешивают при 20°C в течение 1 часа. К смеси добавляют Na₂SO₃ (0,5 г) и перемешивают в течение 20 мин. Смесь фильтруют и

концентрируют с получением **9-5** (0,8 г, неочищенное), который используют на следующей стадии без очистки. МС: $m/z=274$ (M+1).

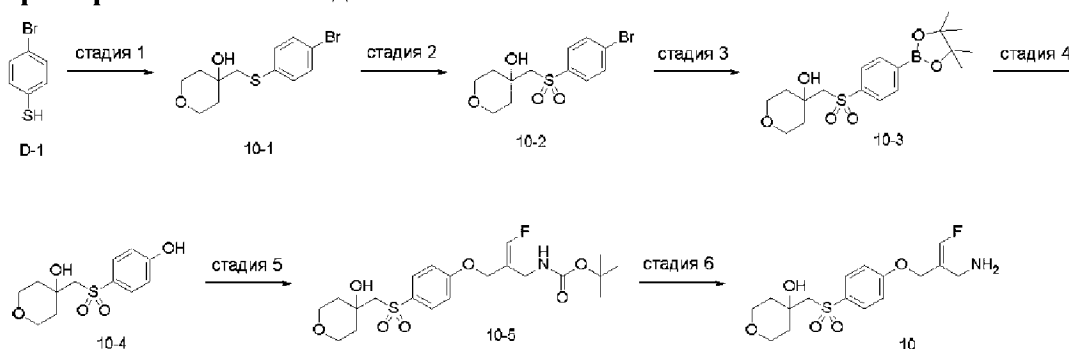
Стадия 5: **9-6**

К смеси **9-5** (500 мг) и **промежуточного соединения А** (146,62 мг, 546,83 мкмоль) в MeCN (80 мл) добавляют Cs₂CO₃ (1,78 г, 5,47 ммоль) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 80°C. Затем раствор фильтруют и концентрируют, с получением **9-6** (200 мг, 433,35 мкмоль). МС: $m/z=461$ (M+1).

Стадия 6: **Соединение 9**

Смесь **9-6** (150 мг, 325,01 мкмоль) в HCl/диоксане (4 М, 3 мл) перемешивают при 20°C в течение 1 часа. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge@Prep C18 5 мкм 19x150 мм; А: 0,1% HCO₂H вода, В: ацетонитрил; градиент: 5-30% В; GT: 15 мин, поток скорость: 15 мл/мин) с получением **соединения 9** (23 мг, 63,64 мкмоль, выход 19,58%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,47 (с, 1H), 7,74 (т, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,40 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J=80,0$ Гц, 1H), 4,79 (д, $J=3,6$ Гц, 2H), 3,88 (д, $J=11,2$ Гц, 2H), 3,84-3,75 (м, 2H), 3,38 (т, $J=11,6$ Гц, 2H), 3,19 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,13 (с, 1H), 1,76 (д, $J=13,2$ Гц, 2H), 1,45-1,41 (м, 2H) ч/млн; МС: $m/z=362,7$ (M+1, ИЭР+).

Пример 20: Синтез Соединения 10



Стадия 1: **10-1**

К смеси **D-1** (3 г, 15,87 ммоль) и Cs₂CO₃ (7,75 г, 23,80 ммоль) в MeCN (50 мл) добавляют 1,6-диоксаспиро[2,5]октан (1,81 г, 15,87 ммоль), и смесь нагревают при 80°C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтруют и концентрируют с получением остатка, который очищают колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир=1/10-1/5, об/об) с получением **10-1** (4 г, 13,19 ммоль, выход 83,14%). МС: $m/z=303$ (M+1).

Стадия 2: **10-2**

К смеси **10-1** (500 мг, 1,65 ммоль) и м-ХПБК (1,00 г, 4,95 ммоль, чистота 85%) в ДХМ (20 мл) перемешивают при 20°C в течение 1 часа. К смеси добавляют Na₂SO₃ (0,4 г) и перемешивают в течение 20 мин. Затем раствор фильтруют, концентрируют и очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=10/1-1/2, об./об.) с получением **10-2** (400 мг, 1,19 ммоль, выход 72,36%). МС: $m/z=335$ (M+1).

Стадия 3: **10-3**

К смеси 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (454,52 мг, 1,79 ммоль), **10-2** (400 мг, 1,19 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляют циклопентил(дифенил)фосфан; дихлорпалладий, железо (87,31 мг, 119,33 мкмоль) и КОАс (351,33 мг, 3,58 ммоль) при 20°C в атмосфере азота. Реакционный раствор перемешивают в течение 4 часов при 100°C. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе и очищают колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир=1/10-1/1) с получением **10-3** (300 мг, 784,77 мкмоль, выход 65,77%). МС: $m/z=382,2$ ($M+1$).

Стадия 4: **10-4**

К смеси **10-3** (300 мг, 784,77 мкмоль) в ТГФ (2 мл) и уксусной кислоте (0,5 мл) добавляют H_2O_2 (0,5 мл, чистота 30%). Смесь перемешивают при 20°C в течение 1 часа. К смеси добавляют Na_2SO_3 (0,3 г) и перемешивают в течение 20 мин. Смесь фильтруют и концентрируют, с получением **10-4** (0,6 г, неочищенное), который используют на следующей стадии без очистки. МС: $m/z=272$ ($M+1$).

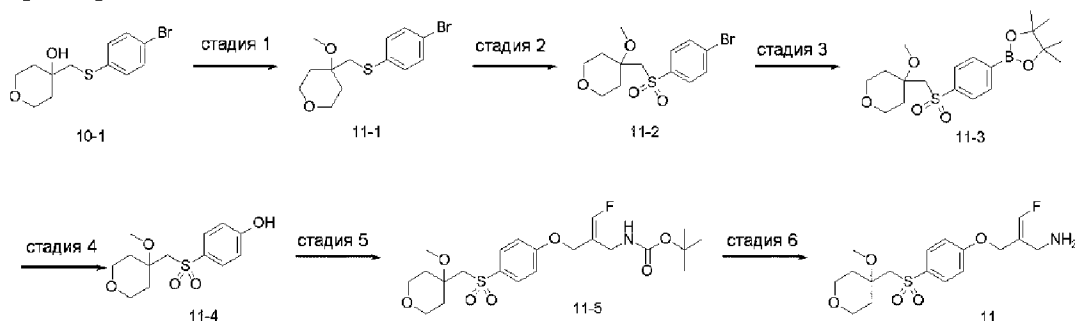
Стадия 5: **10-5**

К смеси **10-4** (0,5 г) и промежуточного соединения **A** (147,69 мг, 550,83 мкмоль) в MeCN (20 мл) добавляют Cs_2CO_3 (1,79 г, 5,51 ммоль) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 80°C. Затем раствор фильтруют и концентрируют, с получением **10-5** (280 мг, неочищенное). МС: $m/z=459$ ($M+1$).

Стадия 6: Соединение **10**

Смесь **10-5** (250 мг, 544,04 мкмоль) в HCl/диоксане (4 М, 5 мл) перемешивают при 20°C в течение 1 часа. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ (колонок: XBridge® Prep C18 5 мкм 19x150 мм; А: 0,1% HCO_2H вода, В: ацетонитрил; градиент: 5-25% В; GT: 15 мин, поток скорость: 15 мл/мин) с получением **соединения 10** (19 мг, 52,86 мкмоль). 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,89 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,23 (д, $J=80,0$ Гц, 1H), 7,20 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 4,71 (д, $J=3,6$ Гц, 2H), 3,84-3,79 (м, 2H), 3,78-3,71 (м, 2H), 3,6 9-3,65 (м, 2H), 3,40 (с, 2H), 1,95-1,84 (м, 2H), 1,72 (д, $J=13,6$ Гц, 2H). ч/млн; МС: $m/z=360,6$ ($M+1$, ИЭР+).

Пример 21: Синтез Соединения **11**



Стадия 1: **11-1**

К смеси **10-1** (1 г, 3,30 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляют NaN (197,86 мг, 4,95 ммоль, чистота 60%) при 0°C и перемешивают в течение 1 часа. Добавляют MeI (936,22 мг, 6,60 ммоль). Реакционный раствор перемешивают при 50°C в течение 4 часов. К смеси

добавляют насыщенный водный раствор хлорида аммония (150 мл) и этилацетат (100 мл). Органический слой отделяют, и водный слой дополнительно экстрагируют этилацетатом (50 мл x 3). Объединенные органические экстракты сушат над сульфатом натрия. Растворитель выпаривают при пониженном давлении и неочищенный продукт очищают колоночной флэш-хроматографией (этилацетат в петролейном эфире, от 10% до 80%), с получением **11-1** (700 мг, 2,21 ммоль, выход 66,91%). МС: $m/z=317$ (M+1).

Стадия 2: 11-2

Смесь **11-1** (700 мг, 2,21 ммоль) и м-ХПБК (1,34 г, 6,62 ммоль, чистота 85%) в ДХМ (20 мл) перемешивают при 20°C в течение 1 часа. К смеси добавляют Na_2SO_3 (0,3 г) и перемешивают в течение 20 мин. Затем раствор фильтруют, концентрируют и очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=10/1-1/2, об./об.) с получением **11-2** (680 мг, 1,95 ммоль, выход 88,24%). МС: $m/z=349$ (M+1).

Стадия 3: 11-3

К смеси 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (327,20 мг, 1,29 ммоль), **11-2** (300 мг, 859,01 мкмоль) в диоксане (20 мл) добавляют циклопентил(дифенил)фосфан; дихлорпалладий; железо (62,85 мг, 85,90 мкмоль) и КОАс (252,91 мг, 2,58 ммоль) при 20°C в атмосфере азота. Реакционный раствор перемешивают в течение 4 часов при 100°C. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе и очищают колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=1/10-1/1) с получением **11-3** (200 мг, 504,66 мкмоль, выход 58,75%). МС: $m/z=396$ (M+1).

Стадия 4: 11-4

Смесь **11-3** (200 мг, 504,66 мкмоль) в ТГФ (2 мл) и уксусной кислоты (0,5 мл) добавляют H_2O_2 (0,5 мл, чистота 30%). Смесь перемешивают при 25°C в течение 1 часа. К смеси добавляют Na_2SO_3 (0,3 г) и перемешивают в течение 20 мин. Смесь фильтруют и концентрируют, с получением **11-4** (0,6 г, неочищенное), которое используют на следующей стадии без очистки. МС: $m/z=286$ (M+1).

Стадия 5: 11-5

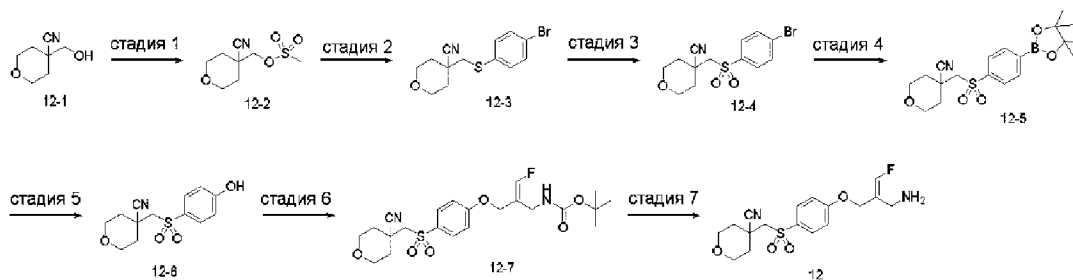
К смеси **11-4** (0,5 г) и промежуточного соединения **A** (140,46 мг, 523,85 мкмоль) в MeCN (50 мл) добавляют Cs_2CO_3 (568,93 мг, 1,75 ммоль) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 80°C. Затем раствор фильтруют и концентрируют, с получением **11-5** (200 мг, неочищенное). МС: $m/z=473$ (M+1).

Стадия 6: Соединение 11

Смесь **11-5** (200 мг, 422,34 мкмоль) в HCl/диоксане (4 М, 5 мл) перемешивают при 20°C в течение 1 часа. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge@ Prep C18 5 мкм 19x150 мм; А: 0,1% HCO_2H вода, В: ацетонитрил; градиент: 5-30% В; GT: 15 мин, поток скорость: 15 мл/мин) с получением **соединения 11** (25 мг, 66,95 мкмоль, выход 7,93%). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,50 (с, 1H), 7,90 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,23 (д, $J=80,0$ Гц, 1H), 7,20 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 4,71 (д, $J=3,6$ Гц, 2H), 3,79 (д, $J=2,4$ Гц, 2H), 3,73-3,57

(м, 4Н), 3,50 (с, 2Н), 2,95 (с, 3Н), 1,98 (д, $J=14,0$ Гц, 2Н), 1,86-1,82 (м, 2Н). ч/млн; МС: $m/z=374,6$ ($M+1$, ИЭР+).

Пример 22: Синтез Соединения 12



Стадия 1: 12-2

К смеси **12-1** (1 г, 7,08 ммоль), ТЭА (2,15 г, 21,25 ммоль, 2,96 мл) в ДХМ (50 мл) добавляют MsCl (973,75 мг, 8,50 ммоль) при 0°C . Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 0°C . Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=4/1, об./об.) с получением **12-2** (1,4 г, 6,39 ммоль, выход 90,14%).

Стадия 2: 12-3

К смеси 4-бромбензолтиола (689,87 мг, 3,65 ммоль), NaN (87,56 мг, 3,65 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляют **12-2** (400 мг, 1,82 ммоль) при 0°C . Реакционный раствор перемешивают в течение 12 часов при 50°C . К смеси добавляют насыщенный водный раствор хлорида аммония (100 мл) и этилацетат (120 мл). Органический слой отделяют, и водный слой дополнительно экстрагируют этилацетатом (80 мл x 3). Объединенные органические экстракты сушат над сульфатом натрия. Растворитель выпаривают при пониженном давлении и неочищенный продукт очищают колоночной флэш-хроматографией (петролейный эфир в этилацетате, от 10% до 80%), с получением **12-3** (150 мг, 480,42 мкмоль, выход 26,33%). МС: $m/z=312$ ($M+1$).

Стадия 3: 12-4

Смесь **12-3** (100 мг, 320,28 мкмоль) и м-ХПБК (195,07 мг, 960,85 мкмоль, чистота 85%) в ДХМ (20 мл) перемешивают при 25°C в течение 1 часа. К смеси добавляют Na_2SO_3 (14 г) и перемешивают в течение 20 мин. Затем раствор фильтруют, концентрируют и очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=30/1-3/1, об./об.) с получением **12-4** (80 мг, 232,41 мкмоль, выход 72,56%). МС: $m/z=344$ ($M+1$).

Стадия 4: 12-5

В микроволновую реакционную пробирку объемом 30 мл загружают **12-4** (80 мг, 232,41 мкмоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (88,53 мг, 348,61 мкмоль), циклопентил(дифенил)фосфан; дихлорпалладий; железо (170,05 мг, 232,41 мкмоль) и KOAc (158,58 мг, 697,22 мкмоль) в диоксане (10 мл). После удаления O_2 путем барботирования N_2 в реакционный раствор, пробирку герметично закрывают и нагревают при 120°C в течение 0,5 ч в микроволновом реакторе Biotage. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают флэш-

хроматографией (этилацетат в петролейном эфире, 0-100%), с получением **12-5** (75 мг, 191,67 мкмоль, выход 82,47%). МС: $m/z=391$ ($M+1$).

Стадия 5: **12-6**

К смеси **12-5** (70 мг, 178,90 мкмоль) в ТГФ (1 мл) и уксусной кислоте (0,25 мл) добавляют H_2O_2 (0,5 мл, чистота 30%). Смесь перемешивают при 25°C в течение 1 часа. К смеси добавляют Na_2SO_3 (0,3 г) и перемешивают в течение 30 мин. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют с получением **12-6** (0,4 г, неочищенное). МС: $m/z=281$ ($M+1$).

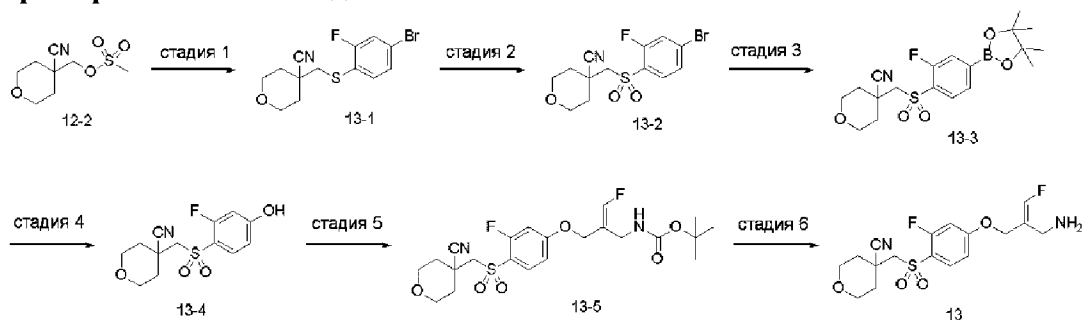
Стадия 6: **12-7**

К смеси **12-6** (0,4 г) и промежуточного соединения **A** (152,49 мг, 568,73 мкмоль) в MeCN (50 мл) добавляют CS_2CO_3 (1,39 г, 4,27 ммоль) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 80°C. Затем раствор фильтруют, концентрируют и очищают колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир=1/10-5/1) с получением **12-7** (70 мг, 149,40 мкмоль, выход 10,51%). МС: $m/z=468$ ($M+1$).

Стадия 7: Соединение **12**

Смесь **12-7** (70 мг, 149,40 мкмоль) в HCl/диоксане (4 М, 4,0 мл) перемешивают при 20°C в течение 1 часа. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ВЭЖХ (колонок: XBridge@Prep C18 5 мкм 19x150 мм; А: 0,1% HCO_2H вода, В: ацетонитрил; градиент: 5-35% В; GT: 15 мин, поток скорость: 15 мл/мин) для получения **Соединение 12** (12 мг, 32,57 мкмоль, выход 21,80%). 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,94 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,25 (д, $J=80,0$ Гц, 1H), 7,22 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 4,72 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), г, $J=3,6$ Гц, 2H), 3,98-3,88 (м, 2H), 3,82 (д, $J=2,4$ Гц, 2H), 3,66 (д, $J=13,9$ Гц, 4H), 2,07 (д, $J=13,6$ Гц, 2H), 1,88-1,85 (м, 2H), ч/млн; МС: $m/z=369,5$ ($M+1$, ИЭР+).

Пример 23: Синтез Соединения **13**



Стадия 1: **13-1**

К смеси 4-бром-2-фторбензолтиола (1 г, 4,83 ммоль), NaH (370,10 мг, 9,66 ммоль, чистота 60%) в ДМФ (10 мл) добавляют **12-2** (423,56 мг, 1,93 ммоль) при 0°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 12 часов при 50°C. К смеси добавляют насыщенный водный раствор хлорида аммония (100 мл) и этилацетата (100 мл). Органический слой отделяют, и водный слой дополнительно экстрагируют этилацетатом (50 мл x 3). Объединенные органические экстракты сушат над сульфатом натрия. Растворитель выпаривают при пониженном давлении и неочищенный продукт очищают колоночной флэш-хроматографией (этилацетат в петролейном эфире, от 10% до 80%), с получением **13-**

1 (200 мг, 605,67 мкмоль, выход 12,54%). МС: $m/z=330$ (M+1).

Стадия 2: 13-2

Смесь **13-1** (200 мг, 605,67 мкмоль) и м-ХПБК (368,88 мг, 1,82 ммоль, чистота 85%) в ДХМ (20 мл) перемешивают при 25°C в течение 1 часа. К смеси добавляют Na_2SO_3 (1 г) и перемешивают в течение 20 мин. Затем раствор фильтруют, концентрируют и очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=30/1-10/1, об./об.) с получением **13-2** (120 мг, 331,30 мкмоль, выход 54,70%). МС: $m/z=362$ (M+1).

Стадия 3: 13-3

К смеси **13-2** (110 мг, 303,69 мкмоль) 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (115,68 мг, 455,53 мкмоль) в диоксане (4 мл) добавляют КОАс (158,58 мг, 911,06 мкмоль) при 20°C в атмосфере азота. Реакционный раствор перемешивают в течение 2 часов при 100°C. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе и очищают колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=1/10-1/1) с получением **13-3** (90 мг, 219,90 мкмоль, выход 72,41%). МС: $m/z=409$ (M+1).

Стадия 4: 13-4

К смеси **13-3** (90 мг, 219,90 мкмоль) в ТГФ (1 мл) и уксусной кислоте (0,25 мл) добавляют H_2O_2 (0,5 мл, чистота 30%). Смесь перемешивают при 25°C в течение 0,5 часа. К смеси добавляют Na_2SO_3 (0,35 г) и перемешивают в течение 30 мин. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют, с получением **13-4** (0,4 г, неочищенное). МС: $m/z=299$ (M+1).

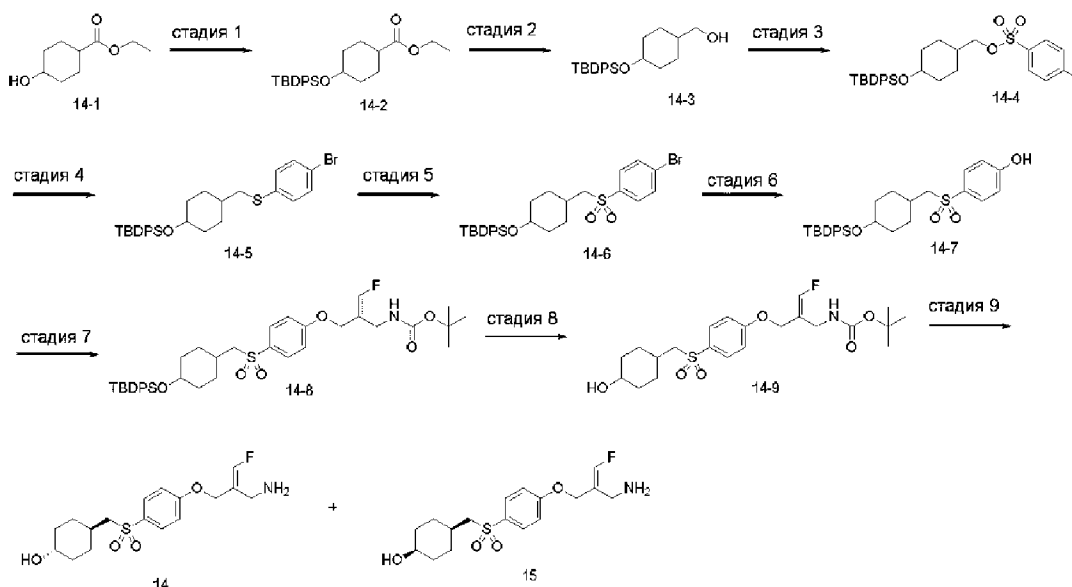
Стадия 5: 13-5

К смеси **13-4** (0,4 г) и промежуточного соединения **A** (143,33 мг, 534,55 мкмоль) в MeCN (5 мл) добавляют Cs_2CO_3 (1,31 г, 4,01 ммоль) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 80°C. Затем раствор фильтруют, концентрируют и очищают колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=1/10-5/1) с получением **13-5** (60 мг, 123,32 мкмоль, выход 9,23%). МС: $m/z=486$ (M+1).

Стадия 6: Соединение 13

Смесь **13-5** (60 мг, 123,32 мкмоль) в HCl/диоксане (4 М, 2,25 мл) перемешивают при 20°C в течение 1 часа. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ВЭЖХ (колонок: XBridge@Prep C18 5 мкм 19x150 мм; А: 0,1% HCO_2H вода, В: ацетонитрил; градиент: 5-30% В; GT: 15 мин, поток скорость: 15 мл/мин) с получением **соединения 13** (5,3 мг, 13,72 мкмоль, выход 11,12%). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,50 (с, 1H), 7,89 (т, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,22 (д, $J=80,0$ Гц, 1H), 7,10-7,00 (м, 2H), 4,72 (д, $J=3,6$ Гц, 2H), 4,04-3,87 (м, 2H), 3,78 (д, $J=2,4$ Гц, 2H), 3,74 (с, 2H), 3,63 (т, $J=12,4$ Гц, 2H), 2,07 (д, $J=13,6$ Гц, 2H), 1,90-1,86 (м, 2H) ч/млн; МС: $m/z=387,5$ (M+1, ИЭР+).

Пример 24: Синтез соединения 14 и 15.



Стадия 1: 14-2

К смеси **14-1** (1,55 г, 9,00 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляют *трет*-бутилхлордифенилсилан (4,95 г, 18,0 ммоль), имидазол (1,53 г, 22,5 ммоль). После перемешивания при 25°C в течение 16 часов, реакционную смесь выливают в 50 мл воды, экстрагируют ДХМ (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывают водой (50 мл) и раствором соли (50 мл), сушат над Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают на колонке с силикагелем, элюируя петролейным эфиром/этилацетатом (20/1), с получением **14-2** (2,8 г, выход 75,77%).

Стадия 2: 14-3

К смеси **14-2** (2,8 г, 6,82 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляют LiAlH₄ (518,24 мг, 13,64 ммоль) при 0°C. После добавления смесь нагревают до 25°C и перемешивают при 25°C в течение 2 часов. Полученную смесь гасят Na₂SO₄·10H₂O (2,0 г) и ледяной водой (20 мл). Водную смесь экстрагируют этилацетатом (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывают водой (50 мл), раствором соли (50 мл), сушат над Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают на колонке с силикагелем, элюируя петролейным эфиром/этилацетатом (10/1), с получением **14-3** (2,3 г, выход 91,51%).

Стадия 3: 14-4

К смеси **14-3** (2,3 г, 6,24 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляют 4-метилбензолсульфонилхлорид (1,78 г, 9,36 ммоль) и ТЭА (1,26 г, 12,48 ммоль). После перемешивания при 25°C в течение 16 часов полученную смесь выливают в воду со льдом (30 мл) и экстрагируют ДХМ (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывают водой (50 мл), раствором соли (50 мл), сушат над Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают на колонке с силикагелем, элюируя петролейным эфиром/этилацетатом (50/1), с получением **14-4** (3,2 г, выход 98,10%).

Стадия 4: 14-5

К смеси **14-4** (3,2 г, 6,12 ммоль) в MeCN (30 мл) добавляют 4-бромтиофенол (1,39 г, 7,35 ммоль) и K_2CO_3 (1,69 г, 12,24 ммоль). Полученную смесь перемешивают при 80°C в течение 3 часов. После охлаждения до 25°C реакционную смесь выливают в ледяную воду (50 мл) и экстрагируют этилацетатом (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывают водой (50 мл), раствором соли (50 мл), сушат над Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают на колонке с силикагелем, элюируя петролейным эфиром/этилацетатом (50/1), с получением **14-5** (3,2 г, выход 96,87%).

Стадия 5: **14-6**

К смеси **14-5** (2,0 г, 3,71 ммоль) в MeOH/ H_2O (24 мл, 4/1) добавляют Оксон (4,56 г, 7,41 ммоль). После перемешивания при 25°C в течение 2 часов, полученную смесь выливают в воду со льдом (50 мл) и экстрагируют этилацетатом (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывают водой (50 мл), раствором соли (50 мл), сушат над Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением **14-6** (2,05 г), который используют для следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки.

Стадия 6: **14-7**

К смеси **14-6** (2,05 г, 3,59 ммоль) в диоксан/ H_2O (30 мл, 1/1) добавляют *t*-BuXphos (304,57 мг, 0,72 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (328,14 мг, 0,36 ммоль) и KOH (603,66 мг, 10,76 ммоль). Полученную смесь перемешивают при 100°C в течение 1 часа в атмосфере аргона. После охлаждения до 25°C, реакционную смесь выливают в ледяную воду (50 мл) и экстрагируют этилацетатом (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывают водой (50 мл), раствором соли (50 мл), сушат над Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают на колонке с силикагелем, элюируя петролейным эфиром/этилацетатом (от 5/1 до 2/1), с получением **14-7** (1,4 г, выход 76,74%). МС: $m/z=509,3$ (M+H, ИЭР+).

Стадия 7: **14-8**

К смеси **14-7** (254 мг, 0,5 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляют **промежуточное соединение А** (160,64 мг, 0,6 ммоль) и K_2CO_3 (275,60 мг, 2,00 ммоль). Полученную смесь перемешивают при 80°C в течение 5 часов. После охлаждения до 25°C реакционную смесь выливают в ледяную воду (50 мл) и экстрагируют этилацетатом (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывают водой (50 мл), раствором соли (50 мл), сушат над Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают на колонке с силикагелем, элюируя петролейным эфиром/этилацетатом (5/1), с получением **14-8** (330 мг, выход 94,97%). МС: $m/z=696,5$ (M+H, ИЭР+).

Стадия 8: **14-9**

К смеси **14-8** (330 мг, 0,47 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляют TABF (1 М в ТГФ, 0,95 мл). Полученную смесь перемешивают при 40°C в течение 6 часов. После охлаждения до 25°C реакционную смесь выливают в ледяную воду (30 мл) и экстрагируют этилацетатом (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывают водой (30 мл), раствором соли

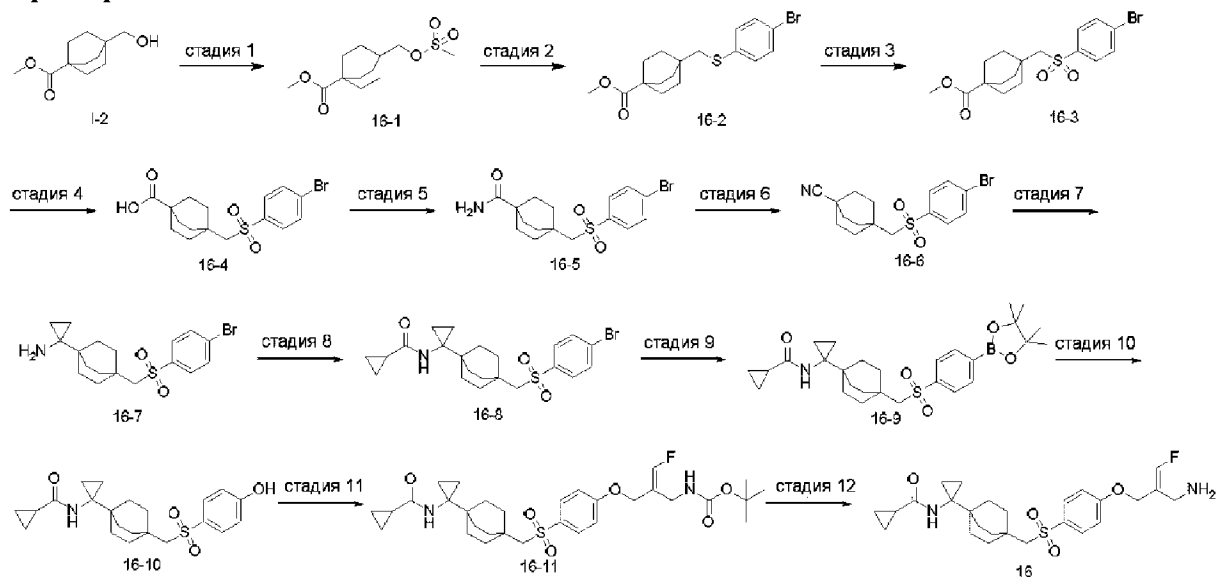
(30 мл), сушат над Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают на колонке с силикагелем, элюируя петролевым эфиром/этилацетатом (1/1), с получением **14-9** (195 мг, выход 89,88%). МС: $m/z=458,2$ ($\text{M}+\text{H}$, ИЭР+).

Стадия 9: Соединение 14 и 15

К смеси **14-9** (195 мг, 0,43 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляют HCl (4 М в диоксане, 2,13 мл). После перемешивания при 25°C в течение 3 часов, растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток очищают препаративной ВЭЖХ (колонка: Sunfire Prep C18, 10 мкм, 19x250 мм; А: 0,05% HCl , вода, В: ацетонитрил; градиент: 10-14% В; GT: 18 мин; скорость потока: 20 мл/мин) с получением **Соединения 15** (35 мг, выход 22,98%) и **соединения 14** (38 мг, выход 24,95%). **Соединение 15**: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,46 (ш, 3H), 7,84-7,82 (м, 2H), 7,45 (с, 1H), 7,24-7,22 (м, 2H), 4,78 (с, 2H), 3,27-3,13 (м, 3H), 1,77-1,75 (м, 4H), 1,61-1,43 (м, 2H), 1,07-1,05 (м, 4H) ч/млн; МС: $m/z=358,2$ ($\text{M}+\text{H}$, ИЭР+).

Соединение 14: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,49 (ш, 3H), 7,84-7,83 (м, 2H), 7,44 (с, 1H), 7,23-7,21 (м, 2H), 4,78 (с, 2H), 3,64-3,59 (м, 3H), 3,16 (д, $J=2,8$ Гц, 2H), 1,78-1,36 (м, 9H) ч/млн; МС: $m/z=358,2$ ($\text{M}+\text{H}$, ИЭР+).

Пример 25: Синтез соединения 16.



Стадия 1: 16-1

К смеси **I-2** (4 г, 20,18 ммоль), триэтиламина (6,12 г, 60,53 ммоль, 8,44 мл) в ДХМ (40 мл) добавляют метансульфоновый ангидрид (5,27 г, 30,26 ммоль, 3,34 мл) при 0°C . Реакционный раствор перемешивают в течение 2 часов при 25°C . Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролевом эфире, 0~30%, об./об.) с получением **16-1** (4,9 г, 17,73 ммоль, выход 87,88%).

Стадия 2: 16-2

К смеси 4-бромбензотиола (5,03 г, 26,60 ммоль), йодида калия (1,47 г, 8,87 ммоль, 471,70 мкл) в ДМФ (30 мл) добавляют **16-1** (4,9 г, 17,73 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревают при 55°C в течение 8 часов. Добавляют этилацетат (150 мл)

и H_2O (100 мл), органический слой промывают раствором соли (100 мл x 3), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют до остатка, который очищают колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире, 0~20%, об./об.) с получением **16-2** (5,5 г, 14,89 ммоль, выход 83,99%).

Стадия 3: 16-3

Смесь **16-2** (5,5 г, 14,89 ммоль) и м-ХПБК (7,56 г, 37,23 ммоль, чистота 85%) в ДХМ (100 мл) перемешивают при 20°C в течение 2 часов. К смеси добавляют Na_2SO_3 (1 г) и перемешивают в течение 20 мин. Затем к раствору добавляют этилацетат (20 мл) и воду (20 мл). Органический слой промывают водн. NaHCO_3 (30 мл x 3), раствором соли (30 мл x 3), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют, концентрируют, с получением неочищенный продукт, который очищают колоночной хроматографией на силикагеле (20 г, этилацетат в петролейном эфире, 0~20%), с получением **16-3** (4,5 г, 11,21 ммоль, выход 75,29%).

Стадия 4: 16-4

Смесь метил **16-3** (1,5 г, 3,74 ммоль) и моногидрата гидроксида лития (784,24 мг, 18,69 ммоль) в ТГФ (10 мл) и воде (10 мл) перемешивают при 25°C в течение 16 часов. По завершении, полученную смесь концентрируют для удаления органического растворителя. Остаток подкисляют 1 М водным раствором HCl до pH 5~6 и фильтруют, с получением фильтровальной лепешки **16-4** (1,1 г, 2,84 ммоль, выход 75,99%). МС: $m/z=387$ (M+H).

Стадия 5: 16-5

К смеси **16-4** (1,1 г, 2,84 ммоль), хлорида аммония (1,52 г, 28,42 ммоль, 993,62 мкл) и ГАТУ (1,62 г, 4,26 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляют ДИПЭА (1,10 г, 8,52 ммоль, 1,48 мл). После добавления смесь перемешивают при 25°C в течение 16 часов. По завершении полученную смесь разбавляют H_2O (20 мл) и экстрагируют этилацетатом (30 мл). Органический слой промывают H_2O (20 мл x 3) и раствором соли, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют, с получением **16-5** (1 г, 2,59 ммоль, выход 91,14%). МС: $m/z=386$ (M+H).

Стадия 6: 16-6

Смесь **16-5** (950 мг, 2,46 ммоль) и реагента Берджесса (1,17 г, 4,92 ммоль) в ДХМ (30 мл) перемешивают при 25°C в течение 3 часов. По завершении полученный раствор концентрируют. Остаток очищают с помощью КФХ (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=3/1) с получением **16-6** (900 мг, 2,44 ммоль, выход 99,37%). МС: $m/z=368$ (M+H).

Стадия 7: 16-7

К смеси **16-6** (500 мг, 1,36 ммоль) и $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (3,09 г, 10,86 ммоль) в ТГФ (10 мл) по каплям добавляют бром(этил)магний (1 М в ТГФ, 13,6 мл) при 25°C. После добавления, полученную смесь перемешивают при 25°C в течение 0,5 часа. Добавляют диэтилэфират трифторида бора (805,0 мг, 5,67 ммоль, 700 мкл) при 25°C. После добавления, смесь перемешивают при 25°C в течение 0,5 часа. По завершении полученную смесь гасят 10% водным раствором NaOH и экстрагируют ДХМ (40 мл). Отделенный органический слой промывают раствором соли, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют. Остаток

очищают с помощью КФХ (силикагель, ДХМ/МеОН=от 100/1 до 20/1) с получением **16-7** (170 мг, 426,75 мкмоль, выход 31,43%). МС: $m/z=398$ (M+H).

Стадия 8: 16-8

К смеси **16-7** (170 мг, 426,75 мкмоль), ДИПЭА (275,77 мг, 2,13 ммоль, 371,66 мкл) в ДХМ (10 мл) добавляют циклопропанкарбонилхлорид (134 мг, 1,28 ммоль, 116,52 мкл). После добавления смесь перемешивают при 25°C в течение 2 часов. По завершении полученный раствор гасят водой. Отделенный органический слой концентрируют. Остаток очищают с помощью КФХ (силикагель, ДХМ/МеОН=20/1) с получением **16-8** (160 мг, 343,03 мкмоль, выход 80,38%). МС: $m/z=466$ (M+H).

Стадия 9: 16-9

Смесь **16-8** (160 мг, 343,03 мкмоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (131 мг, 515,87 мкмоль), Pd(dppf)Cl₂ (26 мг, 35,53 мкмоль) и KOAc (433 мг, 1,03 ммоль) в диоксане (5 мл) нагревают в микроволновой печи при 120°C в течение 30 минут. По завершении, полученную смесь охлаждают до комнатной температуры, фильтруют и концентрируют с получением неочищенного **16-9** (170 мг, 331,06 мкмоль, выход 96,51%).

Стадия 10: 16-10

Смесь **16-9** (170 мг, 331,06 мкмоль), H₂O₂ (1 мл, чистота 30%) и уксусной кислоты (1 мл) в ТГФ (4 мл) перемешивают при 25°C в течение 1 часа. По завершении полученный раствор гасят Na₂SO₃, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают с помощью КФХ (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=1/1) с получением **16-10** (120 мг, 297,37 мкмоль, выход 89,82%). МС: $m/z=404$ (M+H).

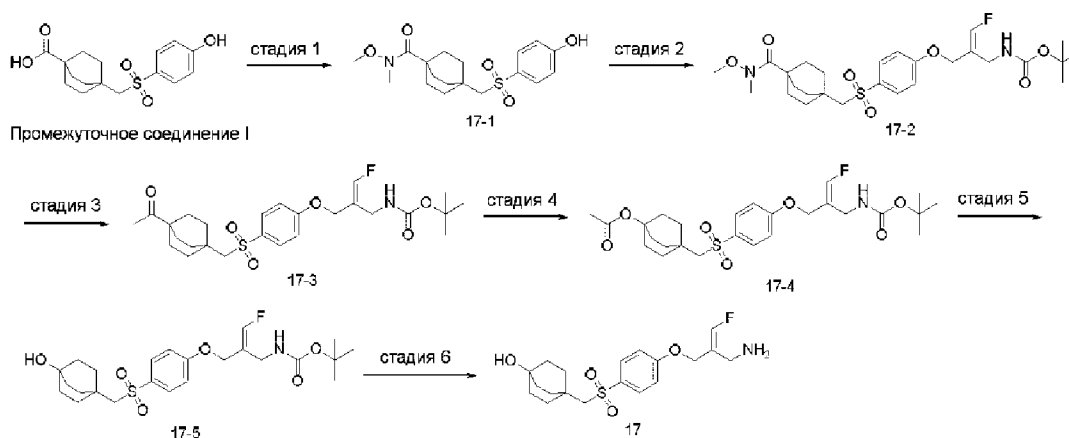
Стадия 11: 16-11

Смесь **16-10** (120 мг, 297,37 мкмоль), **промежуточного соединения А** (88 мг, 328,21 мкмоль) и Cs₂CO₃ (485 мг, 1,49 ммоль) в MeCN (20 мл) перемешивают при 95°C в течение 1 часа. По завершении, полученную смесь охлаждают до комнатной температуры и фильтруют. Фильтрат концентрируют. Остаток очищают с помощью КФХ (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=от 1/1 до 1/4) с получением **16-11** (130 мг, 220,06 мкмоль, выход 74,00%). МС: $m/z=535$ (M+H-56).

Стадия 12: Соединение 16

Смесь **16-11** (130 мг, 220,06 мкмоль) и HCl/диоксан (4 М, 5,0 мл) в диоксане (2 мл) перемешивают при 25°C в течение 1 часа. По завершении полученную смесь фильтруют с получением фильтровальной лепешки в виде **16** (70 мг, 132,80 мкмоль, выход 60,35%, соль HCl). ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-*d*₄) δ 7,77-7,72 (м, 2H), 7,24 (с, 0,5H), 7,12-7,09 (м, 2H), 7,08 (с, 0,5H), 4,62 (д, *J*=3,4 Гц, 2H), 3,74 (д, *J*=2,3 Гц, 2H), 2,94 (с, 2H), 1,60-1,50 (м, 6H), 1,43-1,30 (м, 7H), 0,74-0,64 (м, 4H), 0,58-0,53 (м, 2H), 0,51-0,40 (м, 2H). МС: $m/z=491$ (M+1, ИЭР+).

Пример 26: Синтез соединения 17.



Стадия 1: 17-1

К смеси **промежуточного соединения I** (900 мг, 2,77 ммоль), N-метоксиметанамина (405,94 мг, 4,16 ммоль, соль HCl) в ДМФ (10 мл) добавляют ГАТУ (1,27 г, 3,33 ммоль) и ТЭА (842,23 мг, 8,32 ммоль, 1,16 мл) при 30°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 30°C. Затем добавляют этилацетат (100 мл), реакционную смесь промывают H₂O (100 мл x 3), органические фазы сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=5/1-1/1, об./об.) с получением **17-1** (220 мг, 598,71 мкмоль, выход 21,58%).

Стадия 2: 17-2

К смеси **17-1** (200 мг, 544,28 мкмоль) и **промежуточного соединения A** (145,93 мг, 544,28 мкмоль) в MeCN (40 мл) добавляют Cs₂CO₃ (532,01 мг, 1,63 ммоль) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 80°C. Затем раствор фильтруют и концентрируют с получением остатка, который очищают колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир=5/1-1/1) с получением **17-2** (220 мг, 396,63 мкмоль, выход 72,87%).

Стадия 3: 17-3

К смеси **17-2** (200 мг, 360,58 мкмоль) в ТГФ (10 мл) добавляют бром(метил)магний (1 М в ТГФ, 1,44 мл) при -40°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 2 часов при 25°C. Добавляют водн. NH₄Cl (10 мл) и этилацетат (100 мл), органические фазы сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=4/1-1/1, об./об.) с получением **17-3** (160 мг, 313,95 мкмоль, выход 87,07%).

Стадия 4: 17-4

Смесь **17-3** (100 мг, 196,22 мкмоль) и м-ХПБК (79,67 мг, 392,44 мкмоль, чистота 85%) в ДХМ (5 мл) перемешивают при 30°C в течение 12 часов. К смеси добавляют Na₂SO₃ (4 г) и перемешивают в течение 20 мин. Затем раствор фильтруют, концентрируют и очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=5/1-1/1, об./об.) с получением **17-4** (20 мг, 37,90 мкмоль, выход 19,32%). МС: m/z=348,4 (M+1).

Стадия 5: 17-5

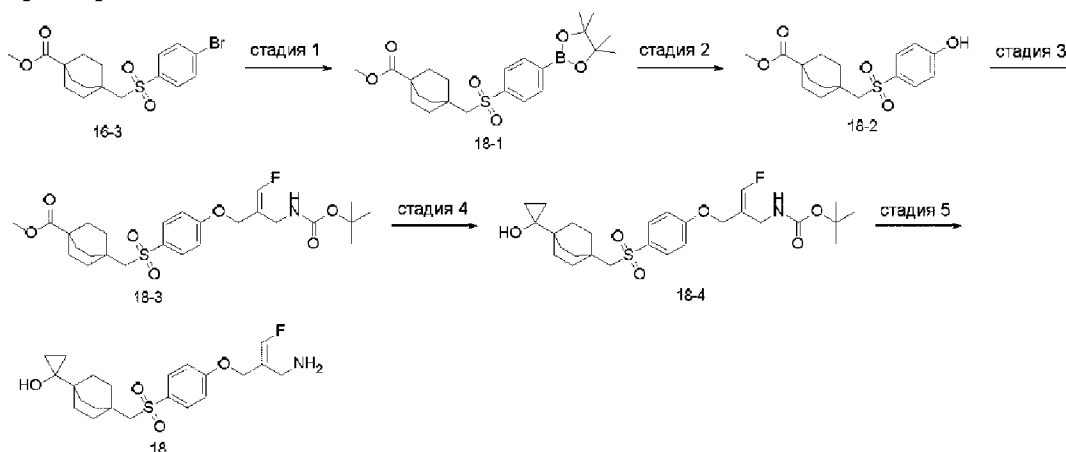
К смеси **17-5** (20 мг, 37,90 мкмоль) в MeOH (5 мл) добавляют K₂CO₃ (15,72 мг, 113,71

мкмоль) при 25°C и реакционный раствор перемешивают в течение 2 ч при 25°C. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=4/1-1/1, об./об.) с получением **17-5** (18 мг, 37,07 мкмоль, выход 97,79%). МС: $m/z=334,4$ ($M+1$).

Стадия 6: Соединение 17

Смесь **17-5** (18 мг, 37,07 мкмоль) в HCl/диоксане (4 М, 3 мл) перемешивают при 20°C в течение 1 часа. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ (колонок: XBridge@ Prep C18 5 мкм 19x150 мм; А: 0,1% HCO₂H вода, В: ацетонитрил; градиент: 5-95% В; GT: 25 мин, поток скорость: 15 мл/мин) с получением **соединения 17** (4 мг, 9,27 мкмоль, выход 25,01%, соль HCO₂H). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,51 (с, 1H), 7,90-7,82 (м, 2H), 7,24 (д, $J=80,0$ Гц, 1H), 7,24-7,17 (м, 2H), 4,75-4,67 (м, 2H), 3,81 (д, $J=2,4$ Гц, 2H), 3,07 (с, 2H), 1,84-1,80 (м, 6H), 1,66-1,63 (м, 6H). ч/млн; МС: $m/z=384,5$ ($M+1$, ИЭР+).

Пример 27: Синтез Соединения 18



Стадия 1: 18-1

Смесь **16-3** (590 мг, 1,47 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (560 мг, 2,21 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (108 мг, 147,60 мкмоль) и KOAc (433 мг, 4,41 ммоль) в диоксане (5 мл) нагревают в микроволновой печи при 120°C в течение 30 минут. Полученную смесь охлаждают до комнатной температуры, фильтруют и концентрируют с получением неочищенного **18-1** (650 мг, 1,45 ммоль, выход 98,61%). МС: $m/z=448$ ($M+H$).

Стадия 2: 18-2

Смесь **18-1** (650 мг, 1,45 ммоль), H₂O₂ (1 мл, чистота 30%) и уксусной кислоты (1,45 ммоль, 1 мл) в ТГФ (4 мл) перемешивают при 25°C в течение 1 часа. Полученный раствор гасят Na₂SO₃, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают с помощью КФХ (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=1/1) с получением **18-2** (460 мг, 1,36 ммоль, выход 93,76%). МС: $m/z=339$ ($M+H$).

Стадия 3: 18-3

Смесь **18-2** (200 мг, 590,99 мкмоль) и Cs₂CO₃ (963 мг, 2,96 ммоль) в MeCN (20 мл) перемешивают при 95°C в течение 1 часа. Полученную смесь фильтруют. Фильтрат

концентрируют. Остаток очищают с помощью КФХ (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=1/1-1/4) с получением **18-3** (270 мг, 513,67 мкмоль, выход 86,92%). МС: $m/z=470$ (M+H-56).

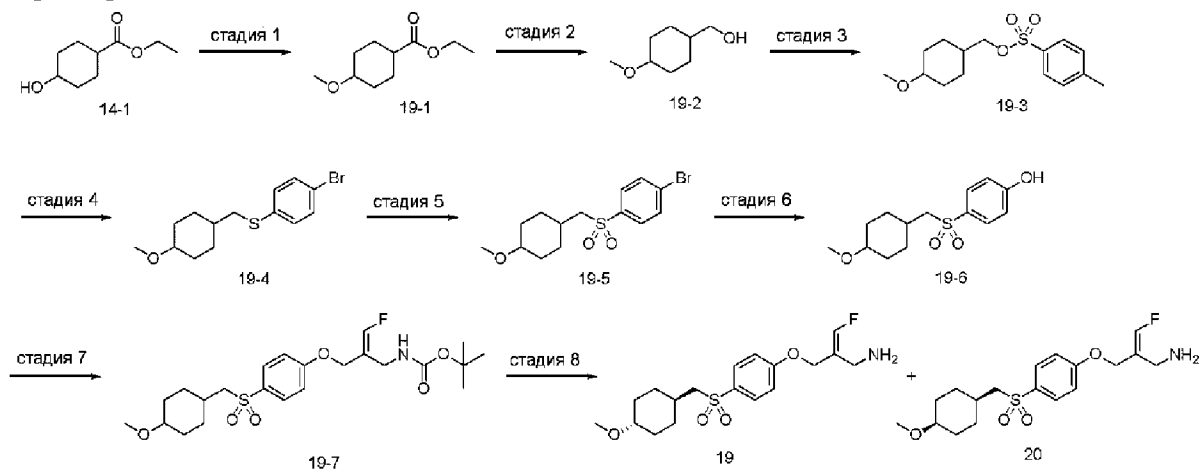
Стадия 4: **18-4**

К смеси **18-3** (270 мг, 513,67 мкмоль) и $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (1,17 г, 4,11 ммоль) в ТГФ (20 мл) по каплям добавляют бром(этил)магний (1 М в ТГФ, 5,14 мл) при 25°C. После добавления, полученную смесь перемешивают при 25°C в течение 2 часов. Полученную смесь гасят водным раствором NH_4Cl и экстрагируют ДХМ (40 мл). Отделенный органический слой промывают раствором соли, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют. Остаток очищают с помощью КФХ (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=1/1) с получением **18-4** (100 мг, 190,97 мкмоль, выход 37,18%). МС: $m/z=468$ (M+H-56).

Стадия 5: Соединение **18**

Смесь **18-4** (100 мг, 190,97 мкмоль) и HCl /диоксан (4 М, 3 мл) в диоксане (1 мл) перемешивают при 25°C в течение 1 часа. Полученную смесь концентрируют и очищают с помощью преп. ВЭЖХ (градиент: 5-95% В, А: 0,2% HCO_2H , В: MeCN, GT: 18 мин, скорость потока: 15 мл/мин) с получением **соединения 18** (20 мг, 42,59 мкмоль, выход 22,30%, соль HCO_2H). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,53 (с, 1H), 7,90-7,82 (м, 2H), 7,31 (с, 0,5H), 7,24-7,14 (м, 2H), 7,11 (с, 0,5H), 4,71 (д, $J=3,6$ Гц, 2H), 3,78 (д, $J=2,3$ Гц, 2H), 3,06 (с, 2H), 1,68 (дд, $J=10,1$, 5,7 Гц, 6H), 1,47 (дд, $J=10,0$, 5,5 Гц, 6H), 0,58-0,50 (м, 2H), 0,50-0,41 (м, 2H). МС: $m/z=424$ (M+H, ИЭР+).

Пример 28: Синтез соединения **19** и **20**



Стадия 1: **19-1**

К смеси **14-1** (10 г, 58,06 ммоль) в ДМФ (100 мл) добавляют NaN (4,64 г, 116,13 ммоль, чистота 60%), поддерживая внутреннюю температуру ниже 20°C. После добавления полученную смесь нагревают до 25°C и перемешивают в течение 30 мин, и затем добавляют йодметан (9,89 г, 69,68 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 25°C еще 5 часов, выливают в воду (500 мл) и экстрагируют этилацетатом (200 мл x 3). Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают на колонке с силикагелем, элюируя смесью петролейный эфир/этилацетат=3/1, с получением **19-1** (3 г, выход 27,74%). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 4,12 (кд, $J=7,1$, 2,0

Гц, 2Н), 3,33 (д, $J=17,1$ Гц, 3Н), 3,13-3,09 (м, 1Н), 2,25 (тт, $J=11,7$, 3,7 Гц, 1Н), 2,15-2,06 (м, 1Н), 2,06-1,96 (м, 2Н), 1,95-1,77 (м, 2Н), 1,65 (дкв, $J=14,3$, 5,1 Гц, 1Н), 1,57-1,40 (м, 2Н), 1,25 (тд, $J=7,1$, 4,7 Гц, 3Н) ч/млн.

Стадия 2: **19-2**

К смеси **19-1** (2,5 г, 13,42 ммоль) в ТГФ (25 мл) добавляют LiAlH_4 (1,53 г, 40,27 ммоль), поддерживая внутреннюю температуру ниже 0°C . После добавления полученную смесь нагревают до 25°C и перемешивают в течение 2 часов. Полученную смесь гасят ледяной водой (300 мл) и фильтруют. Фильтрат экстрагируют этилацетатом (100 мл x 3) и объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают на колонке с силикагелем, элюируя смесью петролейный эфир/этилацетат=2/1, с получением **19-2** (1,5 г, выход 77,49%). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 4,35 (дт, $J=17,4$, 5,3 Гц, 1Н), 3,22 (с, 3Н), 3,02-2,98 (м, 2Н), 2,02-1,93 (м, 2Н), 1,46-1,37 (м, 2Н), 1,25-1,13 (м, 2Н), 0,95-0,78 (м, 2Н) ч/млн.

Стадия 3: **19-3**

Смесь **19-2** (500 мг, 3,47 ммоль), 4-метилбензолсульфонилхлорида (727,10 мг, 3,81 ммоль) и ТЭА (701,68 мг, 6,93 ммоль) в ДХМ (10 мл) перемешивают при 25°C в течение 5 часов. Полученную смесь разбавляют водой (50 мл) и экстрагируют этилацетатом (20 мл x 3). Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают на колонке с силикагелем, элюируя смесью петролейный эфир/этилацетат=3/1, с получением **19-3** (760 мг, выход 70,52%). МС: $m/z=299,1$ ($\text{M}+1$, ИЭР+).

Стадия 4: **19-4**

Смесь **19-3** (750 мг, 2,51 ммоль), 4-бромбензолтиола (570,27 мг, 3,02 ммоль) и K_2CO_3 (1,04 г, 7,54 ммоль) в MeCN (15 мл) перемешивают при 100°C в течение 2 ч. После охлаждения до 25°C , полученную смесь выливают в воду (100 мл) и экстрагируют этилацетатом (30 мл x 3). Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают на колонке с силикагелем (элюирование петролейным эфиром/этилацетатом=10/1) с получением **19-4** (590 мг, выход 72,97%). МС: $m/z=316,03$ ($\text{M}+1$, ИЭР+).

Стадия 5: **19-5**

Смесь **19-4** (590 мг, 1,83 ммоль) и Оксона (2,25 г, 3,67 ммоль) в MeOH/воде (15 мл, 4/1) перемешивают при 25°C в течение 3 часов. Полученную смесь разбавляют водой (100 мл) и экстрагируют этилацетатом (30 мл x 3). Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении с получением **19-5** (610 мг, выход 92,91%), которое используют на следующей стадии без дополнительной очистки. МС: $m/z=347,02$ ($\text{M}+1$, ИЭР+).

Стадия 6: **19-6**

Смесь **19-5** (600 мг, 1,68 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (153,47 мг, 167,59 мкмоль), *t*-BuXPhos (142,33 мг, 335,19 мкмоль) и KOH (282,11 мг, 5,03 ммоль) в диоксане/воде (12 мл, 1/1) перемешивают при 100°C в течение 2 часов в атмосфере аргона. После охлаждения до 25°C ,

полученную смесь разбавляют водой (100 мл) и экстрагируют ЭА (30 мл x 3). Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают на колонке с силикагелем (элюируя смесью ДХМ/МеОН=20/1) с получением **19-6** (500 мг, выход 92,91%). МС: $m/z=285,1$ ($M+1$, ИЭР+).

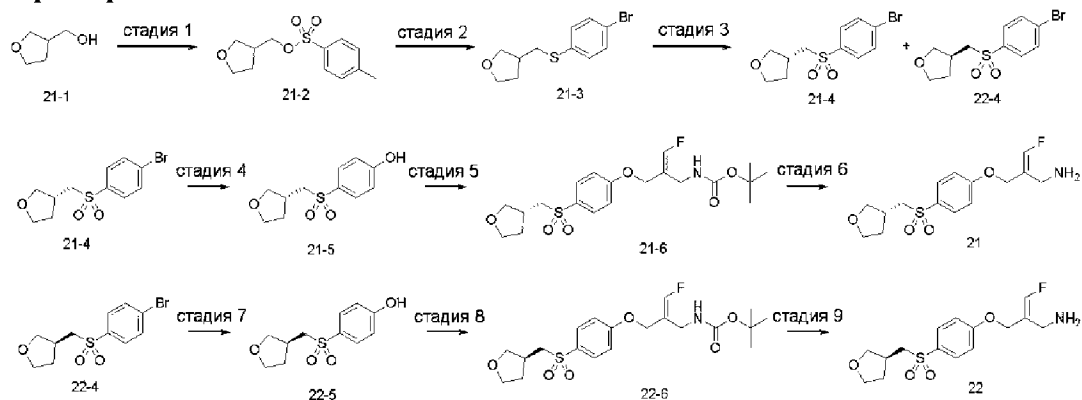
Стадия 7: 19-7

Смесь **19-6** (300 мг, 1,05 ммоль), **промежуточного соединения А** (311,15 мг, 1,16 ммоль) и K_2CO_3 (437,42 мг, 3,16 ммоль) в ДМФ (6 мл) перемешивают при 60°C в течение 2 часов под аргоном. После охлаждения до комнатной температуры, полученную смесь разбавляют водой (100 мл) и экстрагируют, элюируя этилацетатом (30 мл x 3). Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении с получением **19-7** (500 мг, выход 95,48%), которое используют на следующей стадии без дополнительной очистки. МС: $m/z=472,2$ ($M+1$, ИЭР+).

Стадия 8: Соединения 19 и 20

К смеси **19-7** (500 мг, 954,24 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляют HCl (3М в этилацетате, 6,36 мл). После перемешивания при 25°C в течение 3 часов избыток растворителя удаляют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Sunfire Prep C18, 10 мкм, 19x250 мм; А: 0,05% HCl , вода, В: ацетонитрил; градиент: 10-20% В; GT: 18 мин; скорость потока: 20 мл/мин) с получением **соединения 19** (90 мг, выход 25,14%) и **соединения 20** (100 мг, выход 27,65%). **Соединение 19**: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,54 (с, 3H), 7,90-7,75 (м, 2H), 7,23 (д, $J=9,0$ Гц, 3H), 4,81 (д, $J=3,6$ Гц, 2H), 3,59 (д, $J=2,1$ Гц, 2H), 3,37 (с, 2H), 3,18 (с, 4H), 3,16 (с, 1H), 1,93-1,87 (м, 2H), 1,86-1,77 (м, 2H), 1,73-1,61 (м, 1H), 1,13-0,95 (м, 4H) ч/млн; МС: $m/z=372,2$ ($M+1$, ИЭР+). **Соединение 20**: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,25 (с, 1H), 7,88-7,76 (м, 2H), 7,25-7,17 (м, 2H), 4,70 (д, $J=3,4$ Гц, 2H), 3,46 (д, $J=2,3$ Гц, 2H), 3,28-3,23 (м, 1H), 3,17 (д, $J=4,7$ Гц, 5H), 1,74 (дд, $J=47,4$, 7,8 Гц, 3H), 1,55-1,22 (м, 6H) ч/млн; МС: $m/z=372,2$ ($M+1$, ИЭР+).

Пример 29: Синтез соединений 21 и 22.



Стадия 1: 21-2

К смеси **21-1** (4,65 г, 45,53 ммоль) и ТЭА (7,37 г, 72,85 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляют 4-метилбензолсульфонилхлорид (10,42 г, 54,64 ммоль) при 0°C. После добавления, полученную смесь нагревают до 10°C и перемешивают в течение 18 часов. Реакционную смесь выливают в воду со льдом (100 мл) и экстрагируют ДХМ (100 мл x 3).

Объединенные органические слои промывают раствором соли (50 мл x 3) и сушат над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляют в *вакууме*. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя этилацетатом в петролейном эфире (30%), с получением **21-2** (10,0 г, 85,69%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,75 (д, *J*=8,3 Гц, 2H), 7,32 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 3,91-3,88 (м, 2H), 3,77-3,61 (м, 3H), 3,46 (дд, *J*=9,1, 5,1 Гц, 1H), 2,60-2,49 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,01-1,90 (м, 1H), 1,57-1,46 (м, 1H) ч/млн.

Стадия 2: **21-3**

К смеси **21-2** (3,1 г, 12,09 ммоль) и 4-бромбензолтиола (2,52 г, 13,30 ммоль) в MeCN (50 мл) добавляют K₂CO₃ (5,01 г, 36,28 ммоль). Полученную смесь нагревают до 100°C и перемешивают в течение 4 часов. После этого реакционную смесь охлаждают до 10°C и выливают в воду (100 мл). Водную смесь экстрагируют ДХМ (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывают раствором соли (50 мл x 3), сушат над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток очищают на колонке с силикагелем, элюируя этилацетатом в петролейном эфире (8%), с получением **21-3** (3,0 г, 90,80%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,43-7,36 (м, 2H), 7,22-7,17 (м, 2H), 3,87-3,82 (м, 2H), 3,78-3,71 (м, 1H), 3,56 (дд, *J*=8,7, 5,8 Гц, 1H), 2,99-2,86 (м, 2H), 2,51-2,39 (м, 1H), 2,09-2,01 (м, 1H), 1,74-1,63 (м, 1H) ч/млн.

Стадия 3: **21-4 и 22-4**

К смеси **21-3** (1,5 г, 5,49 ммоль) в MeOH/H₂O (35 мл, 4/1) добавляют Оксон (6,75 г, 10,98 ммоль). После перемешивания при 10°C в течение 2 часов, реакционную смесь выливают в воду (100 мл) и удаляют метанол при пониженном давлении. К остатку добавляют воду (50 мл) и водную смесь экстрагируют этилацетатом (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывают раствором соли (30 мл x 3), сушат над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляют при пониженном давлении с получением рацемической смеси (1,5 г, 89,52%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,80-7,76 (м, 2H), 7,75-7,70 (м, 2H), 3,94 (дд, *J*=8,9, 7,1 Гц, 1H), 3,85 (тд, *J*=8,4, 4,9 Гц, 1H), 3,73 (дд, *J*=16,0, 7,6 Гц, 1H), 3,50 (дд, *J*=8,9, 6,6 Гц, 1H), 3,23-3,09 (м, 2H), 2,68 (дт, *J*=14,3, 7,1 Гц, 1H), 2,18 (дтд, *J*=12,7, 7,7, 4,9 Гц, 1H), 1,68 (ддд, *J*=15,3, 12,7, 7,6 Гц, 1H) ч/млн. 300 мг рацемической смеси разделяют СЖХ (колонка: Daicel chiralpak OD Prep C18 10 мкм 25x250 мм; А: сверхкритический CO₂, В: EtOH; GT: 6 мин; скорость потока: 70 мл/мин) с получением **21-4 или 22-4** (145 мг, 48,33%) и **22-4 или 21-4** (140 мг, 46,67%).

Стадия 4/7: **21-5 или 22-5**

Показана процедура для одного изомера. К смеси **21-4 или 22-4** (145 мг, 475,12 мкмоль), Pd₂(dba)₃ (43,49 мг, 47,49 мкмоль) и t-BuXphos (40,50 мг, 95,02 мкмоль) в диоксане/H₂O (6 мл, 1/1), добавляют КОН (79,98 мг, 1,43 ммоль). Полученную смесь нагревают до 100°C и перемешивают в течение 1 часа в атмосфере аргона. После охлаждения до 10°C растворитель удаляют при пониженном давлении. К водному остатку добавляют воду (50 мл). Значение pH водной смеси доводят до 3 с помощью HCl (1 М в воде). Водную смесь экстрагируют этилацетатом (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывают раствором соли (30 мл x 3), сушат над безводным сульфатом натрия.

Растворитель удаляют в *вакууме*. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя MeOH в ДХМ (5%), с получением **21-5** или **22-5** (110 мг, 95,56%). МС: $m/z=243$ (M+1, ИЭР+).

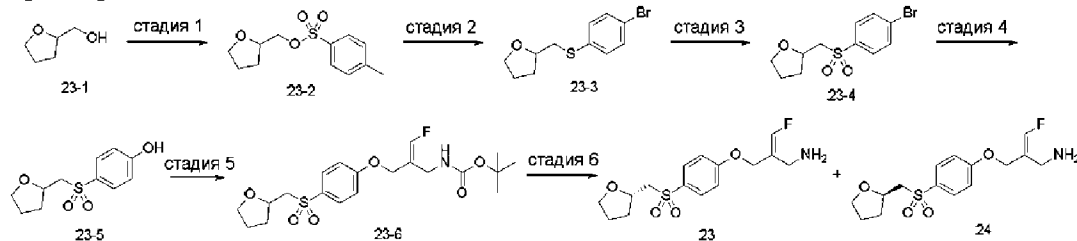
Стадия 5/8: **21-6** или **22-6**

Показана процедура для одного изомера. К смеси **21-5** или **22-5** (55 мг, 227,0 мкмоль) и **промежуточного соединения А** (60,86 мг, 227,0 мкмоль) в MeCN (5 мл) добавляют Cs₂CO₃ (147,91 мг, 454,0 мкмоль). Полученную смесь нагревают до 80°C и перемешивают в течение 15 часов. После охлаждения до 10°C, реакционную смесь выливают в воду (50 мл) и экстрагируют ДХМ (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывают раствором соли (30 мл x 3), сушат над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляют при пониженном давлении с получением **21-6** или **22-6** (80 мг, 82,05%), которые используют на следующей стадии без дополнительной очистки. МС: $m/z=448$ (M+18, ИЭР+).

Стадия 6/9: **Соединение 21** или **22**

Показана процедура для одного изомера. К смеси **21-6** или **22-6** (80 мг, 186,26 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляют HCl (2 мл, 3М в этилацетате). Полученную смесь перемешивают при 10°C в течение 1 часа. После этого растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток очищают препаративной ВЭЖХ (колонка: Sunfire Prep C18, 10 мкм, 19x250 мм; А: 0,05% HCl, вода, В: ацетонитрил; градиент: 15-33% В; GT: 18 мин; скорость потока: 20 мл/мин) с получением **соединения 21** или **22** (30 мг, 44,02%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,43 (с, 3H), 7,85 (д, *J*=8,9 Гц, 2H), 7,47-7,20 (м, 3H), 4,78 (д, *J*=2,9 Гц, 2H), 3,74 (дд, *J*=8,5, 7,4 Гц, 1H), 3,67 (тд, *J*=8,3, 5,0 Гц, 1H), 3,63-3,53 (м, 3H), 3,39 (тт, *J*=7,5, 5,7 Гц, 2H), 3,33-3,27 (м, 1H), 2,36 (дт, *J*=14,5, 7,4 Гц, 1H), 1,96 (дтд, *J*=12,4, 7,6, 4,9 Гц, 1H), 1,56-1,50 (м, 1H) ч/млн. МС: $m/z=330$ (M+1, ИЭР+). Другой изомер, **соединение 22** или **21** (35 мг), получают аналогичным путем. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,32 (с, 3H), 7,88-7,82 (м, 2H), 7,46-7,20 (м, 3H), 4,76 (д, *J*=3,2 Гц, 2H), 3,75 (дд, *J*=8,5, 7,4 Гц, 1H), 3,67 (тд, *J*=8,2, 4,9 Гц, 1H), 3,63-3,53 (м, 3H), 3,47-3,35 (м, 2H), 3,34-3,27 (м, 2H), 2,36 (дт, *J*=14,5, 7,4 Гц, 1H), 1,97-1,92 (м, 1H), 1,61-1,51 (м, 1H) ч/млн. МС: $m/z=330$ (M+1, ЭС+)

Пример 30: Синтез соединений **23** и **24**.



Стадия 1: **23-2**

К смеси **23-1** (10 г, 97,91 ммоль) в ДХМ (80 мл) добавляют ТЭА (24,77 г, 244,78 ммоль) и 4-метилбензолсульфонилхлорид (17,26 г, 244,78 ммоль). После перемешивания при 25°C в течение 6 часов полученную смесь концентрируют. К остатку добавляют воду (500 мл) и водную смесь экстрагируют этилацетатом (500 мл x 2). Объединенные органические слои промывают водой (500 мл), раствором соли (500 мл), сушат над Na₂SO₄.

Растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток очищают на колонке с силикагелем, элюируя петролейным эфиром/этилацетатом (4/1), с получением **23-2** (10 г, выход 39,85%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,72 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,25 (т, $J=15,6$ Гц, 2H), 4,06-3,83 (м, 3H), 3,68-3,63 (м, 2H), 2,37 (с, 3H), 1,99-1,71 (м, 3H), 1,70-1,46 (м, 1H) ч/млн.

Стадия 2: 23-3

Смесь **23-2** (2,56 г, 9,99 ммоль), 4-бромбензолтиол (2,27 г, 11,99 ммоль) и K_2CO_3 (2,07 г, 14,98 ммоль) в ДМФ (40 мл) перемешивают при 100°C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры, полученную смесь выливают в воду (200 мл) и экстрагируют этилацетатом (200 мл x 2). Объединенные органические слои промывают водой (200 мл), раствором соли (100 мл), сушат над Na_2SO_4 . Растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток очищают на колонке с силикагелем, элюируя петролейным эфиром/этилацетатом (10/1), с получением **23-3** (1,5 г, выход 54,98%). МС: $m/z=273$ ($\text{M}+1$, ИЭР+).

Стадия 3: 23-4

К смеси **23-3** (1 г, 3,66 ммоль) в MeOH и H_2O (35 мл, 4:1) добавляют Оксон (4,50 г, 7,32 ммоль). После перемешивания при 10°C в течение 2 часов полученную смесь выливают в воду (100 мл) и удаляют метанол при пониженном давлении. К остатку добавляют воду (50 мл) и водную смесь экстрагируют этилацетатом (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывают раствором соли (30 мл x 3), сушат над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляют при пониженном давлении с получением **23-4** (1,1 г, 98,47%), который используют на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,82-7,77 (м, 2H), 7,72-7,67 (м, 2H), 4,26 (м, $J=6,9$, 5,4 Гц, 1H), 3,79-3,72 (м, 1H), 3,71-3,63 (м, 1H), 3,39 (дд, $J=14,3$, 6,9 Гц, 1H), 3,22 (дд, $J=14,3$, 5,3 Гц, 1H), 2,20-2,09 (м, 1H), 1,92-1,84 (м, 2H), 1,70-1,59 (м, 1H) ч/млн.

Стадия 4: 23-5

К суспензии **23-4** (1,1 г, 3,60 ммоль), $t\text{-BuXPhos}$ (306,11 мг, 720,87 мкмоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (330,06 мг, 360,43 мкмоль) в диоксане/ H_2O (20 мл, 1/1) добавляют KOH (202,24 мг, 3,60 ммоль). Полученную смесь нагревают до 100°C и перемешивают в течение 1 часа в атмосфере аргона. После охлаждения до 10°C растворитель удаляют при пониженном давлении. К остатку добавляют воду (50 мл). Значение pH полученной смеси доводят до 3 с помощью HCl (1 М в воде). Водную смесь экстрагируют ДХМ (70 мл x 3). Объединенные органические слои промывают раствором соли (30 мл x 3), сушат над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя MeOH в ДХМ (5%), с получением **23-5** (800 мг, 91,61%). МС: $m/z=243$ ($\text{M}+1$, ИЭР+).

Стадия 5: 23-6

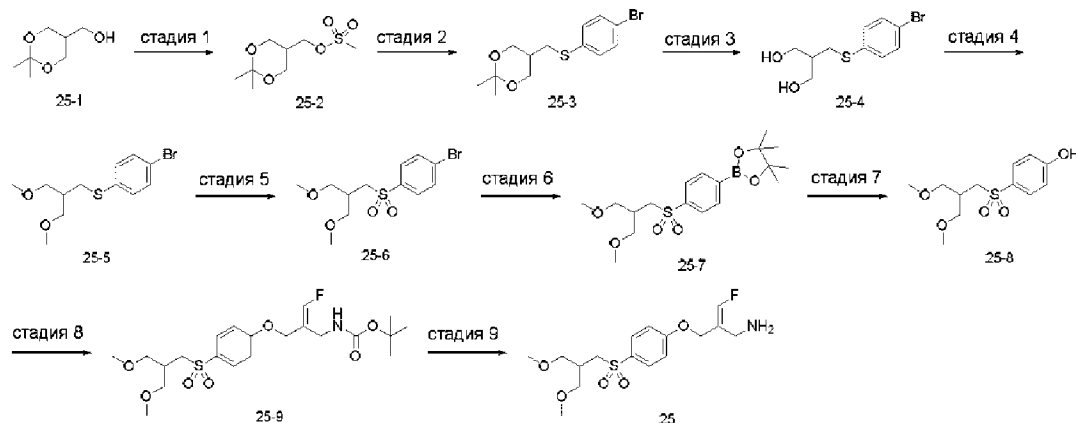
К смеси **23-5** (215 мг, 887,36 мкмоль), промежуточного соединения **A** (261,71 мг, 976,10 мкмоль) в MeCN (5 мл) добавляют Cs_2CO_3 (722,80 мг, 2,22 ммоль). Полученную смесь нагревают до 80°C и перемешивают в течение 15 часов. После охлаждения до 10°C полученную смесь выливают в воду (30 мл) и экстрагируют ДХМ (30 мл x 3).

Объединенные органические слои промывают раствором соли (30 мл х 3), сушат над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток очищают на колонке с силикагелем, элюируя этилацетатом в петролейном эфире (10%), с получением **23-6** (300 мг, 78,71%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,88-7,80 (м, 2H), 7,04-6,98 (м, 2H), 6,88-6,64 (м, 1H), 4,75 (с, 1H), 4,51 (д, $J=3,2$ Гц, 2H), 4,22 (п, $J=6,4$ Гц, 1H), 3,98 (т, $J=10,5$ Гц, 2H), 3,81-3,73 (м, 1H), 3,72-3,65 (м, 1H), 3,38 (дд, $J=14,2, 6,3$ Гц, 1H), 3,18 (дд, $J=14,2, 5,9$ Гц, 1H), 2,12 (м, 1H), 1,93-1,83 (м, 2H), 1,65-1,60 (м, 2H), 1,40 (с, 9H) ч/млн

Стадия 6: Соединение 23 и 24

К смеси **23-6** (300 мг, 698,48 мкмоль) в ДХМ (3 мл) добавляют HCl (3 мл, 3 М в этилацетате). После перемешивания при 10°C в течение 4 часов растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток очищают препаративной ВЭЖХ (колонка: Sunfire Prep C18, 10 мкм, 19x250 мм; А: 0,05% HCl, вода, В: ацетонитрил; градиент: 10-35% В; GT: 18 мин; скорость потока: 20 мл/мин) и СЖХ (колонка: Daicel chiralpak OD Prep C18 10 мкм 25x250 мм; А: сверхкритический CO_2 , В: EtOH; GT: 14 мин; скорость потока: 70 мл/мин) с получением *соединения 23 или 24* (41 мг, 16,04%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,09 (ш, 3H), 7,84 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,36 (д, $J=81,8$ Гц, 1H), 7,20 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 4,71 (с, 2H), 4,04 (п, $J=6,5$ Гц, 1H), 3,60 (дд, $J=14,3, 7,7$ Гц, 3H), 3,55-3,43 (м, 3H), 1,94 (тд, $J=12,2, 7,5$ Гц, 1H), 1,84-1,69 (м, 2H), 1,55-1,51 (м, 1H) ч/млн. МС: $m/z=330$ ($M+1$, ИЭР+). **Соединение 24** или **23** (46 мг, 18,00%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,29 (с, 3H), 7,83 (д, $J=5,8$ Гц, 2H), 7,35 (д, $J=81,8$ Гц, 1H), 7,21 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 4,75 (д, $J=3,1$ Гц, 2H), 4,04 (р, $J=6,5$ Гц, 1H), 3,60 (кв, $J=7,5$ Гц, 3H), 3,55-3,50 (м, 1H), 3,47 (дд, $J=6,0, 4,2$ Гц, 2H), 2,01-1,89 (м, 1H), 1,84-1,67 (м, 2H), 1,55-1,50 (м, 1H) ч/млн. МС: $m/z=330$ ($M+1$, ИЭР+).

Пример 31: Синтез Соединения 25



Стадия 1: 25-2

К смеси **25-1** (1,0 г, 6,84 ммоль), Et_3N (1,38 г, 13,68 ммоль) в ДХМ (45 мл) добавляют метансульфонилхлорид (861,97 мг, 7,52 ммоль, 582,41 мкл) при 25°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 25°C. Затем раствор фильтруют и концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире, от 0 до 50% об./об.) с получением **25-2** (1,1 г, 4,90 ммоль, выход 71,70%).

Стадия 2: 25-3

К смеси 4-бромбензотиола (400 мг, 2,12 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавляют NaN (110,0 мг, 2,75 ммоль, чистота 60%) при 25°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 0,5 часа при 25°C. Затем добавляют **25-2** (521,92 мг, 2,33 ммоль). Реакционный раствор перемешивают еще 18 часов при 25°C. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире, от 0 до 40%), с получением **25-3** (410 мг, 1,29 ммоль, выход 61,09%).

Стадия 3: 25-4

К смеси **25-3** (200 мг, 630,44 мкмоль) в MeOH (15 мл) добавляют HCl/диоксан (4 М, 4 мл) при 25°C, и реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 2 часов. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе с получением **25-4** (180 мг, неочищенное).

Стадия 4: 25-5

К смеси **25-4** (180 мг, 649,40 мкмоль) в ДМФ (10 мл) добавляют NaN (64,93 мг, 1,62 ммоль, чистота 60%) при 25°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 0,5 часа при 25°C. Затем добавляют йодметан (276,53 мг, 1,95 ммоль, 121,28 мкл). Реакционный раствор перемешивают еще в течение 18 часов при 25°C. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире, от 0 до 50%) с получением соединения **25-5** (180 мг, 589,72 мкмоль, выход 90,81%).

Стадия 5: 25-6

К смеси **25-5** (180 мг, 589,72 мкмоль) в ДХМ (20 мл) добавляют м-ХПБК (119,73 мг, 589,72 мкмоль, чистота 85%) при 25°C. Смесь перемешивают в течение 1 часа при 25°C. Затем раствор промывают насыщенным водным раствором Na₂SO₃ (10 мл), насыщенным водным раствором NaHCO₃ (20 мл x 2) и раствором соли (15 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют на роторном испарителе с получением **25-6** (210 мг, неочищенное).

Стадия 6: 25-7

К смеси **25-6** (210 мг, 622,72 мкмоль) 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (189,76 мг, 747,27 мкмоль) и KOAc (183,35 мг, 1,87 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляют Pd(dppf)Cl₂ (45,56 мг, 62,27 мкмоль) при 25°C. Реакционный раствор нагревают до 120°C в течение 0,667 ч в микроволновой печи. Смесь фильтруют и фильтрат выпаривают с получением **соединения 25-7** (300 мг, неочищенное).

Стадия 7: 25-8

К смеси **25-7** (300 мг, 780,65 мкмоль), уксусной кислоты (0,4 мл) в ТГФ (15 мл) добавляют H₂O₂ (0,3 мл, чистота 30%) при 25°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 25°C. Затем к раствору добавляют Na₂SO₃ (0,5 г), фильтруют и концентрируют на роторном испарителе с получением **25-8** (250 мг, неочищенное). МС: m/z=273 (M-1).

Стадия 8: 25-9

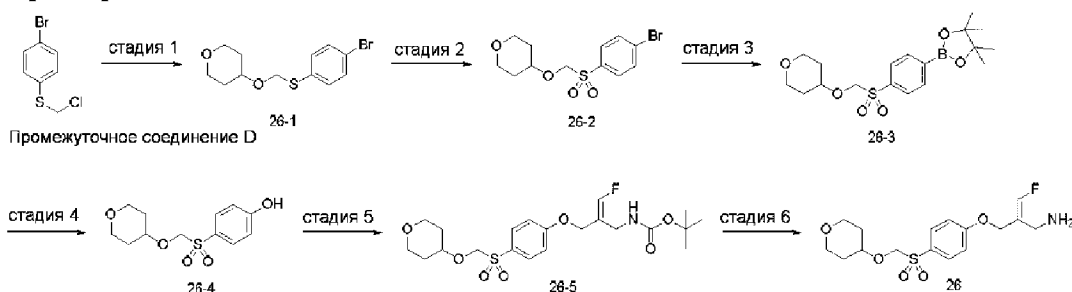
К смеси **25-8** (250 мг, 911,30 мкмоль) **промежуточного соединения А** (160 мг, 596,74 мкмоль) в MeCN (30 мл) добавляют Cs₂CO₃ (890,76 мг, 2,73 ммоль) при 25°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 90°C. Затем смесь фильтруют и

фильтрат концентрируют на роторном испарителе с получением **25-9** (230 мг, неочищенное). Неочищенный продукт используют на следующей стадии без дополнительной очистки. МС: $m/z=462$ ($M+1$).

Стадия 9: Соединение 25

К смеси **25-9** (230 мг, 498,33 мкмоль) в ДХМ (15 мл) добавляют HCl/диоксан (4 М, 4 мл) при 25°C, и реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 1 часа. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge@ Prep C18 5 мкм 19x150 мм; А: 0,1% HCO₂H вода, В: ацетонитрил; градиент: 5-30% В; GT: 15 мин; поток скорость: 15 мл/мин) с получением **соединения 25** (67 мг, 164,44 мкмоль, выход 33,0%, соль HCO₂H). МС: $m/z=362$ ($M+1$). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 7,90 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,29-7,21 (м, 2H), 7,28 (д, $J=81,0$ Гц, 1H), 4,74 (дд, $J=3,6, 1,1$ Гц, 2H), 3,92-3,81 (м, 2H), 3,47-3,37 (м, 4H), 3,26 (с, 6H), 3,25 (с, 2H), 2,34-2,31 (м, 1H).

Пример 32: Синтез Соединения 26



Стадия 1: 26-1

К смеси тетрагидропиран-4-ола (322,46 мг, 3,16 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляют NaH (126,28 мг, 3,16 ммоль, чистота 60%) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 0,5 часа при 20°C. Затем добавляют **промежуточное соединение D** (500 мг, 2,10 ммоль). Реакционный раствор перемешивают еще в течение 18 часов при 20°C. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире, от 0 до 10%) с получением **26-1** (300 мг, 989,40 мкмоль, выход 47,01%).

Стадия 2: 26-2

К смеси **26-1** (300 мг, 989,40 мкмоль) в ДХМ (20 мл) добавляют м-ХПБК (602,60 мг, 2,97 ммоль, чистота 85%) при 20°C. Смесь перемешивают в течение 1 часа при 20°C. Затем раствор промывают насыщенным водным раствором Na₂SO₃ (10 мл), насыщенным водным раствором NaHCO₃ (20 мл x 2) и раствором соли (15 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют на роторном испарителе с получением **26-2** (350 мг, неочищенное).

Стадия 3: 26-3

К смеси **26-2** (350 мг, 1,04 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (318,17 мг, 1,25 ммоль) и KOAc (188,10 мг, 3,13 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляют Pd(dppf)Cl₂ (76,40 мг, 104,41 мкмоль) при 20°C. Реакционный раствор нагревают при 120°C в течение 0,667 ч в микроволновой печи. Смесь

фильтруют и фильтрат концентрируют. Остаточный материал растворяют в ДХМ (15 мл), промывают H_2O (15 мл) и раствором соли (15 мл) и концентрируют на роторном испарителе, с получением **26-3** (420 мг, неочищенное).

Стадия 4: **26-4**

К смеси **26-3** (420 мг, 1,10 ммоль), уксусной кислоты (0,3 мл) в ТГФ (10 мл) добавляют перекись водорода (0,5 мл, чистота 30%) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 20°C. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе с получением **26-4** (300 мг, неочищенное). МС: $m/z=271$ (M-1).

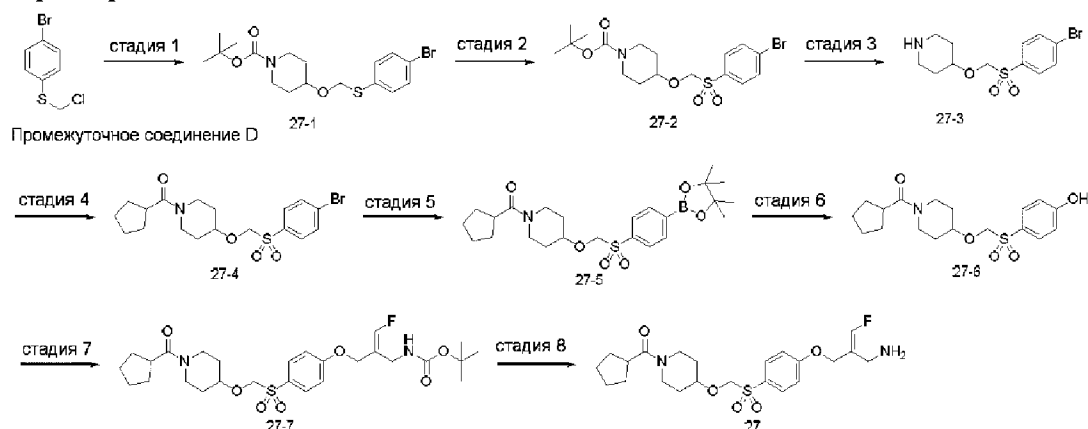
Стадия 5: **26-5**

К смеси **26-4** (300 мг, 1,10 ммоль), **промежуточного соединения А** (100 мг, 372,96 мкмоль) в MeCN (30 мл) добавляют Cs_2CO_3 (364,56 мг, 1,12 ммоль) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 90°C. Затем смесь фильтруют и фильтрат концентрируют на роторном испарителе до получения **26-5** (200 мг, неочищенное). МС: $m/z=460$ (M+1).

Стадия 6: **Соединение 26**

К смеси **26-5** (200 мг, 435,23 мкмоль) в ДХМ (15 мл) добавляют HCl/диоксан (4 М, 3 мл) при 20°C, и реакционную смесь перемешивают при 20°C в течение 1 часа. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge@ Prep C18 5 мкм 19x150 мм; А: 0,1% HCO_2H вода, В: ацетонитрил; градиент: 10-40% В; GT: 15 мин; скорость потока: 15 мл/мин) с получением **соединения 26** (13 мг, 36,17 мкмоль, выход 8,31%). МС: $m/z=360$ (M+1). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,89-7,81 (м, 2H), 7,23-7,17 (м, 2H), 6,98 (д, $J=82,9$ Гц, 1H), 4,69 (с, 2H), 3,88 (м, 1H), 3,80 (м, 2H), 3,52 (д, $J=2,4$ Гц, 2H), 3,40 (м, 2H), 1,91-1,84 (м, 2H), 1,49 (м, 2H). МС: $m/z=360,13$ (M+1).

Пример 33: Синтез Соединения 27



Стадия 1: **27-1**

К смеси трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (651,74 мг, 3,24 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавляют NaN (194,28 мг, 4,86 ммоль, чистота 60%) при 25°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 0,5 часа при 25°C. Затем добавляют **промежуточное соединение D** (1,0 г, 4,21 ммоль). Реакционный раствор перемешивают еще 18 часов при 25°C. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт

очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире, от 0 до 10%) с получением **27-1** (800 мг, 1,99 ммоль, выход 61,40%). МС: $m/z=402$ ($M+1$).

Стадия 2: 27-2

К смеси **27-1** (200 мг, 497,09 мкмоль) в ДХМ (20 мл) добавляют м-ХПБК (403,68 мг, 1,99 ммоль, чистота 85%) при 25°C. Смесь перемешивают в течение 1 часа при 25°C. Затем раствор промывают насыщенным водным раствором Na_2SO_3 (10 мл), насыщенным водным раствором NaHCO_3 (20 мл x 2) и раствором соли (15 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют на роторном испарителе с получением **27-2** (250 мг, неочищенное). МС: $m/z=434$ ($M+1$).

Стадия 3: 27-3

К смеси **27-2** (250 мг, 575,58 мкмоль) в ДХМ (20 мл) добавляют HCl /диоксан (4 М, 2 мл) при 25°C, и реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 1 часа. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе с получением **27-3** (220 мг, неочищенная соль HCl). Неочищенный продукт используют на следующей стадии без дополнительной очистки. МС: $m/z=334$ ($M+1$).

Стадия 4: 27-4

К смеси **27-3** (220 мг, 593,49 мкмоль), Et_3N (180,16 мг, 1,78 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляют цикlopentanкарбонилхлорид (86,56 мг, 652,84 мкмоль) при 25°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 25°C. Затем раствор фильтруют и концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире, от 0 до 60% об./об.) с получением **27-4** (180 мг, 418,26 мкмоль, выход 70,47%). МС: $m/z=430$ ($M+1$).

Стадия 5: 27-5

К смеси **27-4** (180 мг, 418,26 мкмоль) 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (127,45 мг, 501,91 мкмоль) и KOAc (123,15 мг, 1,25 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляют $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (30,60 мг, 41,83 мкмоль) при 25°C. Реакционный раствор нагревают до 120°C в течение 0,667 ч в микроволновой печи. Смесь фильтруют и фильтрат выпаривают с получением **27-5** (220 мг, неочищенное). МС: $m/z=478$ ($M+1$).

Стадия 6: 27-6

К смеси **27-5** (220 мг, 460,81 мкмоль), уксусной кислоты (0,5 мл) в ТГФ (10 мл) добавляют H_2O_2 (0,2 мл, чистота 30%) при 25°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 25°C. Затем к раствору добавляют Na_2SO_3 (0,5 г), фильтруют и концентрируют на роторном испарителе с получением **27-6** (230 мг, неочищенное). МС: $m/z=368$ ($M+1$).

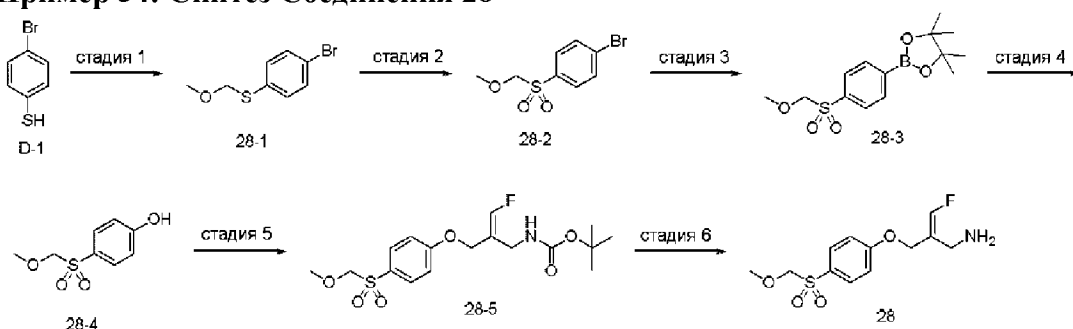
Стадия 7: 27-7

К смеси **27-6** (230 мг), **промежуточного соединения А** (120 мг, 447,56 мкмоль) в MeCN (20 мл) добавляют Cs_2CO_3 (611,81 мг, 1,88 ммоль) при 25°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 90°C. Затем смесь фильтруют, и фильтрат концентрируют на роторном испарителе с получением **27-7** (250 мг, неочищенное). МС: $m/z=555$ ($M+1$).

Стадия 8: Соединение 27

К смеси **27-7** (250 мг, 450,72 мкмоль) в ДХМ (15 мл) добавляют HCl/диоксан (4 М, 3 мл) при 25°C, и реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 1 часа. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ (колонок: XBridge® Prep C18 5 мкм 19x150 мм; А: 0,1% HCO₂H вода, GT: 15 мин; скорость потока: 15 мл/мин) с получением **соединения 27** (85 мг, 169,80 мкмоль, выход 37,67%, соль HCO₂H). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,91 (д, *J*=8,9 Гц, 2H), 7,29-7,22 (м, 2H), 7,27 (д, *J*=81,0 Гц, 1H), 4,75 (с, 4H), 4,00-3,95 (м, 1H), 3,85 (д, *J*=2,3 Гц, 2H), 3,78-3,64 (м, 3H), 3,40-3,32 (м, 2H), 3,10-2,98 (м, 1H), 2,00-1,40 (м, 12ч). МС: m/z=455,74 (M+1, ИЭР+).

Пример 34: Синтез Соединения 28



Стадия 1: 28-1

Смесь **D-1** (1 г, 5,29 ммоль) и хлор(метокси)метана (511,0 мг, 6,35 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляют K₂CO₃ (2,19 г, 15,87 ммоль) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 40°C. Затем раствор фильтруют и концентрируют с получением **28-1** (1 г, 4,29 ммоль, выход 81,10%), который используют на следующей стадии без очистки.

Стадия 2: 28-2

Смесь **28-1** (1 г, 4,29 ммоль) и м-ХПБК (2,37 г, 12,87 ммоль, чистота 85%) в ДХМ (50 мл) перемешивают при 20°C в течение 1 часа. К смеси добавляют Na₂SO₃ (6 г) и перемешивают в течение 20 мин. Затем раствор фильтруют, концентрируют и очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=5/1-1/1, об./об.) с получением **28-2** (800 мг, 3,02 ммоль, выход 70,34%). МС: m/z=265 (M+1).

Стадия 3: 28-3

К смеси **28-2** (800 мг, 3,02 ммоль) 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (919,50 мг, 3,62 ммоль) и циклопентил(дифенил)фосфана; дихлорпалладия; железа (220,79 мг, 301,75 мкмоль) в диоксане (10 мл) добавляют KOAc (888,42 мг, 9,05 ммоль) при 20°C в атмосфере азота. Реакционный раствор перемешивают в течение 4 часов при 100°C. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт растворяют в этилацетате (60 мл), промывают H₂O (100 мл x 3), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют, с получением **28-3** (300 мг, 960,96 мкмоль, выход 31,85%). МС: m/z=312 (M+1).

Стадия 4: 28-4

К смеси **28-3** (300 мг, 960,96 мкмоль) в MeCN (4 мл) и уксусной кислоты (1 мл)

добавляют H_2O_2 (0,5 мл, чистота 30%). Смесь перемешивают при 25°C в течение 1 часа. К смеси добавляют Na_2SO_3 (0,5 г) и перемешивают в течение 20 мин. Смесь фильтруют и концентрируют с получением **28-4** (300 мг, неочищенное). МС: $m/z=202$ ($M+1$, ЭСИ+).

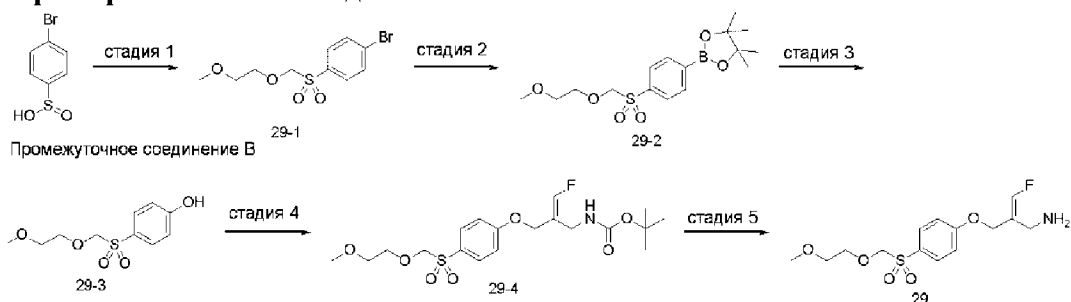
Стадия 5: **28-5**

К смеси **28-4** (300 мг, 1,48 ммоль) и **промежуточного соединения А** (150 мг, 559,45 мкмоль) в MeCN (10 мл) добавляют Cs_2CO_3 (483,35 мг, 1,48 ммоль) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 80°C. Затем раствор фильтруют и концентрируют, с получением **28-5** (400 мг, неочищенное). МС: $m/z=389$ ($M+1$, ИЭР+).

Стадия 6: **Соединение 28**

Смесь **28-5** (200 мг, 513,56 мкмоль) в HCl/диоксане (4 М, 4 мл) перемешивают при 25°C в течение 1 часа. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ (колодка: XBridge@ Prep C18 5 мкм 19x150 мм; А: 0,1% HCO_2H вода, В: ацетонитрил; градиент: 2-30% В; GT: 15 мин, поток скорость: 15 мл/мин) с получением **соединения 28** (80 мг, 238,56 мкмоль, выход 46,45%, соль HCO_2H). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,96 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,25 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,23 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 4,72 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 4,72 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), дд, $J=3,6$, 1,0 Гц, 2H), 4,58 (с, 2H), 3,82 (д, $J=2,3$ Гц, 2H), 3,57 (с, 3H) ч/млн; МС: $m/z=420,93$ ($M+1$, ИЭР+).

Пример 35: Синтез Соединения 29



Стадия 1: **29-1**

Смесь **промежуточного соединения В** (600 мг, 2,47 ммоль) и 1-(хлорметокси)-2-метоксиэтана (369,0 мг, 2,96 ммоль) в ДМФ (10 мл) перемешивают при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 8 часов при 100°C. Затем добавляют этилацетат (100 мл) и H_2O (100 мл), органическую фазу промывают раствором соли (50 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют с получением остатка, который очищают колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/петroleumный эфир=1/10-1/1) с получением **29-1** (230 мг, 743,91 мкмоль, выход 30,14%).

Стадия 2: **29-2**

Смесь **29-1** (200 мг, 646,88 мкмоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (197,12 мг, 776,26 мкмоль) в диоксане (13 мл) добавляют KOAc (194,37 мг, 1,94 ммоль) при 20°C в атмосфере азота. Реакционный раствор перемешивают в течение 4 часов при 100°C. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе и очищают колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/петroleumный эфир=1/10-1/1) с получением **29-2** (150 мг, 421,06 мкмоль, выход

65,09%). МС: $m/z=309$ ($M+1$).

Стадия 3: **29-3**

Смесь **29-2** (120 мг, 336,85 мкмоль) в ТГФ (1 мл) и уксусной кислоте (0,25 мл) добавляют H_2O_2 (0,5 мл, чистота 30%). Смесь перемешивают при 20°C в течение 1 часа. К смеси добавляют Na_2SO_3 (0,2 г) и перемешивают в течение 20 мин. Смесь фильтруют и концентрируют, с получением **29-3** (350 мг, неочищенное). МС: $m/z=246$ ($M+1$).

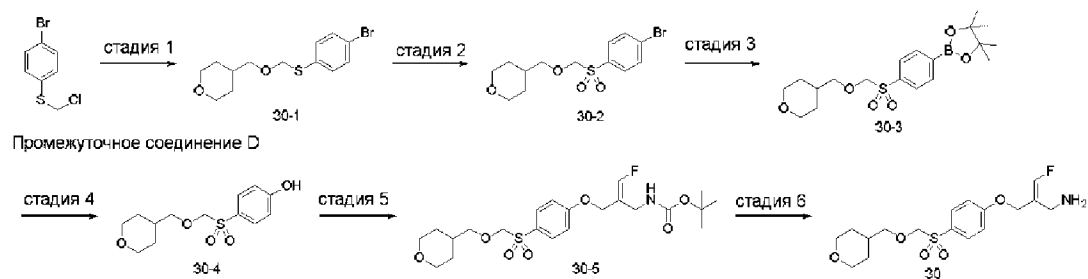
Стадия 4: **29-4**

К смеси **29-3** (350 мг, 1,42 ммоль) и **промежуточного соединения А** (114,31 мг, 426,34 мкмоль) в MeCN (50 мл) добавляют Cs_2CO_3 (1,39 г, 4,26 ммоль) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 80°C. Затем раствор фильтруют и концентрируют, с получением **29-4** (230 мг, неочищенное). МС: $m/z=433$ ($M+1$).

Стадия 5: **Соединение 29**

Смесь **29-4** (200 мг, 461,37 мкмоль) в HCl/диоксане (4 М, 5 мл) перемешивают при 20°C в течение 1 часа. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge@Prep C18 5 мкм 19x150 мм; А: 0,1% HCO_2H вода, В: ацетонитрил; градиент: 5-30% В; GT: 15 мин, поток скорость: 15 мл/мин) с получением **соединения 29** (42 мг, 125,98 мкмоль, выход 27,31%). 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,89 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,25 (д, $J=80,0$ Гц, 1H), 7,22 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 4,72 (д, $J=3,6$ Гц, 2H), 4,68 (с, 2H), 3,92 (т, $J=4,4$ Гц, 2H), 3,82 (д, $J=2,4$ Гц, 2H), 3,49 (т, $J=4,4$ Гц, 2H), 3,31 (с, 3H) ч/млн; МС: $m/z=334,6$ ($M+1$, ИЭР+).

Пример 36: Синтез Соединения 30



Стадия 1: **30-1**

К смеси тетрагидропиран-4-илметанола (586,79 мг, 5,05 ммоль) в ДМФ (15 мл) добавляют NaN (218,89 мг, 5,47 ммоль, чистота 60%) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 0,5 часа при 20°C. Затем добавляют **промежуточное соединение D** (1,0 г, 4,21 ммоль). Реакционный раствор перемешивают еще 18 часов при 20°C. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире, от 0 до 10%), с получением **30-1** (1,1 г, 3,47 ммоль, выход 82,37%).

Стадия 2: **30-2**

К смеси **30-1** (600 мг, 1,89 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляют м-ХПБК (1,15 г, 5,67 ммоль, чистота 85%) при 20°C. Смесь перемешивают в течение 1 часа при 20°C. Затем раствор промывают насыщенным водным раствором Na_2SO_3 (10 мл), насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (20 мл x 2) и раствором соли (15 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют

на роторном испарителе с получением **30-2** (660 мг, неочищенное).

Стадия 3: **30-3**

К смеси **30-2** (660 мг, 1,89 ммоль) 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (575,87 мг, 2,27 ммоль) и КОАс (556,41 мг, 5,67 ммоль, 354,40 мкл) в диоксане (10 мл) добавляют Pd(dppf)Cl₂ (69,14 мг, 94,49 мкмоль) при 20°C. Реакционный раствор нагревают при 120°C в течение 0,667 ч в микроволновой печи. Смесь фильтруют и концентрируют, с получением **30-3** (760 мг, неочищенное).

Стадия 4: **30-4**

К смеси **30-3** (760 мг, 1,92 ммоль), уксусной кислоты (0,5 мл) в ТГФ (10 мл) добавляют перекись водорода (0,5 мл, чистота 30%) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 0,5 часа при 20°C. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе с получением **30-4** (600 мг, неочищенное). МС: m/z=285 (M-1).

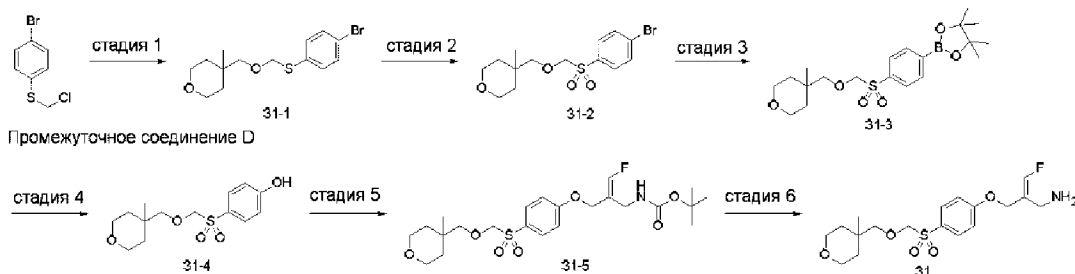
Стадия 5: **30-5**

К смеси **30-4** (600 мг, 2,10 ммоль), **промежуточного соединения А** (250 мг, 932,41 мкмоль) в ацетонитриле (30 мл) добавляют Cs₂CO₃ (682,72 мг, 2,10 ммоль) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 90°C. Затем смесь фильтруют, и фильтрат концентрируют на роторном испарителе с получением **30-5** (620 мг, неочищенное). МС: m/z=474 (M+1).

Стадия 6: **Соединение 30**

К смеси **30-5** (620 мг, 1,31 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляют HCl/диоксан (4 М, 4,00 мл) при 20°C и реакционную смесь перемешивают при 20°C в течение 1 часа. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ВЭЖХ (колонок: XBridge® Prep C18 5 мкм 19x150 мм; А: 0,1% HCO₂Н вода, В: ацетонитрил; градиент: 5-30% В; GT: 15 мин; поток скорость: 15 мл/мин) с получением **соединения 30** (56 мг, 133,50 мкмоль, выход 10,20%, соль HCO₂Н). ¹Н ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,51 (с, 1Н), 7,89 (д, J=8,9 Гц, 2Н), 7,27-7,23 (м, 2Н), 7,27 (д, J=81,0 Гц, 1Н), 4,75 (дд, J=3,6, 1,1 Гц, 2Н), 4,67 (с, 2Н), 3,92-3,87 (м, 2Н), 3,84 (д, J=2,2 Гц, 2Н), 3,65 (д, J=6,3 Гц, 2Н), 3,39-3,31 (м, 3Н), 1,81-1,78 (м, 1Н), 1,61-1,51 (м, 3Н), 1,28 (дтд, J=13,5, 11,8, 4,6 Гц, 3Н). МС: m/z=374,6 (M+1, ИЭР+).

Пример 37: Синтез Соединения 31



Стадия 1: **31-1**

К смеси (4-метилтетрагидропиран-4-ил)метанола (822,06 мг, 6,31 ммоль) в ДМФ (15 мл) добавляют NaN (269,40 мг, 6,74 ммоль, чистота 60%) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 0,5 часа при 20°C. Затем добавляют **промежуточное соединение**

D (1,0 г, 4,21 ммоль). Реакционный раствор перемешивают еще 18 часов при 20°C. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире, от 0 до 10%), с получением соединения **31-1** (410 мг, 1,24 ммоль, выход 29,40%).

Стадия 2: 31-2

К смеси **31-1** (410 мг, 1,24 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляют м-ХПБК (1,01 г, 4,95 ммоль, чистота 85%) при 20°C. Смесь перемешивают в течение 1 часа при 20°C. Затем раствор промывают насыщенным водным раствором Na₂SO₃ (10 мл), насыщенным водным раствором NaHCO₃ (20 мл x 2) и раствором соли (15 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют на роторном испарителе с получением **31-2** (510 мг, неочищенное).

Стадия 3: 31-3

К смеси **31-2** (510 мг, 1,40 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (427,81 мг, 1,68 ммоль) и KOAc (413,35 мг, 4,21 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляют Pd(dppf)Cl₂ (102,73 мг, 140,39 мкмоль) при 20°C. Реакционный раствор нагревают при 120°C в течение 0,667 ч в микроволновой печи. Смесь фильтруют и концентрируют, с получением **31-3** (320 мг, неочищенное).

Стадия 4: 31-4

К смеси **31-3** (320 мг, 779,86 мкмоль), уксусной кислоты (0,4 мл) в ТГФ (15 мл) добавляют H₂O₂ (0,3 мл, чистота 30%) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 20°C. Затем к раствору добавляют Na₂SO₃ (0,5 г), фильтруют и концентрируют на роторном испарителе с получением **31-4** (180 мг, неочищенное). МС: m/z=299 (M-1).

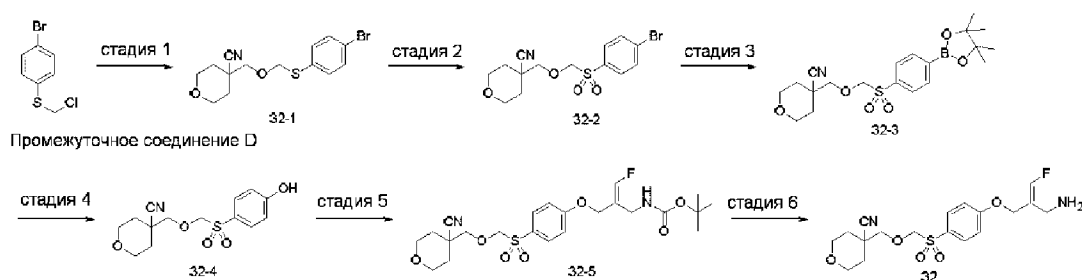
Стадия 5: 31-5

К смеси **31-4** (180 мг, 599,26 мкмоль), **промежуточного соединения А** (150 мг, 559,45 мкмоль) в MeCN (30 мл) добавляют Cs₂CO₃ (585,75 мг, 1,80 ммоль) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 90°C. Затем смесь фильтруют и фильтрат концентрируют на роторном испарителе с получением **31-5** (180 мг, неочищенное). МС: m/z=488 (M+1).

Стадия 6: Соединение 31

К смеси **31-5** (180 мг, 369,17 мкмоль) в ДХМ (15 мл) добавляют HCl/диоксан (4 М, 3 мл) при 20°C, и реакционную смесь перемешивают при 20°C в течение 1 часа. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge@ Prep C18 5 мкм 19x150 мм; А: 0,1% HCO₂H вода, В: ацетонитрил; градиент: 5-35% В; GT: 15 мин; поток скорость: 15 мл/мин) с получением **соединения 31** (43 мг, 99,19 мкмоль, выход 26,87%, соль HCO₂H). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 7,90 (д, J=8,9 Гц, 2H), 7,32-7,23 (м, 2H), 7,27 (д, J=80,9 Гц, 1H), 4,75 (д, J=80,9 Гц, 1H), J=3,5 Гц, 2H), 4,70 (с, 2H), 3,85 (д, J=2,2 Гц, 2H), 3,71-3,54 (м, 6H), 1,54 (ддд, J=13,6, 9,0, 4,5 Гц, 2H), 1,25-1,20 (м, 2H), 0,99 (с, 3H). МС: m/z=388,59 (M+1, ИЭР+).

Пример 38: Синтез Соединения 32



Стадия 1: 32-1

К смеси 4-(гидроксиметил)тетрагидропиран-4-карбонитрила (800 мг, 5,67 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавляют NaH (252,56 мг, 6,31 ммоль, чистота 60%) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 0,5 часа при 20°C. Затем добавляют **промежуточное соединение D** (1,0 г, 4,21 ммоль). Реакционный раствор перемешивают еще в течение 18 часов при 20°C. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире, от 0 до 30%) с получением **32-1** (810 мг, 2,37 ммоль, выход 56,22%).

Стадия 2: 32-2

К смеси **32-1** (400 мг, 1,17 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляют м-ХПБК (949,10 мг, 4,67 ммоль, чистота 85%) при 20°C. Смесь перемешивают в течение 1 часа при 20°C. Затем раствор промывают насыщенным водным раствором Na_2SO_3 (10 мл), насыщенным водным раствором NaHCO_3 (20 мл x 2) и раствором соли (15 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют на роторном испарителе с получением **32-2** (460 мг, неочищенное).

Стадия 3: 32-3

К смеси **32-2** (400 мг, 1,07 ммоль) 4,4,5,5-тетрамethyl-2-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (325,69 мг, 1,28 ммоль) и KOAc (314,68 мг, 3,21 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляют $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (78,20 мг, 106,88 мкмоль) при 20°C. Реакционный раствор нагревают при 120°C в течение 0,667 ч под микроволновкой. Смесь фильтруют и фильтрат выпаривают с получением **32-3** (380 мг, неочищенное).

Стадия 4: 32-4

К смеси **32-3** (380 мг, 901,94 мкмоль), уксусной кислоты (0,4 мл) в ТГФ (15 мл) добавляют H_2O_2 (0,3 мл, чистота 30%) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 20°C. Затем к раствору добавляют Na_2SO_3 (0,5 г), фильтруют и концентрируют на роторном испарителе с получением **32-4** (220 мг, неочищенное). МС: $m/z=310$ (M-1).

Стадия 5: 32-5

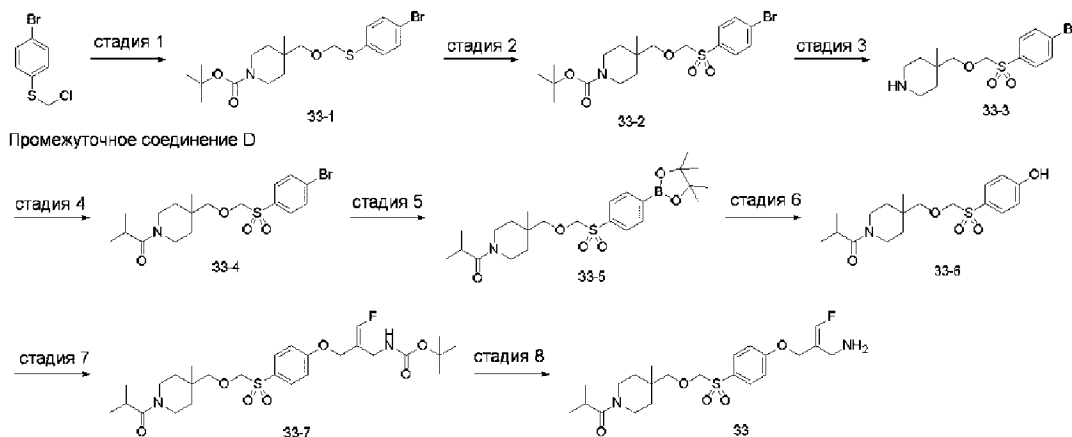
К смеси **32-4** (220 мг, 706,59 мкмоль) **промежуточного соединения A** (120 мг, 447,56 мкмоль) в MeCN (30 мл) добавляют Cs_2CO_3 (690,66 мг, 2,12 ммоль) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 90°C. Затем смесь фильтруют и фильтрат концентрируют на роторном испарителе с получением **32-5** (210 мг, неочищенное). МС: $m/z=499$ (M+1).

Стадия 6: Соединение 32

К смеси **32-5** (210 мг, 421,21 мкмоль) в ДХМ (15 мл) добавляют HCl/диоксан (4 M, 3

мл) при 20°C и реакционную смесь перемешивают при 20°C в течение 1 часа. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ (колонок: XBridge@ Prep C18 5 мкм 19x150 мм; А: 0,1% HCO₂H вода, GT: 15 мин; скорость потока: 15 мл/мин) с получением **соединения 32** (86 мг, 193,49 мкмоль, выход 45,94%, соль HCO₂H). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,52 (с, 1H), 7,95 (д, *J*=9,0 Гц, 2H), 7,31-7,19 (м, 2H), 7,26 (д, *J*=81,1 Гц, 1H), 4,78 (с, 2H), 4,76-4,73 (м, 2H), 3,94 (д, *J*=10,0 Гц, 4H), 3,83 (д, *J*=2,2 Гц, 2H), 3,63 (тд, *J*=12,1, 2,1 Гц, 2H), 1,93-1,76 (м, 2H), 1,66-1,60 (м, 2H), 1,22 (с, 2H). МС: *m/z*=399,59 (M+1, ИЭР+).

Пример 39: Синтез Соединения 33



Стадия 1: 33-1

К смеси трет-бутил-4-(гидроксиметил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (1,74 г, 7,58 ммоль) в ДМФ (15 мл) добавляют NaH (328,33 мг, 8,21 ммоль, чистота 60%) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 0,5 часа при 20°C. Затем добавляют **промежуточное соединение D** (1,5 г, 6,31 ммоль). Реакционный раствор перемешивают еще в течение 18 часов при 20°C. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире, от 0 до 10%) с получением **33-1**. (420 мг, 975,84 мкмоль, выход 15,45%). МС: *m/z*=430 (M+1).

Стадия 2: 33-2

К смеси **33-1** (420 мг, 975,84 мкмоль) в ДХМ (30 мл) добавляют м-ХПБК (594,34 мг, 2,93 ммоль, чистота 85%) при 20°C. Смесь перемешивают в течение 1 часа при 20°C. Затем раствор промывают насыщенным водным раствором Na₂SO₃ (10 мл), насыщенным водным раствором NaHCO₃ (20 мл x 2) и раствором соли (15 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют на роторном испарителе с получением **33-2** (510 мг, неочищенное). Неочищенный продукт используют на следующей стадии без дополнительной очистки. МС: *m/z*=462 (M+1).

Стадия 3: 33-3

К смеси **33-2** (510 мг, 1,10 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляют HCl/диоксан (4 М, 4 мл) при 20°C, и реакционную смесь перемешивают при 20°C в течение 1 часа. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе с получением **33-3** (450 мг, неочищенная соль HCl). МС: *m/z*=362 (M+1).

Стадия 4: 33-4

К смеси **33-3** (200 мг, 501,58 мкмоль) и Et₃N (152,26 мг, 1,50 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляют 2-метилпропаноилхлорид (58,79 мг, 551,73 мкмоль, 57,63 мкл) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 20°C. Затем раствор промывают H₂O (15 мл x 2) и раствором соли (15 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире, от 0 до 70%) с получением **33-4** (180 мг, 416,31 мкмоль, выход 83,0%). МС: m/z=432 (M+1).

Стадия 5: 33-5

К смеси **33-4** (180 мг, 416,31 мкмоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (126,86 мг, 499,57 мкмоль) и KOAc (122,57 мг, 1,25 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляют Pd(dppf)Cl₂ (30,46 мг, 41,63 мкмоль) при 20°C. Реакционный раствор нагревают при 120°C в течение 0,667 ч в микроволновой печи. Смесь фильтруют и фильтрат выпаривают, с получением **33-5** (220 мг, неочищенное). МС: m/z=480 (M+1).

Стадия 6: 33-6

К смеси **33-5** (220 мг, 458,87 мкмоль) уксусной кислоты (0,7 мл) в ТГФ (20 мл) добавляют перекись водорода (0,5 мл, чистота 30%) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 20°C. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе с получением **33-6** (260 мг, неочищенное). МС: m/z=370 (M+1).

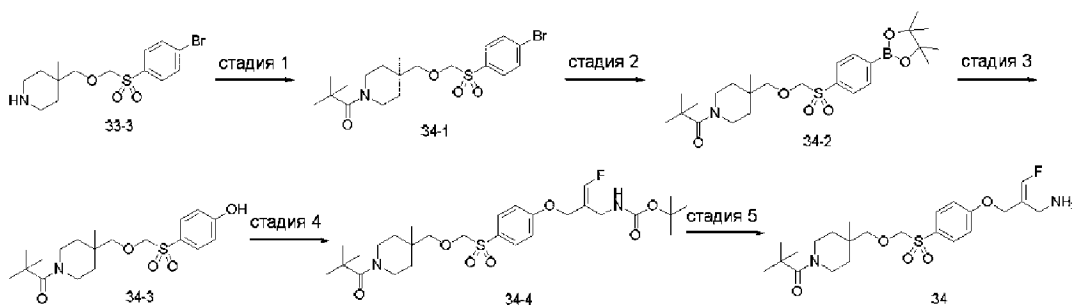
Стадия 7: 33-7

К смеси **33-6** 260 мг, 703,70 мкмоль), **промежуточного соединения А** (188,68 мг, 703,70 мкмоль) в MeCN (30 мл) добавляют Cs₂CO₃ (687,84 мг, 2,11 ммоль) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 90°C. Затем смесь фильтруют и фильтрат концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире, от 0 до 100%) с получением **33-7** (220 мг, 395,20 мкмоль, выход 56,16%). МС: m/z=557 (M+1).

Стадия 8: Соединение 33

К смеси **33-7** (220 мг, 395,20 мкмоль) в ДХМ (15 мл) добавляют HCl/диоксан (4 М, 4 мл) при 20°C и реакционную смесь перемешивают при 20°C в течение 1 часа. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge@ Prep C18 5 мкм, 19x150 мм; А: 0,1% HCO₂H вода, GT: 15 мин; скорость потока: 15 мл/мин) с получением **соединения 33** (23 мг, 45,76 мкмоль, выход 11,58%, соль HCO₂H). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,49 (с, 1H), 7,88 (дд, J=12,5, 8,8 Гц, 2H), 7,28 (д, J=81,0 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=17,5, 8,8 Гц, 2H), 4,69 (д, J=5,3 Гц, 2H), 4,13 (с, 1H), 3,84 (д, J=2,2 Гц, 2H), 3,73-3,56 (м, 4H), 3,44 (т, J=12,1 Гц, 2H), 3,26 (д, J=10,1 Гц, 2H), 2,94-2,87 (м, 2H), 1,52 (д, J=9,8 Гц, 1H), 1,46-1,30 (м, 2H), 1,09 (дд, J=6,7, 1,1 Гц, 6H), 0,99 (с, 3H). МС: m/z=457,73 (M+1, ИЭР+).

Пример 40: Синтез Соединения 34



Стадия 1: 34-1

К смеси **33-3** (250 мг, 626,97 мкмоль) и Et_3N (190,33 мг, 1,88 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляют 2,2-диметилпропаноилхлорид (83,16 мг, 689,67 мкмоль, 84,42 мкл) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 20°C. Затем раствор промывают H_2O (15 мл x 2) и раствором соли (15 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире, от 0 до 70%) с получением **34-1** (210 мг, 470,43 мкмоль, выход 75,03%). МС: $m/z=446$ ($\text{M}+1$).

Стадия 2: 34-2

К смеси **34-1** (210 мг, 470,43 мкмоль), 4,4,5,5-тетрамethyl-2-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (143,35 мг, 564,52 мкмоль) и KOAc (138,51 мг, 1,41 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляют $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (34,42 мг, 47,04 мкмоль) при 20°C. Реакционный раствор нагревают при 120°C в течение 0,667 ч в микроволновой печи. Смесь фильтруют, и фильтрат выпаривают с получением **34-2** (300 мг, неочищенное). МС: $m/z=494$ ($\text{M}+1$).

Стадия 3: 34-3

К смеси **34-2** (300 мг, 607,95 мкмоль) уксусной кислоты (0,5 мл) в ТГФ (15 мл) добавляют перекись водорода (0,5 мл, чистота 30%) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 20°C. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе с получением **34-3** (320 мг, неочищенное). МС: $m/z=384$ ($\text{M}+1$).

Стадия 4: 34-4

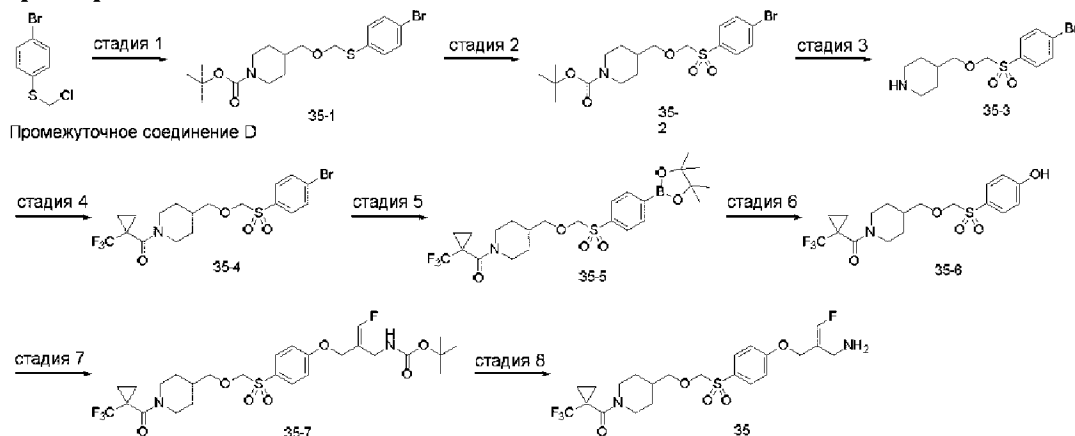
К смеси **34-3** (320 мг, 834,42 мкмоль), **промежуточного соединения А** (223,73 мг, 834,42 мкмоль) в MeCN (30 мл) добавляют Cs_2CO_3 (815,61 мг, 2,50 ммоль) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 90°C. Затем смесь фильтруют и фильтрат концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире, от 0 до 100%) с получением **34-4** (230 мг, 403,01 мкмоль, выход 48,30%). МС: $m/z=571$ ($\text{M}+1$).

Стадия 5: Соединение 34

К смеси **34-4** (230 мг, 403,01 мкмоль) в ДХМ (15 мл) добавляют HCl /диоксан (4 М, 4 мл) при 20°C и реакционную смесь перемешивают при 20°C в течение 1 часа. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge® Prep C18 5 мкм 19x150 мм; А: 0,1% HCO_2H вода, В: ацетонитрил; градиент: 10-40% В; GT: 15 мин; поток скорость: 15 мл/мин) с получением

соединения 34 (54 мг, 104,53 мкмоль, выход 25,94%, соль HCO_2H). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,50 (с, 1H), 7,90 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,28 (д, $J=80,9$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 4,75 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 4,70 (с, 2H), 4,12 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 3,84 (д, $J=2,3$ Гц, 3H), 3,61 (д, $J=4,7$ Гц, 2H), 1,54-1,42 (м, 2H), 1,28 (с, 9H), 0,99 (с, 3H). МС: $m/z=471,68$ ($M+1$, ИЭР+).

Пример 41: Синтез соединения 35



Стадия 1: 35-1

К смеси трет-бутил-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (1,81 г, 8,42 ммоль), NaH (241,95 мг, 6,31 ммоль, чистота 60%) в ДМФ (30 мл) добавляют **промежуточное соединение D** (1 г, 4,21 ммоль) при 0°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 18 часов при 30°C. К смеси добавляют насыщенный водный раствор хлорида аммония (20 мл) и этилацетат (20 мл). Органический слой отделяют, и водный слой дополнительно экстрагируют этилацетатом (10 мл x 3). Объединенные органические экстракты сушат над сульфатом натрия. Растворитель выпаривают при пониженном давлении, и неочищенный продукт очищают колоночной флэш-хроматографией (этилацетат в петролейном эфире, от 10% до 80%), с получением **35-1** (500 мг, 1,20 ммоль, выход 28,53%).

Стадия 2: 35-2

Смесь **35-1** (400 мг, 960,68 мкмоль) и м-ХПБК (487,59 мг, 2,40 ммоль, чистота 85%) в ДХМ (50 мл) перемешивают при 25°C в течение 0,5 часа. К смеси добавляют Na_2SO_3 (14 г) и перемешивают в течение 20 мин. Затем раствор фильтруют, концентрируют и очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=10/1-3/1, об./об.) с получением **35-2** (400 мг, 892,12 мкмоль, выход 92,86%).

Стадия 3: 35-3

Смесь **35-2** (400 мг, 892,12 мкмоль) в HCl/диоксане (4 М, 5,0 мл) перемешивают при 25°C в течение 1 часа. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе с получением **35-3** (320 мг, неочищенное).

Стадия 4: 35-4

К смеси **35-3** (300 мг, 861,44 мкмоль), 1-(трифторметил)циклопропанкарбоновой кислоты (132,74 мг, 861,44 мкмоль) и ТЭА (261,51 мг, 2,58 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляют ГАТУ (491,32 мг, 1,29 ммоль) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1

часа при 20°C. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт растворяют в этилацетате (80 мл), промывают H₂O (100 мл x 3), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют, с получением **35-4** (280 мг, неочищенное). МС: m/z=384 (M+1).

Стадия 5: 35-5

В микроволновую реакционную пробирку объемом 30 мл загружают **35-4** (250 мг, 516,18 мкмоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан)-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (196,62 мг, 774,27 мкмоль) и циклопентил(дифенил)фосфан, дихлорпалладий, железо (37,77 мг, 51,62 мкмоль) и KOAc (151,98 мг, 1,55 ммоль) в диоксане (10 мл). После удаления O₂ путем барботирования N₂ в реакционный раствор пробирку герметично закрывают и нагревают при 120°C в течение 0,5 ч в микроволновом реакторе Biotage. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией (этилацетат в петролейном эфире, 0-100%) с получением **35-5** (300 мг, неочищенное). МС: m/z=531 (M+1).

Стадия 6: 35-6

К смеси **35-5** (300 мг, 564,56 мкмоль) в ТГФ (25 мл) и уксусной кислоты (1 мл) добавляют H₂O₂ (0,5 мл, чистота 30%). Смесь перемешивают при 25°C в течение 0,5 часа. К смеси добавляют Na₂SO₃ (0,7 г) и перемешивают в течение 30 мин. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют с получением **35-6** (1,2 г, неочищенное). МС: m/z=421 (M+1).

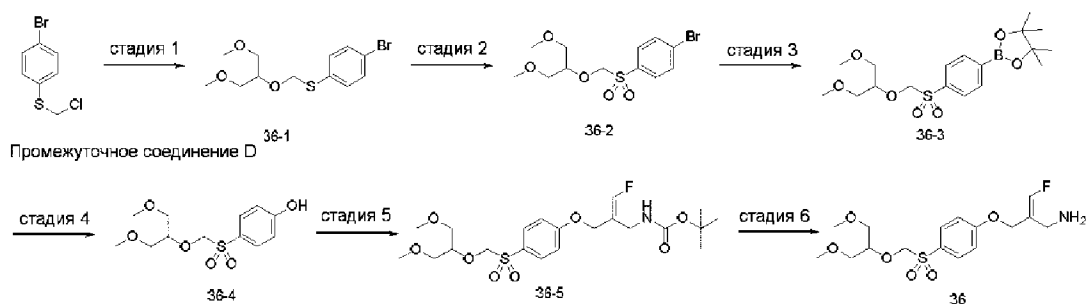
Стадия 7: 35-7

К смеси **35-6** (1 г, неочищенное) и **промежуточного соединения А** (254,49 мг, 949,15 мкмоль) в MeCN (50 мл) добавляют Cs₂CO₃ (2,32 г, 7,12 ммоль) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 80°C. Затем раствор фильтруют и концентрируют, с получением **35-7** (300 мг, неочищенное). МС: m/z=608 (M+1).

Стадия 8: Соединение 35

Смесь **35-7** (200 мг, 328,60 мкмоль) в HCl/диоксане (4 М, 4 мл) перемешивают при 20°C в течение 1 часа. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge@ Prep C18 5 мкм 19x150 мм; А: 0,1% HCO₂H вода, GT: 15 мин; скорость потока: 15 мл/мин) с получением **соединения 35** (43,2 мг, 84,95 мкмоль, выход 25,85%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,52 (с, 1H), 7,87 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,21 (д, J=80,0 Гц, 1H), 7,22 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,72 (д, J=3,6 Гц, 2H), 4,65 (с, 2H), 4,36 (с, 2H), 3,78 (д, J=2,4 Гц, 2H), 3,67 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,10-3,06 (м, 2H), 1,84 (с, 1H), 1,70 (д, J=13,2 Гц, 2H), 1,34 (с, 2H), 1,20-1,17 (с, 4H) ч/млн; МС: m/z=509,5 (M+1, ИЭР+).

Пример 42: Синтез соединения 36



Стадия 1: 36-1

К смеси 1,3-диметоксипропан-2-ола (400 мг, 3,33 ммоль) в ДМФ (15 мл) добавляют NaH (159,79 мг, 4,00 ммоль, чистота 60%) при 25°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 0,5 часа при 25°C. Затем добавляют **промежуточное соединение D** (790,84 мг, 3,33 ммоль). Реакционный раствор перемешивают еще в течение 18 часов при 25°C. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире, от 0 до 40%) с получением соединения **36-1** (310 мг, 965,04 мкмоль, выход 28,99%).

Стадия 2: 36-2

К смеси **36-1** (310 мг, 965,04 мкмоль) в ДХМ (25 мл) добавляют м-ХПБК (783,69 мг, 3,86 ммоль, чистота 85%) при 25°C. Смесь перемешивают в течение 1 часа при 25°C. Затем раствор промывают насыщенным водным раствором Na_2SO_3 (10 мл), насыщенным водным раствором NaHCO_3 (20 мл x 2) и раствором соли (15 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют на роторном испарителе с получением **36-2** (360 мг, неочищенное).

Стадия 3: 36-3

К смеси **36-2** (360 мг, 1,02 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (310,57 мг, 1,22 ммоль) и KOAc (300,07 мг, 3,06 ммоль) в диоксане (9 мл) добавляют $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (74,57 мг, 101,92 мкмоль) при 25°C. Реакционный раствор нагревают при 120°C в течение 0,667 ч в микроволновой печи. Смесь фильтруют и фильтрат выпаривают с получением **36-3** (360 мг, неочищенное).

Стадия 4: 36-4

К смеси **36-3** (360 мг, 899,34 мкмоль) уксусной кислоты (0,3 мл) в ТГФ (20 мл) добавляют H_2O_2 (0,3 мл, чистота 30%) при 25°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 25°C. Затем к раствору добавляют Na_2SO_3 (0,5 г), фильтруют и концентрируют на роторном испарителе с получением **36-4** (330 мг, неочищенное). МС: $m/z=289$ (M-1).

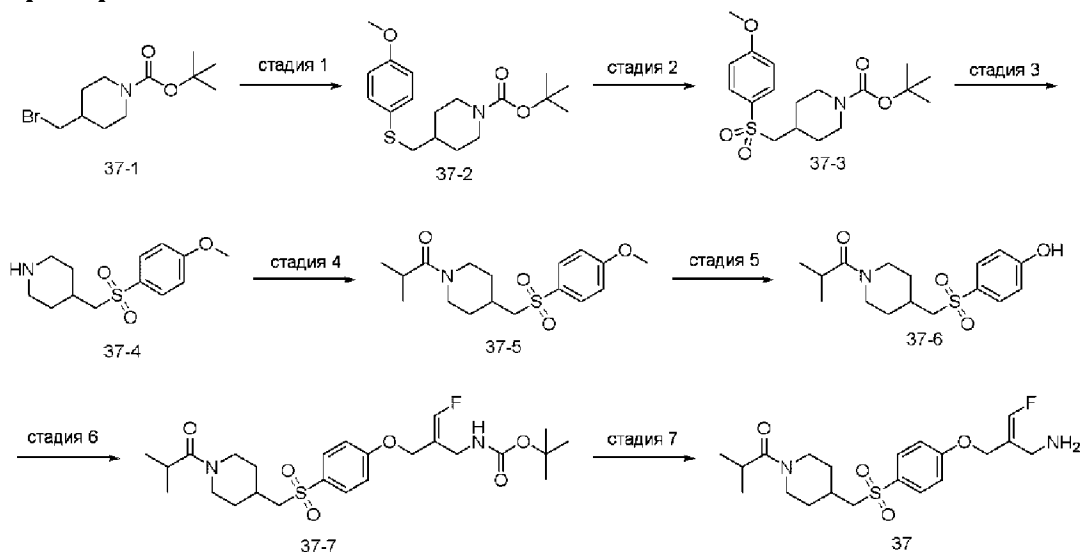
Стадия 5: 36-5

К смеси **36-4** (330 мг, 1,14 ммоль), **промежуточного соединения А** (180 мг, 671,33 мкмоль) в MeCN (30 мл) добавляют Cs_2CO_3 (1,11 г, 3,41 ммоль) при 25°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 90°C. Затем смесь фильтруют, и фильтрат концентрируют на роторном испарителе с получением **36-5** (220 мг, неочищенное). МС: $m/z=478$ (M+1).

Стадия 6: Соединение 36

К смеси **36-5** (220 мг, 460,69 мкмоль) в ДХМ (20 мл) добавляют HCl/диоксан (4 М, 3 мл) при 25°C, и реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 1 часа. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ (колонок: XBridge@ Prep C18 5 мкм 19x150 мм; А: 0,1% HCO₂H вода, GT: 15 мин; скорость потока: 15 мл/мин) с получением **соединения 36** (86 мг, 203,09 мкмоль, выход 44,08%, HF). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 7,93 (д, *J*=9,3 Гц, 2H), 7,26 (д, *J*=81,0 Гц, 1H), 7,24 (д, *J*=8,9 Гц, 2H), 4,83 (с, 2H), 4,75 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 4,19-3,98 (м, 2H), 3,83 (д, *J*=2,3 Гц, 2H), 3,53-3,39 (м, 7H), 3,33 (с, 6H). МС: *m/z*=378,63 (M+1, ИЭР+).

Пример 43: Синтез Соединения 37



Стадия 1: 37-2

К смеси 4-метоксибензолтиола (300 мг, 2,14 ммоль, 263,16 мкл) и **37-1** (595,25 мг, 2,14 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляют Cs₂CO₃ (1,39 г, 4,28 ммоль) при 30°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 80°C. Затем раствор фильтруют и концентрируют, с получением **37-2** (700 мг, неочищенное).

Стадия 2: 37-3

К смеси **37-2** (700 мг, 2,07 ммоль) и *m*-ХПБК (1,43 г, 8,30 ммоль) в ДХМ (10 мл) перемешивают при 20°C в течение 1 часа. К смеси добавляют Na₂SO₃ (4 г) и перемешивают в течение 20 мин. Затем раствор фильтруют, концентрируют и очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=5/1-1/1, об./об.) с получением **37-3** (300 мг, 811,96 мкмоль, выход 39,15%). МС: *m/z*=370 (M+1).

Стадия 3: 37-4

К смеси **37-3** (300 мг, 811,96 мкмоль) в HCl/диоксане (4 М, 2,0 мл) перемешивают при 20°C в течение 1 часа. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе с получением **37-4** (290 мг, 948,27 мкмоль, выход 116,79%, соль HCl). МС: *m/z*=270 (M+1).

Стадия 4: 37-5

К смеси **37-4** (200 мг, 742,50 мкмоль) и ТЭА (225,40 мг, 2,23 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляют 2-метилпропаноилхлорид (94,94 мг, 891,00 мкмоль) при 0°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 20°C. Затем раствор концентрируют на

ротормом испарителе. Неочищенный продукт растворяют в этилацетате. (80 мл), промывают H₂O (100 мл x 3), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют, с получением **37-5** (200 мг, неочищенное). МС: m/z=340 (M+1).

Стадия 5: 37-6

К смеси **37-5** (200 мг, 589,19 мкмоль) в ДХМ (10 мл) добавляют ВВг₃ (442,82 мг, 1,77 ммоль) и перемешивают при 0°C в атмосфере азота. Смесь перемешивают при 40°C в течение 1 часа. Добавляют MeOH (4 мл) и перемешивают в течение 15 мин. Реакционную смесь концентрируют с получением **37-6** (300 мг, неочищенная соль HBr), которое используют на следующей стадии без очистки. МС: m/z=326 (M+1).

Стадия 6: 37-7

К смеси **37-6** (300 мг, 921,88 мкмоль) и **промежуточного соединения А** (120 мг, 447,11 мкмоль) в MeCN (20 мл) добавляют Cs₂CO₃ (901,10 мг, 2,77 ммоль) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 80°C. Затем раствор фильтруют и концентрируют с получением **37-7** (300 мг, неочищенное). МС: m/z=513 (M+1).

Стадия 7: Соединение 37

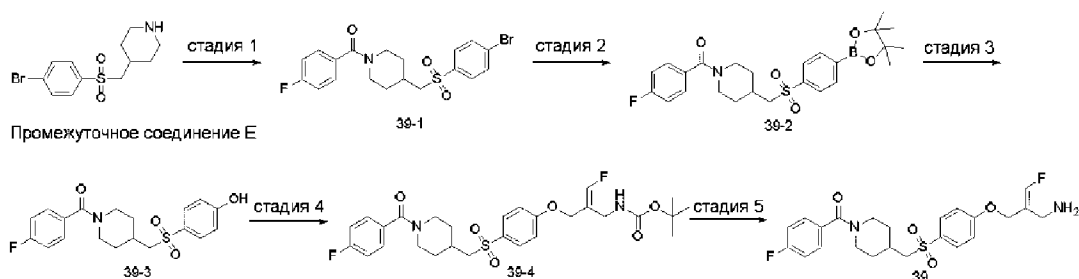
К смеси **37-7** (200 мг, 384,15 мкмоль) в HCl/диоксане (4 М, 2,0 мл) перемешивают при 20°C в течение 1 часа. Затем раствор концентрируют на ротормом испарителе. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge@ Prep C18 5 мкм 19x150 мм; А: 0,1% HCO₂H вода; GT: 15 мин; скорость потока: 15 мл/мин) с получением **соединения 37** (18 мг, 42,80 мкмоль, выход 11,14%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,49 (с, 1H), 7,89 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,23 (д, J=8 0,0 Гц, 1H), 7,22 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,71 (д, J=3,3 Гц, 2H), 4,44 (д, J=12,8 Гц, 1H), 4,01 (д, J=13,2 Гц, 1H), 3,80 (д, J=1,6 Гц, 2H), 3,17 (д, J=6,4 Гц, 2H), 3,09 (т, J=12,4 Гц, 1H), 2,91 (дт, J=13,2, 6,7 Гц, 1H), 2,62 (т, J=11,4 Гц, 1H), 2,16 (дд, J=12,8, 9,0 Гц, 1H), 1,98 (д, J=12,8 Гц, 1H), 1,83 (д, J=13,2 Гц, 1H), 1,40-1,14 (м, 2H), 1,06 (т, J=6,4 Гц, 6H) ч/млн; МС: m/z=413,20 (M+1, ИЭР+).

Соединения формулы (I') или (I) в таблице 2 ниже были получены в соответствии с **примером 43** для **соединения 37**.

Таблица 2

Соед. №	Данные ¹ H ЯМР и/или ЖХ/МС
38	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,89 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,24 (д, J=8,0,0 Гц, 1H), 7,22 (д, J=8. 0 Гц, 2H), 4,71 (д, J=3,6 Гц, 2H), 3,81 (д, J=2,4 Гц, 2H), 3,65 (дт, J=12,4, 3,6 Гц, 2H), 3,19 (д, J=6,3 Гц, 2H), 2,80 (с, 3H), 2,73 (тд, J=12,0, 2,4 Гц, 2H), 2,12-2,00 (м, 1H), 1,96 (д, J=13,6 Гц, 2H), 1,47-1,37 (м, 2H) ч/млн; МС: m/z=421,07 (M+1, ИЭР+).

Пример 44: Синтез Соединения 39



Стадия 1: 39-1

К смеси **промежуточного соединения E** (380 мг, 1,07 ммоль, HC), Et₃N (433,64 мг, 4,29 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляют 4-фторбензоилхлорид (169,87 мг, 1,07 ммоль) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 20°C. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире, от 0 до 60%) с получением **39-1** (320 мг, 726,73 мкмоль, выход 67,83%). МС: m/z=441 (M+1).

Стадия 2: 39-2

К смеси **39-1** (320 мг, 726,73 мкмоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (221,45 мг, 872,08 мкмоль) и КОАс (213,97 мг, 2,18 ммоль) в диоксане (8 мл) добавляют Pd(dppf)Cl₂ (53,18 мг, 72,67 мкмоль) при 20°C. Реакционный раствор нагревают до 120°C в течение 0,667 ч в микроволновой печи. Смесь фильтруют и фильтрат концентрируют. Остаточный материал растворяют в ДХМ (15 мл), промывают H₂O (15 мл) и раствором соли (15 мл) и концентрируют на роторном испарителе с получением **39-2** (410 мг, неочищенное). МС: m/z=488 (M+1).

Стадия 3: 39-3

К смеси **39-2** (410 мг, 841,21 мкмоль), уксусной кислоты (0,2 мл) в ТГФ (7 мл) добавляют перекись водорода (0,5 мл, чистота 30%) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 20°C. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе с получением **39-3** (420 мг, неочищенное). МС: m/z=378 (M+1).

Стадия 4: 39-4

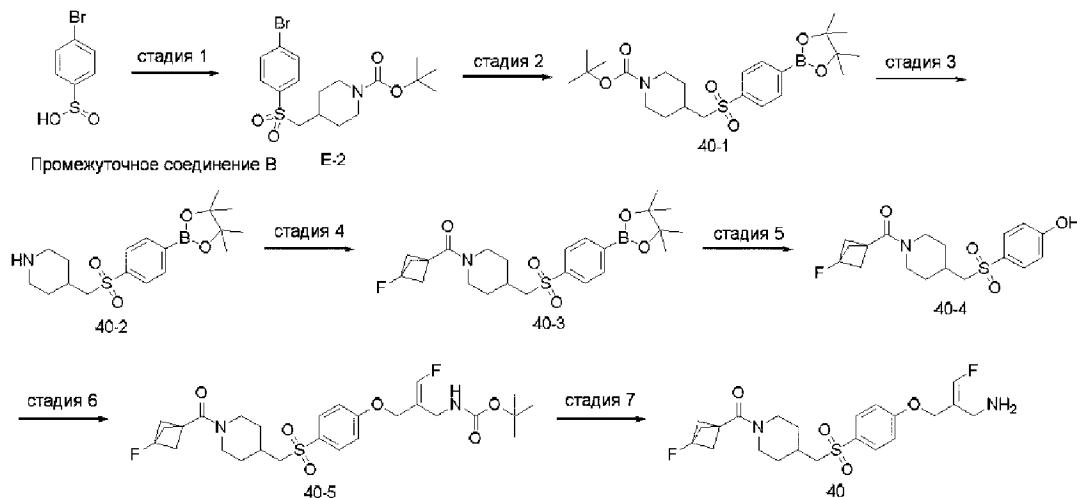
К смеси **39-3** (410 мг, 1,09 ммоль), **промежуточного соединения A** (100 мг, 372,96 мкмоль) в MeCN (20 мл) добавляют Cs₂CO₃ (364,56 мг, 1,12 ммоль) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 90°C. Затем смесь фильтруют, и фильтрат концентрируют на роторном испарителе с получением **39-4** (220 мг, неочищенное). МС: m/z=565 (M+1).

Стадия 5: Соединение 39

К смеси **39-4** (220 мг, 389,63 мкмоль) в ДХМ (20 мл) добавляют HCl/диоксан (4 М, 2 мл) при 20°C, и реакционную смесь перемешивают при 20°C в течение 1 часа. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge® Prep C18 5 мкм 19x150 мм; А: 0,1% HCO₂H вода, В: ацетонитрил; градиент: 5-30% В; GT: 15 мин; скорость потока: 15 мл/мин) с получением **соединения 39** (35 мг, 68,55 мкмоль, выход 17,59%, соль HCO₂H). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол- d₄) δ 8,50 (с, 1H), 7,88 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,49-7,39 (м, 2H), 7,26-7,14 (м, 4H), 7,22

(д, $J=81,1$ Гц, 1H), 4,72 (д, $J=3,5$ Гц, 2H), 4,51 (с, 1H), 3,80 (д, $J=2,2$ Гц, 2H), 3,66 (с, 1H), 3,30-3,25 (м, 1H), 3,20 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 3,11 (с, 1H), 2,96-2,79 (м, 1H), 2,19-2,14 (м, 1H), 1,89 (д, $J=34,6$ Гц, 2H), 1,34 (д, $J=19,0$ Гц, 2H). МС: $m/z=464,90$ ($M+1$, ИЭР+).

Пример 45: Синтез Соединения 40



Стадия 1: E-2

К смеси промежуточного соединения **B** (1 г, 4,52 ммоль), трет-бутил-4-(бромметил)пиперидин-1-карбоксилата (1,51 г, 5,43 ммоль) в MeCN (20 мл) добавляют Cs_2CO_3 (4,42 г, 13,57 ммоль) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 4 часов при 80°C. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=4/1, об./об.) с получением **E-2** (1,2 г, 2,87 ммоль, выход 63,41%).

Стадия 2: 40-1

В микроволновую реакционную пробирку объемом 30 мл загружают **E-2** (1,2 г, 2,87 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (1,09 г, 4,30 ммоль), циклопентил(дифенил)фосфан, дихлорпалладий, железо (209,89 мг, 286,84 мкмоль) и KOAc (844,55 мг, 8,61 ммоль) в диоксане (10 мл). После удаления O_2 путем барботирования N_2 в реакционный раствор пробирку герметично закрывают и нагревают при 120°C в течение 0,5 ч в микроволновом реакторе Biotage. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией (этилацетат в петролейном эфире, 0-100%), с получением **40-1** (1 г, 2,15 ммоль, выход 74,91%). МС: $m/z=465$ ($M+1$).

Стадия 3: 40-2

Смесь **40-1** (1 г, 2,15 ммоль) в HCl/диоксане (4 М, 15 мл) перемешивают при 25°C в течение 1 часа. Затем раствор концентрируют, с получением **40-2** (800 мг, неочищенная соль HCl). МС: $m/z=365$ ($M+1$).

Стадия 4: 40-3

К смеси **40-2** (300 мг, 746,72 мкмоль), 3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты (97,16 мг, 746,72 мкмоль) в ДХМ (10 мл) добавляют ТЭА (226,68 мг, 2,24 мг).

ммоль) и ГАТУ (425,89 мг, 1,12 ммоль) при 30°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 30°C. Затем добавляют этилацетат (100 мл) и смесь промывают H₂O (100 мл x 3), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=5/1-1/1, об./об.) с получением **40-3** (200 мг, 418,94 мкмоль, выход 56,10%). МС: m/z=477 (M+1).

Стадия 5: 40-4

К смеси **40-3** (200 мг, 418,94 мкмоль) в ТГФ (2 мл) и уксусной кислоты (0,5 мл) добавляют H₂O₂ (1 мл, чистота 30%). Смесь перемешивают при 20°C в течение 0,5 часа. К смеси добавляют Na₂SO₃ (0,3 г) и перемешивают в течение 0,5 часа. Затем реакционную смесь фильтруют и концентрируют, с получением **40-4** (0,5 г, неочищенное). МС: m/z=367 (M+1).

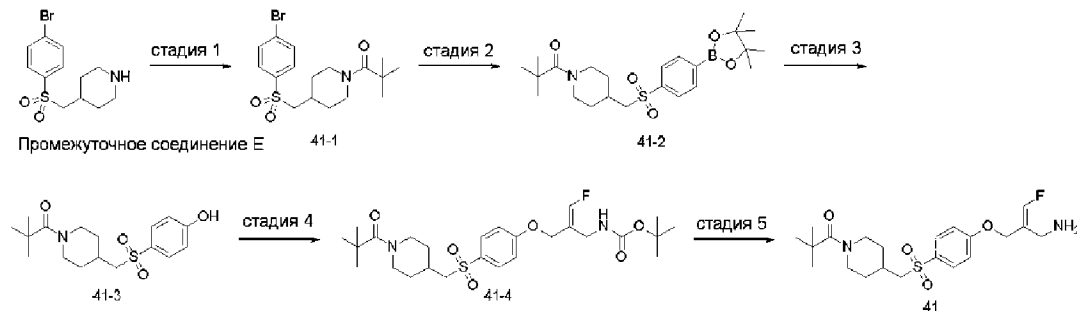
Стадия 6: 40-5

Смесь **40-4** (0,5 г, неочищенное) и **промежуточного соединения А** (437,83 мг, 1,63 ммоль) в MeCN (30 мл) добавляют Cs₂CO₃ (886,74 мг, 2,72 ммоль) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 80°C. Затем раствор фильтруют и концентрируют с получением **40-5** (400 мг, неочищенное). МС: m/z=554 (M+1).

Стадия 7: Соединение 40

Смесь **40-5** (400 мг, 721,18 мкмоль) в HCl/диоксане (4 М, 8 мл) перемешивают при 20°C в течение 1 часа. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge@ Prep C18 5 мкм 19x150 мм; А: 0,1% HCO₂H вода, GT: 15 мин; скорость потока: 15 мл/мин) с получением **соединения 40** (60 мг, 132,0 мкмоль, выход 18,30%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,50 (с, 1H), 7,89 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,23 (д, J=80,0 Гц, 1H), 7,22 (д, J=8,5 Гц, 2H), 4,71 (д, J=3,6 Гц, 2H), 4,38 (д, J=13,6 Гц, 1H), 4,02 (д, J=13,6 Гц, 1H), 3,80 (с, 2H), 3,17 (д, J=13,6 Гц, 1H), д, J=6,0 Гц, 2H), 3,10 (т, J=12,8 Гц, 1H), 2,67 (т, J=12,8 Гц, 1H), 2,39 (т, J=3,2 Гц, 5H), 2,23-2,12 (м, 1H), 1,97 (д, J=13,6 Гц, 1H), 1,83 (д, J=13,6 Гц, 1H), 1,28-1,22 (м, 3H) ч/млн; МС: m/z=455,6 (M+1, ИЭР+).

Пример 46: Синтез Соединения 41



Стадия 1: 41-1

К смеси **промежуточного соединения Е** (340 мг, 1,07 ммоль) и ТЭА (324,34 мг, 3,21 ммоль, 446,75 мкл) в ДХМ (10 мл) добавляют 2,2-диметилпропаноилхлорид (167,47 мг, 1,39 ммоль) при 0°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 20°C. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт растворяют в

этилацетате (80 мл), промывают H_2O (100 мл x 3), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют с получением **41-1** (300 мг, 745,63 мкмоль, выход 69,79%).

Стадия 2: 41-2

Смесь **41-1** (300 мг, 745,63 мкмоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (227,21 мг, 894,75 мкмоль) и КОАс (351,22 мг, 2,24 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляют циклопентил(дифенил)фосфан; дихлорпалладий; железо (54,56 мг, 74,56 мкмоль) при 20°C в атмосфере азота. Реакционный раствор перемешивают в течение 4 часов при 100°C. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе с получением остатка, который очищают колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир)=1/10-1/0), с получением **41-2** (200 мг, 445,03 мкмоль, выход 59,68%). МС: $m/z=449$ ($M+1$).

Стадия 3: 41-3

К смеси **41-2** (200 мг, 445,03 мкмоль) в уксусной кислоте (1 мл) и ТГФ (5 мл) добавляют H_2O_2 (1 мл, чистота 30%). Смесь перемешивают при 25°C в течение 1 часа. К смеси добавляют Na_2SO_3 (0,5 г) и перемешивают в течение 20 мин. Смесь фильтруют и концентрируют с получением **41-3** (152 мг, 447,78 мкмоль, выход 100,62%). МС: $m/z=339$ ($M+1$).

Стадия 4: 41-4

К смеси **41-3** (120 мг, 353,51 мкмоль) и промежуточного соединения **A** (94,79 мг, 353,51 мкмоль) в MeCN (10 мл) добавляют Cs_2CO_3 (345,55 мг, 1,06 ммоль) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 80°C. Затем раствор фильтруют и концентрируют, с получением **41-4** (180 мг, неочищенное). МС: $m/z=526$ ($M+1$).

Стадия 5: Соединение 41

Смесь **41-4** (150 мг, 284,81 мкмоль) в HCl/диоксане (4 М, 4 мл) перемешивают при 20°C в течение 1 часа. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ (колонок: XBridge@ Prep C18 5 мкм 19x150 мм; А: 0,1% HCO_2H вода, В: ацетонитрил; градиент: 5-40% В; GT: 15 мин, поток скорость: 15 мл/мин) с получением **соединения 41** (20 мг, 46,89 мкмоль, выход 16,46%). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,48 (с, 1H), 7,89 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,24 (д, $J=80,0$ Гц, 1H), 7,22 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 4,72 (д, $J=3,6$ Гц, 2H), 4,48 (д, $J=13,2$ Гц, 1H), 4,02 (д, $J=14,4$ Гц, 1H), 3,81 (д, $J=2,4$ Гц, 2H), 3,17 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,07 (д, $J=13,2$ Гц, 1H), 2,61 (т, $J=12,4$ Гц, 1H), 2,17-2,14 (м, 1H), 1,95 (д, $J=13,2$ Гц, 1H), 1,83 (д, $J=13,2$ Гц, 1H), 1,35-1,31 (м, 1H), 1,22-1,18 (м, 1H), 1,02 (с, 9H) ч/млн; МС: $m/z=427,24$ ($M+1$, ИЭР+).

Соединения формулы (I') или (I) в таблице 3 ниже были получены в соответствии с примером 45 для **соединения 40**.

Таблица 3

Соед. №	Данные ^1H ЯМР и/или ЖХ/МС
42	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,50 (с, 1H), 7,91 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,27 (д, $J=81,0$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 4,74 (д, $J=3,5$ Гц, 2H), 4,51 (д, $J=13,4$

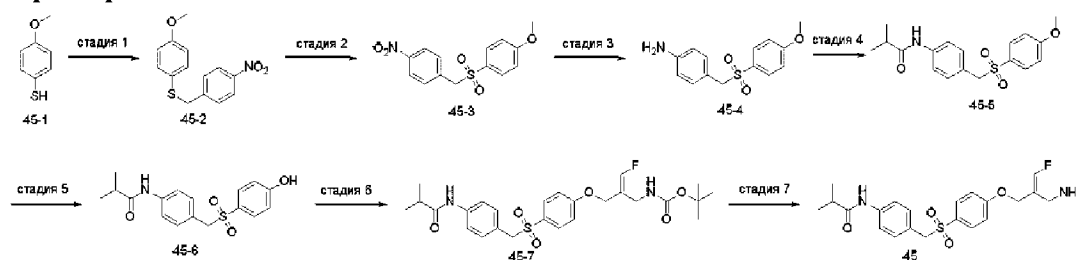
Соед. №	Данные ^1H ЯМР и/или ЖХ/МС
	Гц, 1H), 4,04 (д, $J=13,9$ Гц, 1H), 3,84 (д, $J=2,2$ Гц, 2H), 3,20 (дд, $J=6,3$, 1,5 Гц, 3H), 3,11-3,03 (м, 2H), 2,64-2,59 (м, 1H), 2,44-2,25 (м, 3H), 2,17 (дд, $J=11,4$, 6,3 Гц, 1H), 1,92 (дд, $J=46,2$, 13,0 Гц, 3H), 1,40-1,15 (м, 3H), 1,04 (с, 9H). МС: $m/z=441,70$ ($M+1$, ИЭР+).
43	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,43 (с, 1H), 7,79 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,12 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,05 (д, $J=81,7$ Гц, 1H), 4,61 (д, $J=3,5$ Гц, 2H), 4,34 (д, $J=13,5$ Гц, 3H), 3,61 (с, 2H), 3,07 (дд, $J=6,3$, 4,1 Гц, 3H), 2,75 (т, $J=12,9$ Гц, 3H), 2,14-2,00 (м, 2H), 1,92 (с, 5H), 1,88 (д, $J=2,9$ Гц, 9H), 1,84-1,75 (м, 4H), 1,67 (д, $J=3,0$ Гц, 10H), 1,16-1,12 (м, 4H). МС: $m/z=505,73$ ($M+1$, ИЭР+).

Соединения формулы (I') или (I) в таблице 4 ниже были получены в соответствии с примером 46 для *соединение 41*.

Таблица 4

Соед. №	Данные ^1H ЯМР и/или ЖХ/МС
44	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,50 (с, 1H), 7,89 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,23 (д, $J=80,0$ Гц, 1H), 7,22 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 4,71 (д, $J=3,6$ Гц, 2H), 4,41-4,21 (м, 2H), 3,80 (д, $J=2,4$ Гц, 2H), 3,18 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 2,66 (т, $J=12,8$ Гц, 1H), 2,19 (дд, $J=10,4$, 5,2 Гц, 1H), 2,04-1,88 (м, 2H), 1,82 (д, $J=13,2$ Гц, 1H), 1,36 (д, $J=12,8$ Гц, 1H), 1,21 (д, $J=12,8$ Гц, 1H), 0,86-0,70 (м, 4H) ч/млн; МС: $m/z=411,1$ ($M+1$, ИЭР+).

Пример 47: Синтез Соединения 45



Стадия 1: 45-2

К смеси **45-1** (500 мг, 3,57 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляют NaN (156,90 мг, 3,92 ммоль, чистота 60%) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 0,5 часа при 20°C. Затем добавляют 1-(бромметил)-4-нитробензол (785,83 мг, 3,64 ммоль). Реакционный раствор перемешивают еще в течение 18 часов при 20°C. Затем раствор концентрируют на ротаторном испарителе. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире, 0-10%), с получением **45-2** (850 мг, 3,09 ммоль, выход 86,57%).

Стадия 2: 45-3

К смеси **45-2** (500 мг, 1,82 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляют м-ХПБК (1,11 г, 5,45

ммоль, чистота 85%) при 20°C. Смесь перемешивают в течение 2 часов при 20°C. Затем раствор промывают насыщенным водным раствором Na₂SO₃ (15 мл), насыщенным водным раствором NaHCO₃ (20 мл x 2) и раствором соли (15 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют на роторном испарителе с получением **45-3** (550 мг, неочищенное).

Стадия 3: 45-4

К смеси **45-3** (550 мг, 1,79 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляют Pd/C (217,35 мг, 178,97 мкмоль, чистота 10%) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 18 часов при 20°C в атмосфере H₂. Затем смесь фильтруют, а фильтрат концентрируют на роторном испарителе с получением **45-4** (510 мг, неочищенное). МС: m/z=278 (M+1).

Стадия 4: 45-5

К смеси **45-4** (510 мг, 1,84 ммоль), Et₃N (558,23 мг, 5,52 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляют 2-метилпропаноилхлорид (195,94 мг, 1,84 ммоль) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 2 часов при 20°C. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире, от 0 до 60%) с получением **45-5** (330 мг, 949,84 мкмоль, выход 51,65%). МС: m/z=348 (M+1).

Стадия 5: 45-6

К смеси **45-5** (330 мг, 949,84 мкмоль) в ДХМ (15 мл) добавляют BBr₃ (0,5 мл, 5,29 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 часа при 20°C. Затем раствор гасят MeOH (20 мл) при 0°C и перемешивают в течение 0,25 ч при 20°C. Раствор концентрируют на роторном испарителе с получением **45-6** (330 мг, неочищенное). МС: m/z=332 (M+1).

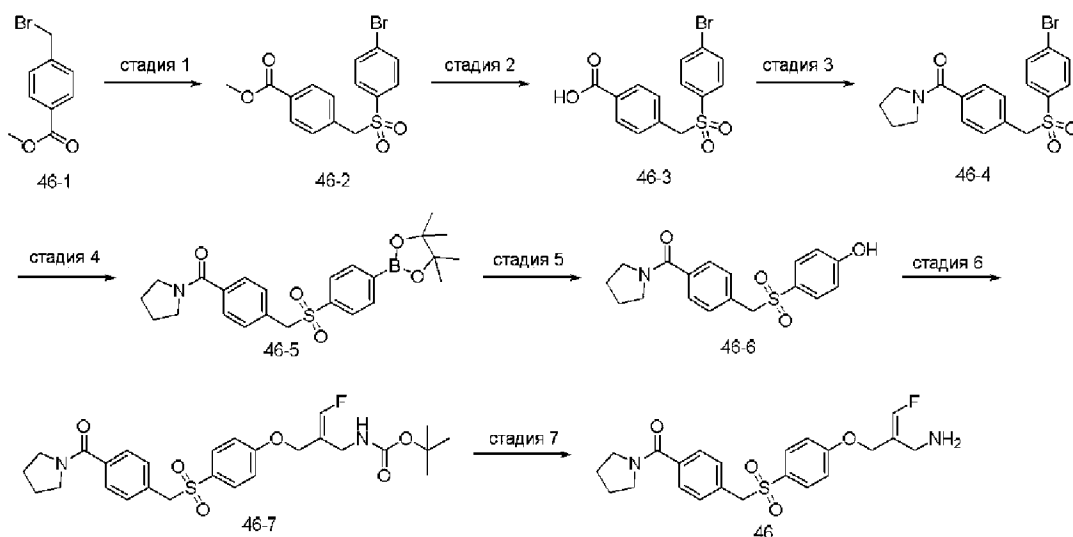
Стадия 6: 45-7

К смеси **45-6** (330 мг, 989,80 мкмоль), **промежуточного соединения А** (100 мг, 372,96 мкмоль) в MeCN (30 мл) добавляют Cs₂CO₃ (364,56 мг, 1,12 ммоль) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 90°C. Затем смесь фильтруют, а фильтрат концентрируют на роторном испарителе с получением **45-7** (220 мг, неочищенное). МС: m/z=521 (M+1).

Стадия 7: Соединение 45

К смеси **45-7** (220 мг, 422,58 мкмоль) в ДХМ (20 мл) добавляют HCl/диоксан (4 М, 3,0 мл) при 20°C и реакционную смесь перемешивают при 20°C в течение 1 часа. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge@ Prep C18 5 мкм 19x150 мм; А: 0,1% HCO₂H вода, GT: 15 мин; скорость потока: 15 мл/мин) с получением **соединения 45** (44 мг, 94,32 мкмоль, выход 22,32%, соль HCO₂H). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,52 (с, 1H), 7,58 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,50-7,42 (м, 2H), 7,23 (д, J=81,1 Гц, 1H), 7,14-7,06 (м, 2H), 7,03 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,67 (д, J=3,5 Гц, 2H), 4,41 (с, 2H), 3,76 (д, J=2,2 Гц, 2H), 2,60-2,56 (м, 1H), 1,18 (д, J=6,8 Гц, 6H) ч/млн МС: m/z=420,96 (M+1, ИЭР+).

Пример 48: Синтез Соединения 46



Стадия 1: 46-2

К смеси **46-1** (1,2 г, 5,24 ммоль) и 4-бромбензолсульфиновой кислоты (1,51 г, 6,81 ммоль) добавляют K_2CO_3 (1,45 г, 10,48 ммоль) и перемешивают при 120°C в течение 0,5 ч в микроволновой печи. Добавляют воду (20 мл), экстрагируют ДХМ (30 мл), органический слой промывают водой, раствором соли и сушат над Na_2SO_4 . Органический слой концентрируют и остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир)=1/10-1/1, в/в с получением **46-2** (1,4 г, 3,79 ммоль, выход 72,38%).

Стадия 2: 46-3

К смеси **46-2** (0,4 г, 1,08 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляют NaOH (4 М в воде, 8,13 мл) и смесь перемешивают при 90°C в течение 5 часов. Добавляют HCl (1 М в воде) для доведения pH до 3. Затем добавляют H_2O (20 мл) и смесь экстрагируют этилацетатом (150 мл), промывают H_2O , раствором соли. Органический слой сушат над Na_2SO_4 , концентрируют и остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир =1/10-1/1, об/об) с получением **46-3** (0,35 г, 985,35 мкмоль, выход 90,96%).

Стадия 3: 46-4

К смеси **46-3** (0,35 г, 985,35 мкмоль), ГАТУ (561,99 мг, 1,48 ммоль), ДИПЭА (382,05 мг, 2,96 ммоль, 514,89 мкл) в ДМФ (8 мл) добавляют пирролидин (91,10 мг, 1,28 ммоль, 106,43 мкл) и перемешивают при 20°C в течение 8 часов. Добавляют H_2O (30 мл) и смесь экстрагируют этилацетатом (100 мл), промывают H_2O , раствором соли. Органический слой сушат над Na_2SO_4 , концентрируют и остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир=1/10-1/1, об./об.) с получением **46-4** (0,38 г, 930,67 мкмоль, выход 94,45%). МС: $m/z=408,0$ ($M+1$).

Стадия 4: 46-5

Смесь **46-4** (0,38 г, 930,67 мкмоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (354,50 мг, 1,40 ммоль), ацетата калия (182,68 мг, 1,86 ммоль) и циклопентил(дифенил)фосфана; дихлорметана; дихлорпалладия; железа

(38,0 мг, 46,53 мкмоль) в диоксане (8 мл) перемешивают при 120°C в течение 0,7 ч в микроволновой печи. Реакционную смесь фильтруют, фильтрат концентрируют, что давало **46-4** (неочищенное, 0,4 г). МС: $m/z=456,2$ (M+1).

Стадия 5: 46-6

К смеси **46-5** (0,4 г, 878,40 мкмоль) в ТГФ (4 мл) и уксусной кислоте (1 мл) добавляют H_2O_2 (0,5 мл, чистота 30%). Реакционную смесь перемешивают при 20°C в течение 1 часа. Добавляют Na_2SO_3 (1,0 г), чтобы погасить реакцию, и реакционную смесь фильтруют и концентрируют с получением **46-6** (неочищенное, 0,3 г). МС: $m/z=346,1$ (M+1).

Стадия 6: 46-7

К смеси **46-6** (0,3 г, 868,53 мкмоль) в MeCN (20 мл) добавляют Cs_2CO_3 (848,95 мг, 2,61 ммоль) и **промежуточное соединение А** (302,73 мг, 1,13 ммоль). Смесь перемешивают при 95°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрируют, и остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир)=1/10-5/1, об./об.) с получением **46-7** (0,3 г, 563,25 мкмоль, выход 64,85%). МС: $m/z=533,2$ (M+1).

Стадия 7: Соединение 46

Смесь **46-7** (0,3 г, 563,25 мкмоль) в HCl/диоксане (4 М, 4,22 мл) перемешивают при 20°C в течение 0,5 часа. Затем раствор концентрируют и остаток очищают с помощью препаративной ВЭЖХ (препаратная ВЭЖХ (колонка: XBridge@ Prep C18 5 мкм 19x150 мм; А: 0,1% HCO_2H вода, В: ацетонитрил; градиент: 5-150 мм). 30% В; GT: 15 мин; скорость потока: 15 мл/мин) с получением **соединения 46** (0,2 г, 417,94 мкмоль, выход 74,20%, соль HCO_2H). 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,52 (с, 1H), 7,68-7,53 (м, 2H), 7,43 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,33 (с, 0,5H), 7,24 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,11 (д, $J=9,0$ Гц, 2,5H), 4,69 (д, $J=3,4$ Гц, 2H), 4,54 (с, 2H), 3,81 (д, $J=2,1$ Гц, 2H), 3,58 (т, $J=6,9$ Гц, 2H), 3,42 (т, $J=6,6$ Гц, 2H), 2,16-1,80 (м, 4H), МС: $m/z=433,2$ (M+1, ИЭР+).

Соединения формулы (I') или (I) в таблице 5 ниже были получены в соответствии с **примером 48** для **соединения 46**.

Таблица 5

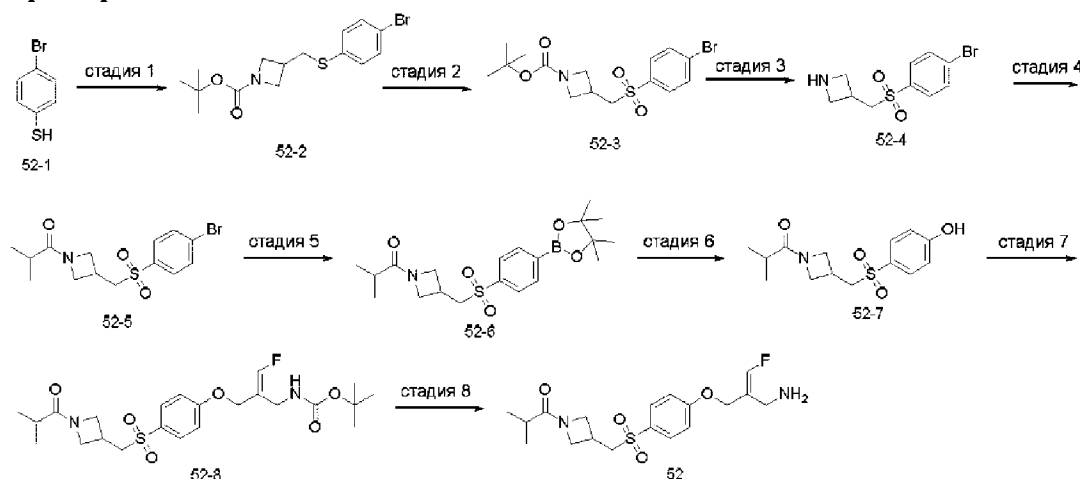
Соед. №	Данные 1H ЯМР и/или ЖХ/МС
47	1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,52 (с, 1H), 7,65-7,54 (м, 2H), 7,47-7,45 (м, 1H), 7,44-7,34 (м, 1H), 7,33 (с, 0,5H), 7,28 (дд, $J=4,7, 2,8$ Гц, 2H), 7,17-7,03 (м, 2,5H), 4,69 (д, $J=3,4$ Гц, 2H), 4,55 (с, 2H), 3,82 (д, $J=2,2$ Гц, 2H), 3,55 (т, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,29 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 2,06-1,75 (м, 4H) ч/млн МС: $m/z=433,2$ (M+1, ИЭР+).

Соединения формулы (I') или (I) в таблице 6 ниже были получены в соответствии с **примером 44** для **Соединения 39**.

Таблица 6

Соед. №	Данные ^1H ЯМР и/или ЖХ/МС
48	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,52 (с, 1H), 7,65-7,54 (м, 2H), 7,47-7,45 (м, 1H), 7,44-7,34 (м, 1H), 7,33 (с, 0,5H), 7,28 (дд, $J=4,7$, 2,8 Гц, 2H), 7,17-7,03 (м, 2,5H), 4,69 (д, $J=3,4$ Гц, 2H), 4,55 (с, 2H), 3,82 (д, $J=2,2$ Гц, 2H), 3,55 (т, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,29 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 2,06-1,75 (м, 4H) ч/млн МС: $m/z=433,2$ ($M+1$, ИЭР+).
49	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,72 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,05 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 6,97 (с, 1H), 4,55 (д, $J=3,5$ Гц, 2H), 4,32-4,22 (м, 2H), 3,79-3,69 (м, 2H), 3,65 (д, $J=2,3$ Гц, 2H), 3,00 (т, $J=5,7$ Гц, 3H), 2,97-2,85 (м, 2H), 2,46 (тд, $J=12,8$, 3,0 Гц, 2H), 2,12 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 2,04-1,91 (м, 2H), 1,83-1,62 (м, 3H), 1,22-0,98 (м, 3H), 0,79-0,71 (м, 2H) ч/млн МС: $m/z=425,67$ ($M+1$, ИЭР+).
50	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,51 (с, 1H), 7,92 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,26 (д, $J=81,0$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 4,74 (д, $J=3,6$ Гц, 2H), 4,66-4,58 (м, 1H), 4,35 (с, 3H), 4,13 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 3,84 (д, $J=2,3$ Гц, 2H), 3,20 (т, $J=5,8$ Гц, 4H), 2,29-2,11 (м, 2H), 1,95 (д, $J=12,0$ Гц, 3H), 1,40-1,24 (м, 6H), 1,21 (кв, $J=2,7$, 1,9 Гц, 3H) ч/млн МС: $m/z=479,64$ ($M+1$, ИЭР+).
51	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,49 (с, 1H), 7,96-7,88 (м, 2H), 7,30-7,21 (м, 2H), 7,27 (д, $J=81,0$ Гц, 1H), 4,74 (д, $J=3,5$ Гц, 2H), 4,62 (дд, $J=3,6$, 1,0 Гц, 1H), 4,42 (д, $J=13,7$ Гц, 2H), 4,13 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 3,84 (д, $J=2,3$ Гц, 2H), 3,80 (с, 1H), 3,21-3,16 (м, 3H), 2,88-2,72 (м, 7H), 2,23-2,10 (м, 2H), 2,02-1,80 (м, 4H), 1,40-1,14 (м, 4H) ч/млн МС: $m/z=461,72$ ($M+1$, ИЭР+).

Пример 49: Синтез Соединения 52



Стадия 1: 52-2

К смеси **52-1** (687,17 мг, 3,63 ммоль) в ДМФ (15 мл) добавляют NaH (159,90 мг, 4,0 ммоль, чистота 60%) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 0,5 часа при 20°C. Затем добавляют трет-бутил-3-(бромметил)азетидин-1-карбоксилат (1,0 г, 4,00

ммоль). Реакционный раствор перемешивают еще в течение 18 часов при 20°C. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире, от 0 до 10%) с получением **52-2** (1,1 г, 3,07 ммоль, выход 84,47%). МС: $m/z=358$ (M+1).

Стадия 2: 52-3

К смеси **52-2** (1,1 г, 3,07 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляют м-ХПБК (2,49 г, 12,28 ммоль, чистота 85%) при 20°C. Смесь перемешивают в течение 2 часов при 20°C. Затем раствор промывают насыщенным водным раствором Na_2SO_3 (10 мл), насыщенным водным раствором NaHCO_3 (20 мл x 2) и раствором соли (15 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют на роторном испарителе с получением **52-3** (1,0 г, неочищенное). МС: $m/z=390$ (M+1).

Стадия 3: 52-4

К смеси **52-3** (1,0 г, 2,56 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляют HCl/диоксан (4 М, 4 мл) при 20°C и реакционную смесь перемешивают при 20°C в течение 1 часа. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе с получением **52-4** (800 мг, неочищенная соль HCl). МС: $m/z=290$ (M+1).

Стадия 4: 52-5

К смеси **52-4** (400 мг, 1,22 ммоль), Et_3N (495,67 мг, 4,90 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляют 2-метилпропаноилхлорид (143,53 мг, 1,35 ммоль) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 20°C. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире, от 0 до 60%) с получением **52-5** (300 мг, 832,72 мкмоль, выход 68,00%). МС: $m/z=360$ (M+1).

Стадия 5: 52-6

К смеси **52-5** (300 мг, 832,72 мкмоль) 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (253,75 мг, 999,26 мкмоль) и KOAc (245,17 мг, 2,50 ммоль) в диоксане (8 мл) добавляют $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (60,93 мг, 83,27 мкмоль) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 0,667 ч при 120°C в микроволновой печи. Смесь фильтруют и фильтрат выпаривают до **52-6** (330 мг, неочищенное). МС: $m/z=408$ (M+1).

Стадия 6: 52-7

К смеси **52-6** (330 мг, 810,15 мкмоль) уксусной кислоты (0,2 мл) в ТГФ (10 мл) добавляют перекись водорода (0,4 мл, чистота 30%) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 20°C. Затем раствор фильтруют и концентрируют на роторном испарителе с получением **52-7** (200 мг, неочищенное). МС: $m/z=296$ (M+1).

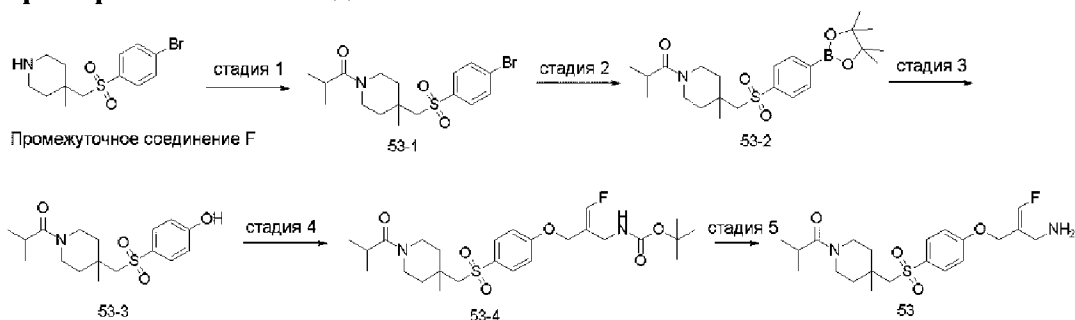
Стадия 7: 52-8

К смеси **52-7** (200 мг, 672,56 мкмоль), **промежуточного соединения А** (100 мг, 372,96 мкмоль) в MeCN (20 мл) добавляют Cs_2CO_3 (364,56 мг, 1,12 ммоль) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 90°C. Затем смесь фильтруют, а фильтрат концентрируют на роторном испарителе с получением **52-8** (150 мг, неочищенное). МС: $m/z=485$ (M+1).

Стадия 8: Соединение 52

К смеси **52-8** (150 мг, 309,55 мкмоль) в ДХМ (10 мл) добавляют HCl/диоксан (4 М, 3 мл) при 20°C и реакционную смесь перемешивают при 20°C в течение 1 часа. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge® Prep C18 5 мкм 19x150 мм; А: 0,1% HCO₂H вода, В: ацетонитрил; градиент: 5-30% В; GT: 15 мин; поток скорость: 15 мл/мин) с получением **соединения 52** (22 мг, 51,10 мкмоль, выход 16,51%, соль HCO₂H). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,47 (с, 1H), 7,90 (д, *J*=8,9 Гц, 2H), 7,28 (д, *J*=81,1 Гц, 1H), 7,26 (д, *J*=8,9 Гц, 2H), 4,75 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 4,35 (кв, *J*=8,5 Гц, 2H), 4,13 (д, *J*=2,4 Гц, 2H), 3,66 (дд, *J*=10,2, 6,0 Гц, 1H), 3,05-3,00 (м, 3H), 2,48 (п, *J*=6,8 Гц, 2H), 1,30-1,23 (м, 2H), 1,06 (д, *J*=1,8 Гц, 6H). МС: *m/z*=385,24 (M+1, ИЭР+).

Пример 50: Синтез Соединения 53



Стадия 1: 53-1

К смеси **промежуточного соединения F** (80 мг, 216,97 мкмоль) и ТЭА (65,87 мг, 650,91 мкмоль) в ДХМ (10 мл) добавляют 2-метилпропаноилхлорид (46,24 мг, 433,94 мкмоль) при 0°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 20°C. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт растворяют в этилацетате (80 мл), промывают H₂O (100 мл x 3), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют, с получением **53-1** (80 мг, 198,83 мкмоль, выход 91,64%). МС: *m/z*=402 (M+1).

Стадия 2: 53-2

К смеси **53-1** (80 мг, 198,83 мкмоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (60,59 мг, 238,60 мкмоль) и циклопентил(дифенил)фосфана; дихлорпалладия; железа (145,49 мг, 198,83 мкмоль) в диоксане (5 мл) добавляют KOAc (304,87 мг, 596,50 мкмоль) при 20°C в атмосфере азота. Реакционный раствор перемешивают в течение 4 часов при 100°C. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе и очищают колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир=1/10-1/1) с получением **53-2** (60 мг, 133,51 мкмоль, выход 67,15%). МС: *m/z*=449 (M+1).

Стадия 3: 53-3

К смеси **53-2** (60 мг, 133,51 мкмоль) в ТГФ (5 мл) и уксусной кислоте (1 мл) добавляют H₂O₂ (1 мл, чистота 30%). Смесь перемешивают при 25°C в течение 1 часа. К смеси добавляют Na₂SO₃ (0,5 г) и перемешивают в течение 20 мин. Смесь фильтруют и

концентрируют, с получением **53-3** (600 мг, неочищенное). МС: $m/z=339$ (M+1).

Стадия 4: 53-4

К смеси **53-3** (600 мг, неочищенное) и **промежуточного соединения А** (94,79 мг, 353,51 мкмоль) в MeCN (10 мл) добавляют Cs₂CO₃ (575,91 мг, 1,77 ммоль) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 80°C. Затем раствор фильтруют и концентрируют с получением **53-4** (60 мг, 113,93 мкмоль, выход 6,45%). МС: $m/z=526$ (M+1).

Стадия 5: Соединение 53

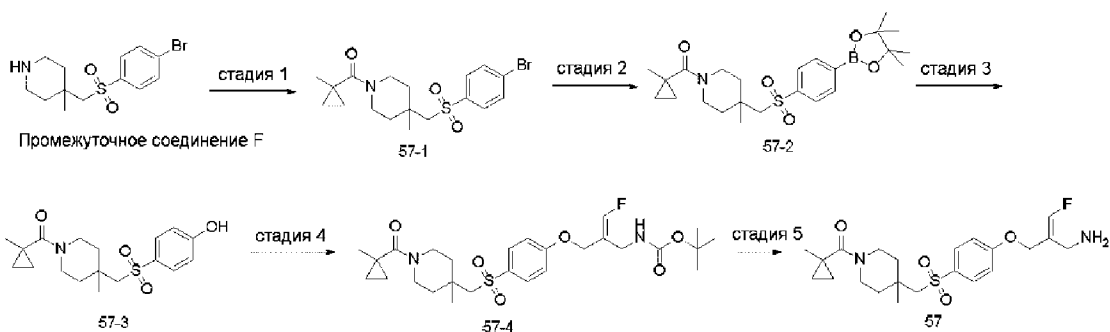
Смесь **53-4** (60 мг, 113,93 мкмоль) в HCl/диоксане (4 М, 3 мл) перемешивают при 20°C в течение 1 часа. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge@ Prep C18 5 мкм 19x150 мм; А: 0,1% HCO₂H вода, В: ацетонитрил; градиент: 10-40% В; GT: 15 мин, поток скорость: 15 мл/мин) с получением **соединения 53** (20 мг, 42,32 мкмоль, выход 37,15%, соль HCO₂H). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,50 (с, 1H), 7,90 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,22 (д, J=80,0 Гц, 1H), 7,21 (д, J=8,0 Гц, 2H), 4,71 (с, 2H), 3,33-3,29 (м, 2H), 3,66-3,62 (м, 2H), 3,56-3,37 (м, 2H), 3,28 (с, 2H), 2,99-2,85 (м, 1H), 1,86-1,82 (с, 1H), 1,67-1,61 (с, 2H), 1,52-1,45 (м, 1H), 1,32 (с, 3H), 1,07 (д, J=6,8 Гц, 6H) ч/млн; МС: $m/z=427,27$ (M+1, ИЭР+).

Соединения формулы (I') или (I) в таблице 7 ниже были получены в соответствии с примером 50 для **Соединения 53**.

Таблица 7

Соед. №	Данные ¹ H ЯМР и/или ЖХ/МС
54	МС: $m/z=441,70$ (M+1, ИЭР+).
55	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,51 (с, 1H), 7,90 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,21 (д, J=80,0 Гц, 1H), 7,20 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,71 (д, J=3,6 Гц, 2H), 3,85-3,69 (м, 4H), 3,61-3,57 (м, 2H), 1,79-1,76 (м, 2H), 1,62-1,56 (м, 2H), 1,33 (с, 5H), 1,19 (с, 2H) ч/млн; МС: $m/z=493,6$ (M+1, ИЭР+).
56	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,52 (с, 1H), 7,89 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,20 (д, J=80,0 Гц, 1H), 7,20 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,71 (д, J=3,6 Гц, 2H), 3,77 (д, J=2,4 Гц, 2H), 3,39-3,34 (м, 4H), 3,27 (с, 2H), 2,49-2,44 (м, 2H), 2,04-1,94 (м, 1H), 1,88-1,84 (м, 3H), 1,69 (д, J=10,4 Гц, 2H), 1,57-1,53 (м, 2H), 1,41 (с, 3H), 1,32 (с, 3H) ч/млн; МС: $m/z=453,7$ (M+1, ИЭР+).

Пример 51: Синтез Соединения 57



Стадия 1: 57-1

К смеси **промежуточного соединения F** (50 мг, 150,49 мкмоль), 1-метилциклопропанкарбоновой кислоты (18,08 мг, 180,58 мкмоль) в ДХМ (10 мл) добавляют ТЭА (45,68 мг, 451,46 мкмоль, 62,92 мкл) и ГАТУ (85,83 мг, 225,73 мкмоль) при 30°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 30°C. Затем добавляют этилацетат (100 мл) и реакционную смесь промывают H₂O (100 мл x 3), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=5/1-1/1, об./об.) с получением **57-1** (55 мг, 132,74 мкмоль, выход 88,20%).

Стадия 2: 57-2

В микроволновую реакционную пробирку объемом 30 мл загружают **57-1** (55 мг, 132,74 мкмоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (50,56 мг, 199,10 мкмоль), циклопентил(дифенил)фосфан, дихлорпалладий, железо (9,71 мг, 13,27 мкмоль) и KOAc (39,08 мг, 398,21 мкмоль) в диоксане (5 мл). После удаления O₂ путем барботирования N₂ в реакционный раствор, пробирку герметично закрывают и нагревают при 120°C в течение 0,5 ч в микроволновом реакторе Biotage. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией (этилацетат в петролейном эфире, 0-100%), с получением **57-2** (40 мг, 86,69 мкмоль, выход 65,31%). МС: m/z=461 (M+1).

Стадия 3: 57-3

Смесь **57-2** (40 мг, 86,69 мкмоль) в ТГФ (1 мл) и H₂O (0,25 мл) добавляют H₂O₂ (0,5 мл, чистота 30%). Смесь перемешивают при 25°C в течение 0,5 часа. К смеси добавляют Na₂SO₃ (0,6 г) и перемешивают в течение 30 мин. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют в вакууме с получением **57-3** (0,5 г, неочищенное). МС: m/z=351 (M+1).

Стадия 4: 57-4

Смесь **57-3** (0,5 г, неочищенное) и **промежуточное соединение A** (152,58 мг, 569,06 мкмоль) в MeCN (50 мл) добавляют Cs₂CO₃ (1,39 г, 4,27 ммоль) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 80°C. Затем раствор фильтруют и концентрируют, с получением **57-4** (80 мг, неочищенное). МС: m/z=538 (M+1).

Стадия 5: Соединение 57

Смесь **57-4** (80 мг, 148,51 мкмоль) в HCl/диоксане (4 M, 3,26 мл) перемешивают при 20°C в течение 1 часа. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе.

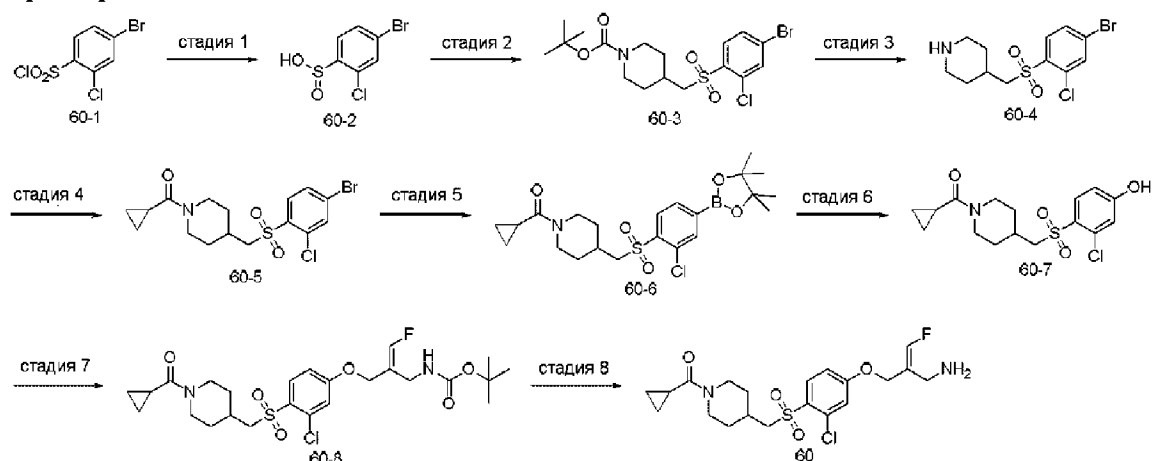
Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ (колонок: XBridge@ Prep C18 5 мкм 19x150 мм; А: 0,1% HCO₂H вода, GT: 15 мин; скорость потока: 15 мл/мин) с получением **соединения 57** (4,2 мг, 8,67 мкмоль, выход 5,84%, соль HCO₂H). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,51 (с, 1H), 7,90 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,32 (д, J=80,0 Гц, 1H), 7,21 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,71 (д, J=3,6 Гц, 2H), 3,93-3,78 (м, 2H), 3,75-3,70 (м, 2H), 3,58-3,54 (м, 2H), 3,31-3,28 (м, 2H), 1,78-1,74 (м, 2H), 1,58-1,54 (м, 2H), 1,33 (с, 3H), 1,28 (с, 3H), 0,86 (д, J=5,0 Гц, 2H), 0,61 (т, J=3,2 Гц, 2H) ч/млн; МС: m/z=439,6 (M+1, ИЭР+).

Соединения формулы (I') или (I) в таблице 8 ниже были получены в соответствии с **примером 51** (начиная с **промежуточного соединения G**) для **Соединения 57**.

Таблица 8

Соед. №	Данные ¹ H ЯМР и/или ЖХ/МС
58	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,86 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,25 (д, J=80,0 Гц, 1H), 7,04 (д, J=10,4 Гц, 2H), 4,72 (д, J=3,6 Гц, 2H), 4,45 (д, J=13,2 Гц, 1H), 4,05 (д, J=14,0 Гц, 1H), 3,8 4-3,81 (м, 2H), 3,31-3,27 (м, 2H), 3,15-2,94 (м, 2H), 2,62 (т, J=12,8 Гц, 1H), 2,22 (д, J=12,4 Гц, 1H), 1,97 (д, J=13,2 Гц, 1H), 1,84 (д, J=13,2 Гц, 3H), 1,72-1,68 (м, 4H), 1,62-1,58 (м, 2H), 1,32 (т, J=13,2 Гц, 1H), 1,26-1,22 (м, 1H) ч/млн; МС: m/z=457,6 (M+1, ИЭР+).
59	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,48 (с, 1H), 7,86 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,24 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,09-6,92 (м, 2H), 4,71 (д, J=3,2 Гц, 2H), 4,45 (д, J=13,6 Гц, 1H), 3,88 (д, J=14,0 Гц, 1H), 3,80 (с, 2H), 3,48-3,44 (м, 2H), 3,13 (т, J=13,2 Гц, 1H), 2,68 (т, J=12,8 Гц, 1H), 2,22 (с, 1H), 2,00-1,96 (м, 1H), 1,87 (д, J=13,2 Гц, 1H), 1,40-1,16 (м, 3H) ч/млн; МС: m/z= 471,6 (M+1, ИЭР+).

Пример 52: Синтез соединения 60



Стадия 1: 60-2

К смеси **60-1** (1,0 г, 3,08 ммоль) в воде (20 мл) добавляют Na₂SO₃ (777,07 мг, 6,17 ммоль) и NaHCO₃ (517,91 мг, 6,17 ммоль) одной порцией, и смесь затем перемешивают при 100°C в течение 1 часа. После снижения температуры до 25°C добавляют HCl (конц.) для

доведения pH до 3. Затем суспензию фильтруют, осадок высушивали с получением **60-2** (0,89 г, 3,07 ммоль, выход 99,57%).

Стадия 2: 60-3

К смеси **60-2** (300 мг, 1,17 ммоль), трет-бутил-4-(бромметил)пиперидин-1-карбоксилат (359,28 мг, 1,29 ммоль) в ДМФ (15 мл) добавляют Na_2CO_3 (373,32 мг, 3,52 ммоль) при 25°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 18 часов при 100°C. Затем раствор гасят H_2O (20 мл) и экстрагируют этилацетатом (15 мл x 2). Объединенные органические слои промывают H_2O (15 мл) и раствором соли (15 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире, от 0 до 80%) с получением **60-3** (100 мг, 220,85 мкмоль, выход 18,81%).

Стадия 3: 60-4

К смеси **60-3** (100 мг, 220,85 мкмоль) в ДХМ (15 мл) добавляют HCl/диоксан (4 М, 2 мл) при 25°C и реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 1 часа. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе с получением **60-4** (100 мг, неочищенная соль HCl). МС: $m/z=352$ (M+1).

Стадия 4: 60-5

К смеси **60-4** (100 мг, 256,98 мкмоль), Et_3N (78,01 мг, 770,94 мкмоль) в ДХМ (20 мл) добавляют циклопропанкарбонилхлорид (29,55 мг, 282,68 мкмоль) при 25°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 25°C. Затем раствор фильтруют и концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире, 0-60% об./об.) с получением **60-5** (73 мг, 173,50 мкмоль, выход 67,52%). МС: $m/z=420$ (M+1).

Стадия 5: 60-6

К смеси **60-5** (73 мг, 173,50 мкмоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (52,87 мг, 208,20 мкмоль) и KOAc (51,08 мг, 520,50 мкмоль) в диоксане (6 мл) добавляют $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (12,70 мг, 17,35 мкмоль) при 25°C. Реакционный раствор нагревают до 120°C в течение 0,667 ч в микроволновой печи. Смесь фильтруют и фильтрат выпаривают, с получением **60-6** (100 мг, неочищенное). МС: $m/z=468$ (M+1).

Стадия 6: 60-7

К смеси **60-6** (100 мг, 213,76 мкмоль) уксусной кислоты (0,3 мл) в ТГФ (10 мл) добавляют H_2O_2 (0,1 мл, чистота 30%) при 25°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 25°C. Затем к раствору добавляют Na_2SO_3 (0,5 г), затем фильтруют и концентрируют на роторном испарителе с получением **60-7** (110 мг, неочищенное). МС: $m/z=358$ (M+1).

Стадия 7: 60-8

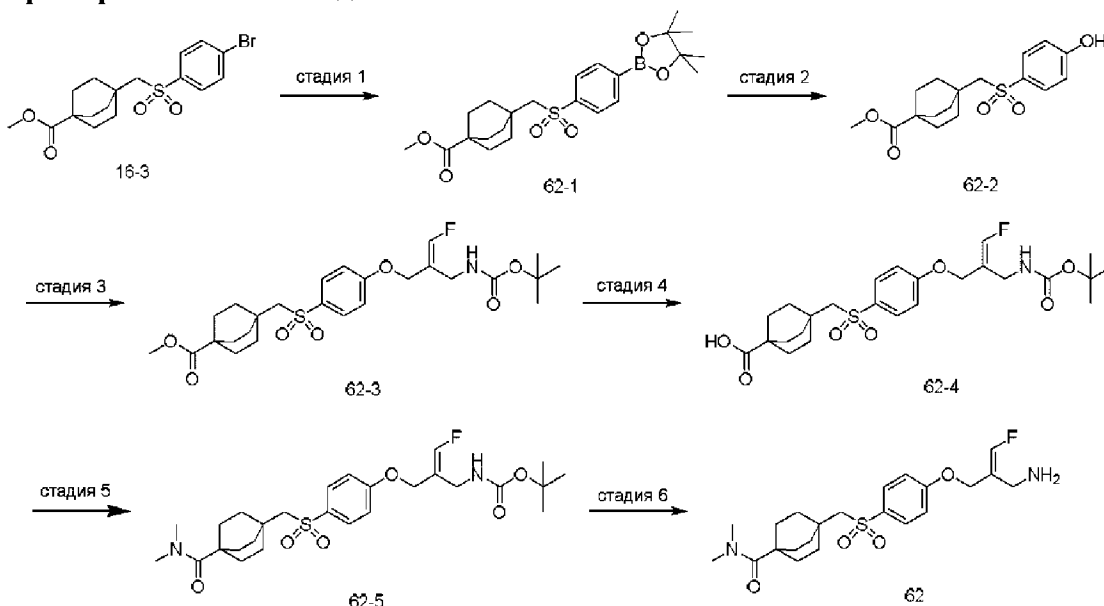
К смеси **60-7** (100 мг, 279,45 мкмоль), промежуточное соединение **A** (74,93 мг, 279,45 мкмоль) в MeCN (20 мл) добавляют Cs_2CO_3 (273,15 мг, 838,34 мкмоль) при 25°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 90°C. Затем смесь фильтруют и

фильтрат концентрируют на роторном испарителе с получением **60-8** (160 мг, неочищенное). МС: $m/z=545$ ($M+1$).

Стадия 8: Соединение 60

К смеси **60-8** (100 мг, 183,47 мкмоль) в ДХМ (20 мл) добавляют HCl/диоксан (4 М, 2 мл) при 20°C, и реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 1 часа. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge® Prep C18 5 мкм 19x150 мм; А: 0,1% HCO₂H вода, GT: 15 мин; скорость потока: 15 мл/мин) с получением **соединения 60** (25 мг, 50,92 мкмоль, выход 27,75%, соль HCO₂H). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,52 (с, 1H), 8,08 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,34 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,26 (д, $J=80,9$ Гц, 1H), 7,20 (дд, $J=8,9, 2,5$ Гц, 1H), 4,75 (д, $J=3,4$ Гц, 2H), 3,83 (д, $J=2,2$ Гц, 2H), 3,27-3,09 (м, 2H), 2,69 (т, $J=13,0$ Гц, 2H), 2,31-2,15 (м, 2H), 2,06-1,77 (м, 6H), 1,50-1,17 (м, 4H), 0,83-0,75 (м, 4H). МС: $m/z=445,56$ ($M+1$, ИЭР+).

Пример 53: Синтез Соединения 62



Стадия 1: 62-1

В микроволновую реакционную пробирку объемом 8 мл загружают **16-3** (140 мг, 348,85 мкмоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (106,30 мг, 418,62 мкмоль), бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (25,50 мг, 34,85 мкмоль) и ацетат калия (102,71 мг, 1,05 ммоль) в диоксане (3 мл). После удаления кислорода путем барботирования азота в реакционный раствор пробирку герметично закрывают и нагревают при 120°C в течение 0,5 ч в микроволновом реакторе Biotage. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением **62-1** (300 мг, неочищенное).

Стадия 2: 62-2

К смеси метил **62-1** (300 мг, 669,08 мкмоль), ацетатной кислоты (669,08 мкмоль, 0,5 мл) в ТГФ (2 мл) добавляют перекись водорода (0,5 мл, чистота 30%) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 0,5 часа при 20°C. Затем раствор

концентрируют на роторном испарителе с получением сырого продукта, который очищают колоночной хроматографией на силикагеле (20 г, этилацетат в петролейном эфире, 0-65%) до **62-2** (120 мг, 354,59 мкмоль, выход 53,0%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,79-7,73 (м, 2H), 6,98-6,91 (м, 2H), 3,64 (с, 3H), 2,92 (с, 2H), 1,83-1,71 (м, 2H), 12H) ч/млн

Стадия 3: 62-3

К смеси **62-2** (120 мг, 354,59 мкмоль), **промежуточного соединения А** (114,09 мг, 425,51 мкмоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляют карбонат цезия (346,60 мг, 1,06 ммоль) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 95°C. Затем смесь фильтруют и фильтрат концентрируют на роторном испарителе с получением неочищенного продукта, который очищают колоночной хроматографией на силикагеле (20 г, этилацетат в петролейном эфире, 0-40%), с получением **62-3** (120 мг, 228,30 мкмоль, выход 64,38%).

Стадия 4: 62-4

К раствору **62-3** (120 мг, 228,30 мкмоль) в ТГФ (4 мл) и воде (2 мл) добавляют моногидрат гидроксида лития (95,79 мг, 2,28 ммоль) при 20°C. Реакционный раствор нагревают до 55°C и перемешивают в течение 1 часа. Затем смесь доводят до pH ~5 с помощью 1 М раствора HCl. Реакционную смесь экстрагируют этилацетатом (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывают раствором соли (20 мл x 2), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют на роторном испарителе, с получением **62-4** (110 мг, 215,01 мкмоль, выход 94,18%).

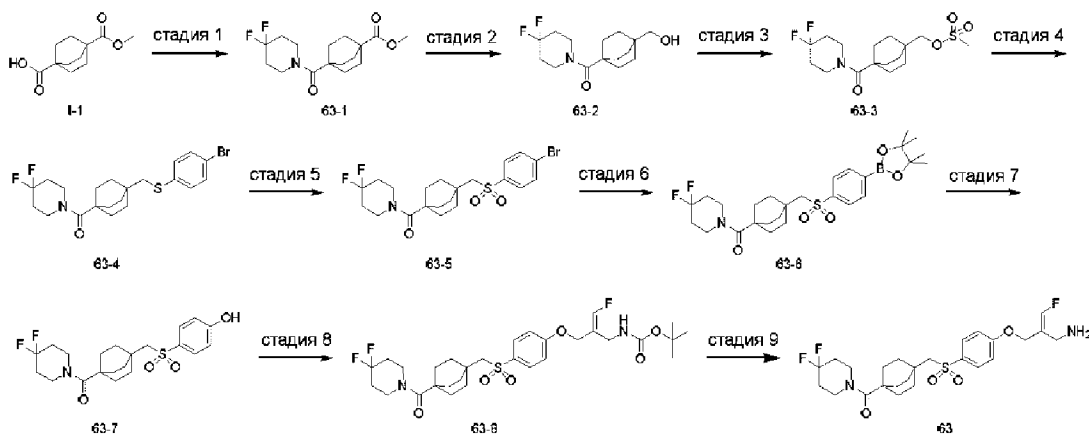
Стадия 5: 62-5

К смеси N-метилметанамина (20,72 мг, 254,10 мкмоль, соль HCl), **62-4** (100 мг, 195,46 мкмоль) в ДХМ (10 мл) добавляют ТЭА (59,34 мг, 586,39 мкмоль, 81,73 мкл) и ГАТУ (89,19 мг, 234,56 мкмоль) при 25°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 2 часов при 25°C. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (12 г, этилацетат в петролейном эфире, 0-100%, об./об.) с получением **62-5** (100 мг, 185,64 мкмоль, выход 94,97%).

Стадия 6: Соединение 62

К раствору **62-5** (100 мг, 185,64 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляют HCl/диоксан (2 мл, 4 М) при 20°C и перемешивают при 20°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрируют с получением неочищенного продукта, который суспендируют с ацетонитрилом (6 мл) в течение 15 минут и фильтруют. Фильтровальную лепешку сушат лиофилизацией (вода:ацетонитрил=4:1, 20 мл) с получением **соединения 62** (67,0 мг, 141,05 мкмоль, выход 75,98%, соль HCl). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 7,91-7,83 (м, 2H), 7,27 (д, *J*=84,0 Гц, 1H), 7,24-7,18 (м, 2H), 4,73 (дд, *J*=3,6, 1,1 Гц, 2H), 3,84 (д, *J*=2,2 Гц, 2H), 3,09 (с, 2H), 3,03 (с, 6H), 1,94-1,85 (м, 6H), 1,77-1,72 (м, 6H) ч/млн МС: *m/z*=439,2 (M+1).

Пример 54: Синтез Соединения 63



Стадия 1: 63-1

К смеси 4,4-дифторпиперидина (684,85 мг, 5,65 ммоль), **I-1** (1 г, 4,71 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляют ТЭА (1,43 г, 14,13 ммоль, 1,97 мл) и ГАТУ (2,15 г, 5,65 ммоль) при 25°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 2 часов при 25°C. Смесь концентрируют, и неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (12 г, этилацетат в петролейном эфире, 0-35% об./об.) с получением **63-1** (1,28 г, 4,06 ммоль, выход 86,15%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 3,75-3,70 (м, 4H), 3,66 (с, 3H), 2,02-1,80 (м, 16H).

Стадия 2: 63-2

К смеси **63-1** (473 мг, 1,5 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляют LiAlH₄ (45,79 мг, 1,21 ммоль) при 0°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 2 часов при 0°C. Добавляют воду (0,1 мл) и перемешивают в течение 15 минут, затем смесь сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют, с получением **63-2** (370 мг, 1,29 ммоль, выход 85,84%).

Стадия 3: 63-3

К смеси **63-2** (370 мг, 1,29 ммоль), ТЭА (390,89 мг, 3,86 ммоль, 538,42 мкл) в ДХМ (5 мл) добавляют ангидрид метансульфокислоты (336,46 мг, 1,93 ммоль) при 0°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 2 часов при 25°C. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (4 г, этилацетат в петролейном эфире, 0-40% об./об.) с получением **63-3** (390 мг, 1,07 ммоль, выход 82,88%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 3,88 (с, 2H), 3,73 (т, J=5,8 Гц, 4H), 3,00 (с, 3H), 2,01-1,87 (м, 10H), 1,5 7-1,53 (м, 6H) ч/млн.

Стадия 4: 63-4

К раствору 4-бромбензолтиола (504,46 мг, 2,67 ммоль), карбоната цезия (1,04 г, 3,20 ммоль) и йодида калия (88,58 мг, 533,61 мкмоль) в ДМФ (3 мл) добавляют **63-3** (390 мг, 1,07 г). ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревают при 55°C в течение 2 часов. Добавляют этилацетат (60 мл) и воду (50 мл), органическую часть промывают раствором соли (50 мл x 3), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют до остатка, который очищают колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире, 0-25% об./об.) с получением **63-4** (300 мг, 654,45 мкмоль, выход 61,32%). МС: m/z=458,1 (M+1).

Стадия 5: 63-5

Смесь **63-4** (300 мг, 654,45 мкмоль) и м-ХПБК (398,60 мг, 1,96 ммоль, чистота 85%) в ДХМ (10 мл) перемешивают при 20°C в течение 2 часов. К смеси добавляют сульфит натрия (1 г) и перемешивают в течение 20 мин. Затем к раствору добавляют этилацетат (20 мл) и воду (20 мл). Органический слой промывают водным раствором NaHCO_3 (30 мл x 3), раствором соли (30 мл x 3), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют, концентрируют с получением **63-5** (270 мг, неочищенное).

Стадия 6: **63-6**

В микроволновую реакционную пробирку объемом 30 мл загружают **63-5** (270 мг, 550,57 мкмоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (167,77 мг, 660,68 мкмоль), бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (40,29 мг, 55,06 мкмоль) и ацетат калия (162,10 мг, 1,65 ммоль) в диоксане (10 мл). После удаления кислорода путем барботирования азота в реакционный раствор пробирку герметично закрывают и нагревают при 120°C в течение 0,5 ч в микроволновом реакторе Biotage. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением **63-6** (500 мг, неочищенное).

Стадия 7: **63-7**

К смеси **63-6** (500 мг, 930,29 мкмоль), ацетатной кислоты (930,29 мкмоль, 1 мл) в тетрагидрофуране (4 мл) добавляют перекись водорода (1 мл, чистота 30%) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 20°C. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе с получением **63-7** (400 мг, неочищенное).

Стадия 8: **63-8**

К смеси **63-7** (200 мг, 467,83 мкмоль), **промежуточного соединения А** (150,52 мг, 561,40 мкмоль) в MeCN (20 мл) добавляют карбонат цезия (457,29 мг, 1,40 ммоль) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 95°C. Затем смесь фильтруют, и фильтрат концентрируют на роторном испарителе с получением неочищенного продукта, который очищают колоночной хроматографией на силикагеле (20 г, этилацетат в петролейном эфире, 0-65%, об./об.) с получением **63-8** (70 мг, 113,87 мкмоль, выход 24,34%).

Стадия 9: **Соединение 63**

К смеси **63-8** (70 мг, 113,87 мкмоль) в диоксане (4 мл) добавляют HCl/диоксан (2 мл, 4 М) при 40°C и перемешивают при 40°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрируют на роторном испарителе с получением неочищенного продукта, который очищают препаративной ВЭЖХ (колонок: XBridge® Prep C18 5 мкм 19x150 мм; А: 0,1% HCO_2H вода, В: ацетонитрил; GT: 15 мин; скорость потока: 15 мл/мин) с получением **соединения 63** (7,5 мг, 13,38 мкмоль, выход 11,75%, соль HCO_2H). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол -d4) δ 8,54 (с, 1H), 7,89-7,83 (м, 2H), 7,27 (д, $J=84,0$ Гц, 1H), 7,2 2-7,18 (м, 2H), 4,70 (д, $J=3,6$ Гц, 2H), 3,79-3,70 (м, 6H), 3,09 (с, 2H), 2,00-1,86 (м, 10H), 1,80-1,74 (м, 6H) ч/млн; MS: $m/z=515,2$ (M+1).

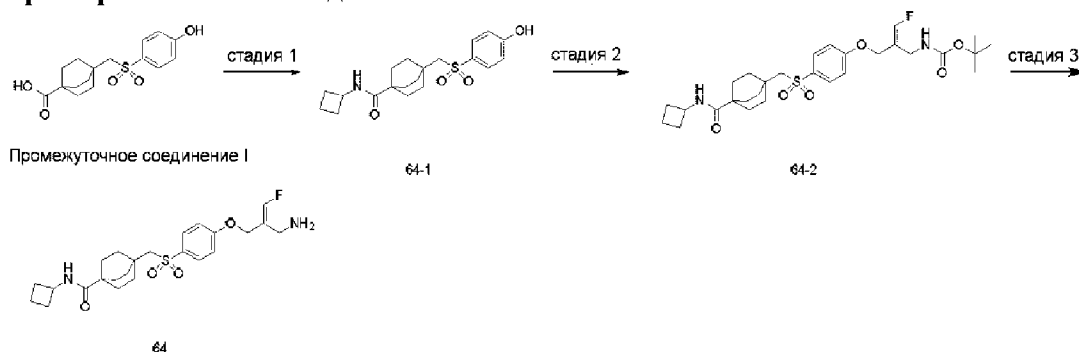
Соединения формулы (I') или (I) в таблице 9 ниже были получены в соответствии с

примером 54 для Соединения 63.

Таблица 9

Соед. №	Данные ^1H ЯМР и/или ЖХ/МС
61	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,89-7,82 (м, 2H), 7,26 (д, $J=80,0$ Гц, 1H), 7,24-7,17 (м, 2H), 4,72 (дд, $J=3,5, 1,0$ Гц, 2H), 3,83 (д, $J=2,2$ Гц, 2H), 3,67-3,58 (м, 2H), 3,45-3,35 (м, 2H), 3,08 (с, 2H), 1,96-1,68 (м, 16H) ч/млн МС: $m/z=465,2$ (M+H).

Пример 55: Синтез соединения 64.



Стадия 1: 64-1

Смесь **промежуточного соединения I** (400 мг, 1,23 ммоль), диизопропилэтиламина (318,73 мг, 2,47 ммоль, 429,55 мкл), ГАТУ (562,62 мг, 1,48 ммоль), циклобутанамина (105,24 мг, 1,48 ммоль) в ДМФ (4 мл) перемешивают при 20°C в течение 16 часов. Смесь выливают в водный раствор NaHCO_3 и фильтруют. Осадок растворяют в смеси ДХМ/MeOH и концентрируют, с получением **64-1** (461 мг, 1,22 ммоль, выход 99,04%). МС: $m/z=378,1$ (M+1).

Стадия 2: 64-2

К смеси **64-1** (461 мг, 1,22 ммоль), **промежуточного соединения A** (360,18 мг, 1,34 ммоль) в MeCN (4 мл) добавляют карбонат цезия (795,78 мг, 2,44 ммоль) при 20°C. Реакционный раствор нагревают до 94°C и перемешивают в течение 1 часа при 94°C. Смесь фильтруют и фильтрат концентрируют на роторном испарителе. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (12 г, этилацетат в петролейном эфире, 20-100%, об./об.) с получением **64-2** (578 мг, 1,02 ммоль, выход 83,81%). МС: $m/z=509,2$ (M+1-56).

Стадия 3: Соединение 64

Смесь **64-2** (578 мг, 1,02 ммоль) и хлористоводородной кислоты/диоксана (4 М, 20 мл) перемешивают в течение 1 часа при 20°C. Смесь концентрируют, суспендируют в ацетонитриле и фильтруют. Осадок растворяют в воде и сушат вымораживанием, с получением **соединения 64** (494 мг, 985,92 мкмоль, выход 96,32%, соль HCl). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,27 (с, 3H), 7,87-7,79 (м, 2H), 7,48-7,44 (м, 1H), 7,35 (д, $J=72,0$ Гц, 1H), 7,24-7,18 (м, 2H), 4,75 (д, $J=3,4$ Гц, 2H), 4,20-4,11 (м, 1H), 3,62 (д, $J=5,8$ Гц, 2H), 3,14 (с, 2H), 2,13-2,01 (м, 2H), 1,98-1,83 (м, 2H), 1,65-1,50 (м, 14H). МС: $m/z=465,2$ (M+1).

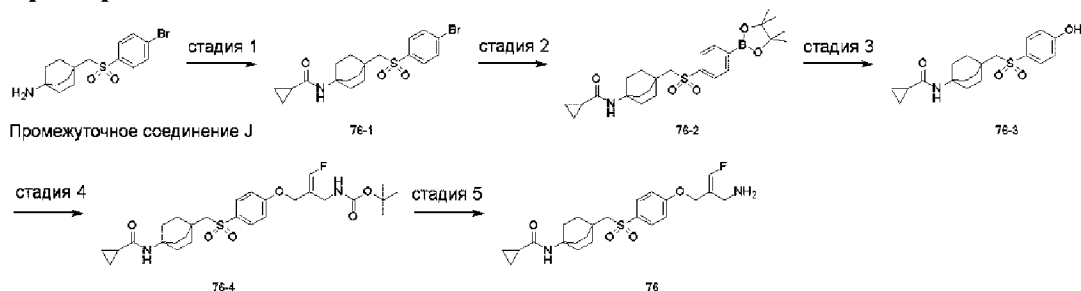
Соединения формулы (I') или (I) в таблице 10 ниже были получены в соответствии с примером 55 для соединения 64.

Таблица 10

Соед. №	Данные ^1H ЯМР и/или ЖХ/МС
65	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,26 (с, 3H), 7,99 (т, $J=6,4$ Гц, 1H), 7,86-7,79 (м, 2H), 7,34 (д, $J=80,0$ Гц, 1H), 7,22-7,17 (м, 2H), 4,74 (д, $J=3,4$ Гц, 2H), 3,80 (дд, $J=9,8, 6,3$ Гц, 2H), 3,60 (с, 2H), 3,14 (с, 2H), 1,62 (с, 12H) ч/млн МС: $m/z=493,1$ (M+1).
66	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,87 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,26 (д, $J=80,9$ Гц, 1H), 7,21 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 4,73 (д, $J=3,5$ Гц, 2H), 3,84 (с, 2H), 3,09 (с, 2H), 3,01 (д, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,75 (с, 12H), 1,06-0,83 (м, 1H), 0,48-0,39 (м, 2H), 0,20-0,15 (м, 2H) ч/млн МС: $m/z=465,2$ (M+1).
67	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,18 (с, 3H), 7,78-7,74 (м, 2H), 7,41 (с, 1H), 7,28 (д, $J=80,0$ Гц, 1H), 7,16-7,11 (м, 2H), 4,67 (д, $J=3,4$ Гц, 2H), 3,55 (с, 2H), 3,05 (с, 2H), 1,49 (с, 12H), 1,13 (с, 3H), 0,49-0,35 (м, 4H) ч/млн МС: $m/z=465,2$ (M+1).
68	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,22 (с, 3H), 7,86-7,79 (м, 2H), 7,34 (д, $J=80,0$ Гц, 1H), 7,30 (т, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,22-7,17 (м, 2H), 4,73 (д, $J=3,4$ Гц, 2H), 3,61 (д, $J=2,1$ Гц, 2H), 3,55-3,43 (м, 1H), 3,33-3,25 (м, 2H), 3,15-3,06 (м, 4H), 1,59 (с, 12H), 1,04 (д, $J=6,1$ Гц, 6H) ч/млн МС: $m/z=497,2$ (M+1).
69	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,86 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,26 (д, $J=80,9$ Гц, 1H), 7,21 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 4,72 (д, $J=3,5$ Гц, 2H), 4,07 (кв, $J=7,3, 6,8$ Гц, 1H), 3,83 (д, $J=2,2$ Гц, 2H), 3,08 (с, 2H), 2,90-2,78 (м, 2H), 2,65-2,47 (м, 2H), 1,74 (с, 12H) ч/млн МС: $m/z=501,2$ (M+1).
70	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,55 (ш, 1H), 7,90 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,24 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,24 (д, $J=81,8$ Гц, 1H), 6,40 (с, 1H), 4,75 (д, $J=3,5$ Гц, 2H), 3,74 (с, 2H), 3,12 (с, 2H), 1,74 (с, 12H), 1,32 (с, 9H) ч/млн МС: $m/z=467,3$ (M+1).
71	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,23 (с, 1H), 7,84-7,66 (м, 2H), 7,21-7,04 (м, 2H), 7,01 (д, $J=84,0$ Гц, 1H), 4,60 (д, $J=3,4$ Гц, 2H), 4,23 (с, 2H), 3,70 (с, 2H), 3,30 (д, $J=2,4$ Гц, 2H), 3,05 (с, 2H), 2,15-1,98 (м, 2H), 1,63-1,43 (м, 12H) ч/млн ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6) δ -129,62 ч/млн МС: $m/z=451,3$ (M+1).
72	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,44 (с, 1H), 7,75 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,13-7,01 (м, 2H), 7,00 (д, $J=84,0$ Гц, 1H), 4,59-4,11 (м, 6H), 3,54 (д, $J=2,7$ Гц, 2H), 2,97 (с, 2H), 1,66 (т, $J=9,8$ Гц, 12H) ч/млн ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол- d_4) δ -103,39 ч/млн МС: $m/z=487,2$ (M+1).

Соед. №	Данные ^1H ЯМР и/или ЖХ/МС
73	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,28 (с, 1H), 7,84-7,76 (м, 2H), 7,21-7,15 (м, 2H), 7,11 (д, $J=84,0$ Гц, 1H), 4,67 (д, $J=3,5$ Гц, 2H), 3,41 (с, 2H), 3,12 (с, 2H), 2,83 (с, 3H), 2,81-2,74 (м, 1H), 1,79 (дд, $J=10,1, 5,5$ Гц, 6H), 1,61 (дд, $J=9,9, 5,5$ Гц, 6H), 0,70-0,64 (м, 2H), 0,57 (дт, $J=7,1, 4,7$ Гц, 2H) ч/млн МС: $m/z=465,2$ (M+1).
74	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,51 (с, 1H), 7,86 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,22 (д, $J=81,2$ Гц, 1H), 7,20 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 4,71 (д, $J=3,5$ Гц, 2H), 3,80 (д, $J=2,2$ Гц, 2H), 3,42 (ш, 4H), 3,08 (с, 2H), 1,87 (дд, $J=10,1, 5,2$ Гц, 6H), 1,75 (дд, $J=10,0, 5,2$ Гц, 6H), 1,12 (ш, 6H) ч/млн МС: $m/z=467,2$ (M+1).
75	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,19 (с, 3H), 7,86-7,78 (м, 2H), 7,35 (д, $J=84,0$ Гц, 1H), 7,29 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,23-7,16 (м, 2H), 4,77-4,67 (м, 2H), 3,61 (д, $J=6,1$ Гц, 3H), 3,13 (с, 2H), 2,60-2,53 (м, 1H), 1,57 (с, 12H), 0,53-0,48 (м, 2H), 0,41-0,32 (м, 2H) ч/млн МС: $m/z=451,3$ (M+1).

Пример 56: Синтез соединения 76



Стадия 1: 76-1

К смеси **промежуточного соединения J** (700 мг, 1,77 ммоль, соль HCl) и ТЭА (538,31 мг, 5,32 ммоль, 741,47 мкл) в ДХМ (30 мл) добавляют циклопропанкарбонилхлорид (222,44 мг, 2,13 ммоль, 193,43 мкл) при 25°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 2 часов при 25°C. Смесь концентрируют, и неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (12 г, этилацетат в петролейном эфире, 0-35% об./об.) с получением **76-1** (590 мг, 1,38 ммоль, выход 78,04%).

Стадия 2: 76-2

В микроволновую реакционную пробирку объемом 30 мл загружают **76-1** (590 мг, 1,38 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (421,67 мг, 1,66 ммоль), бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (101,25 мг, 138,38 мкмоль) и ацетат калия (407,41 мг, 4,15 ммоль) в диоксане (8 мл). После удаления кислорода путем барботирования азота в реакционный раствор, пробирку герметично закрывают и нагревают при 120°C в течение 0,5 ч в микроволновом реакторе Biotage. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют при пониженном давлении, с получением **76-2** (1 г,

неочищенное).

Стадия 3: 76-3

К смеси **76-2** (1 г, 2,10 ммоль), ацетатной кислоты (0,5 мл) в ТГФ (4 мл) добавляют перекись водорода (0,5 мл, чистота 30%) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 0,5 часа при 20°C. Затем раствор концентрируют на ротаторном испарителе с получением неочищенного продукта, который очищают хроматографией на силикагеле (12 г, этилацетат в петролейном эфире, 0-65%, об/об) с получением **76-3** (450 мг, 1,23 ммоль, выход 58,54%).

Стадия 4: 76-4

К смеси **76-3** (450 мг, 1,24 ммоль), **промежуточного соединения А** (398,34 мг, 1,49 ммоль) в MeCN (15 мл) добавляют карбонат цезия (806,77 мг, 2,48 ммоль) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 95°C. Затем смесь фильтруют и фильтрат концентрируют на ротаторном испарителе с получением неочищенного продукта, который очищают хроматографией на силикагеле (12 г, этилацетат в петролейном эфире, 0-65%, об./об.) с получением **76-4** (620 мг, 1,13 ммоль, выход 90,94%).

Стадия 5: Соединение 76

К смеси **76-4** (620 мг, 1,13 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляют HCl/диоксан (4 М, 10 мл) при 20°C и перемешивают при 20°C в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтруют. Фильтровальную лепешку суспендируют с ацетонитрилом (6 мл) в течение 15 минут и фильтруют. Фильтровальную лепешку сушат лиофилизацией (вода:ацетонитрил=4:1, 20 мл) с получением **соединения 76** (449,5 мг, 922,95 мкмоль, выход 81,98%, соль HCl). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,90-7,84 (м, 2H), 7,27 (д, J=80,0 Гц, 1H) 7,25-7,19 (м, 2H), 4,75-4,71 (м, 2H), 3,84 (с, 2H), 3,07 (с, 2H), 1,93-1,86 (м, 6H), 1,82-1,74 (м, 6H), 1,55-1,49 (м, 1H), 0,74 (дт, J=4,6, 2,9 Гц, 2H), 0,66-0,61 (м, 2H) ч/млн МС: m/z=451,2 (M+1).

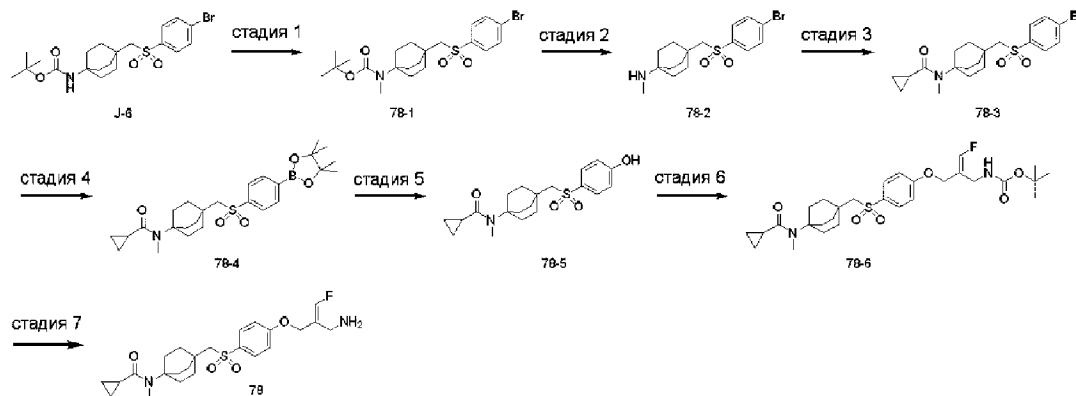
Соединения формулы (I') или (I) в таблице 11 ниже были получены в соответствии с примером **56** для **Соединения 76**.

Таблица 11

Соед. №	Данные ¹ H ЯМР и/или ЖХ/МС
77	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол -d ₄) δ 7,95 (с, 1H), 7,91-7,86 (м, 2H), 7,27 (д, J=80,0 Гц, 1H), 7,26-7,20 (м, 2H), 4,73 (д, J=3,5 Гц, 2H), 3,84 (д, J=2,3 Гц, 2H), 3,54 (с, 2H), 1,99 (с, 6H), 1,11 (с, 9H) ч/млн МС: m/z=425,2 (M+1).
80	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,89-7,84 (м, 2H), 7,27 (д, J=80,0 Гц, 1H), 7,24-7,19 (м, 2H), 4,73 (д, J=3,6 Гц, 2H), 3,84 (д, J=2,3 Гц, 2H), 3,07 (с, 2H), 2,38-2,32 (м, 1H), 1,93-1,84 (м, 6H), 1,82-1,74 (м, 6H), 1,03 (д, J=6,8 Гц, 6H) ч/млн МС: m/z=453,2 (M+1).
81	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,52 (с, 1H), 7,93-7,80 (м, 2H), 7,28-7,18 (м, 2H), 7,23 (д, J=80,0 Гц, 1H), 4,72 (д, J=3,6 Гц, 2H), 3,80 (д, J=2,2 Гц, 2H), 3,07 (с, 2H), 2,50-2,45 (м, 1H), 1,95-1,74 (м, 12H), 1,07-0,95 (м, 4H) ч/млн МС:

Соед. №	Данные ^1H ЯМР и/или ЖХ/МС
	$m/z=487,2$ ($M+H$).
90	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,90-7,83 (м, 2H), 7,27 (д, $J=80,0$ Гц, 1H), 7,25-7,19 (м, 2H), 4,73 (д, $J=3,5$ Гц, 2H), 3,84 (д, $J=2,2$ Гц, 2H), 3,08 (с, 2H), 1,94-1,87 (м, 6H), 1,83-1,76 (м, 6H), 1,13 (с, 9H) ч/млн МС: $m/z=467,3$ ($M+1$).

Пример 57: Синтез Соединения 78



Стадия 1: 78-1

К смеси **J-6** (300 мг, 654,44 мкмоль) в ДМФ (5 мл) добавляют NaN (34,03 мг, 850,77 мкмоль, чистота 60%) при 0°C и перемешивают при 0°C в течение 30 мин. Йодометан (279 мг, 1,97 ммоль, 122,37 мкл) добавляют при 0°C. После добавления смесь перемешивают при 25°C в течение 16 часов. По завершении полученную смесь гасят водой (20 мл) и экстрагируют этилацетатом (30 мл). Отделенный органический слой промывают водой (20 мл x 3) и раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют, с получением неочищенного **78-1** (300 мг, 635,01 мкмоль, выход 97,03%). МС: $m/z=416,0$ ($M+1-56$).

Стадия 2: 78-2

Смесь **78-1** (300 мг, 635,01 мкмоль) и HCl/диоксан (4 М, 5 мл) в диоксане (2 мл) перемешивают при 25°C в течение 1 часа. Полученную смесь концентрируют, с получением неочищенного **78-2** (230 мг, 617,75 мкмоль, выход 97,28%, соль HCl). МС: $m/z=372,1$ ($M+1$).

Стадия 3: 78-3

К смеси **78-2** (230 мг, 617,75 мкмоль) и диизопропилэтиламина (79,84 мг, 617,75 мкмоль, 107,60 мкл) в ДХМ (20 мл) добавляют циклопропанкарбонилхлорид (64,58 мг, 617,75 мкмоль, 56,15 мкл) при 0°C. После добавления раствор перемешивают при 25°C в течение 1 часа. По завершении полученный раствор промывают водой (20 мл) и раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире, 5-10%, об./об.) с получением **78-3** (200 мг, 454,14 мкмоль, выход 73,52%). МС: $m/z=440,1$ ($M+1$).

Стадия 4: 78-4

Смесь **78-3** (200 мг, 454,14 мкмоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (173 мг, 681,27 мкмоль),

бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (33 мг, 45,10 мкмоль) и ацетата калия (82 мг, 1,37 ммоль) в диоксане (10 мл) подвергают микроволновой обработке при 120°C в течение 40 мин. По завершении полученную смесь охлаждают до комнатной температуры, фильтруют и концентрируют с получением неочищенного **78-4** (220 мг, 451,32 мкмоль, выход 99,38%). МС: $m/z=488,2$ ($M+1$).

Стадия 5: **78-5**

Смесь **78-4** (220 мг, 451,32 мкмоль), перекиси водорода (1 мл, чистота 30%) и кислого ацетатна (1 мл) в ТГФ (4 мл) перемешивают при 25°C в течение 1 часа. По завершении полученный раствор гасят сульфитом натрия, фильтруют и концентрируют с получением неочищенного **78-5** (170 мг, 450,34 мкмоль, выход 99,78%). МС: $m/z=378,1$ ($M+1$).

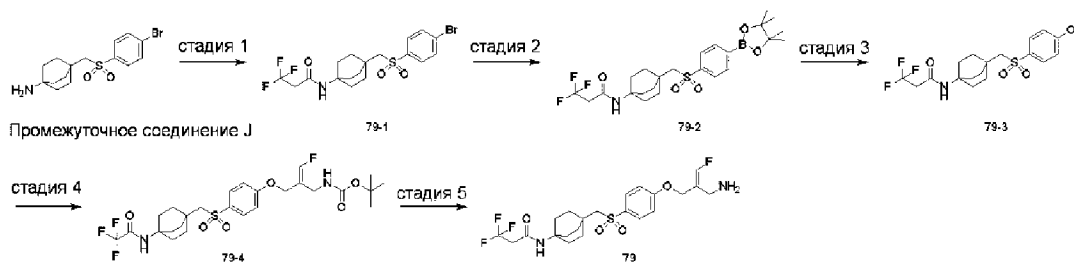
Стадия 6: **78-6**

Смесь **78-5** (170 мг, 450,34 мкмоль) и Cs_2CO_3 (733,64 мг, 2,25 ммоль) в MeCN (20 мл) перемешивают при 95°C в течение 2 часов. По завершении полученную смесь фильтруют. Фильтрат концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире, 25-50% об./об.), с получением **78-6** (180 мг, 318,75 мкмоль, выход 70,78%). МС: $m/z=509,2$ ($M+1-56$).

Стадия 7: Соединение **78**

Смесь **78-6** (180 мг, 318,75 мкмоль) и HCl/диоксан (4 М, 5 мл) в диоксане (2 мл) перемешивают при 25°C в течение 1 часа. Полученную смесь концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge® Prep C18 5 мкм 19x150 мм; А: 0,2% HCO_2H вода, В: ацетонитрил; градиент: 5-50% В; GT: 25 мин; скорость потока: 15 мл/мин) с получением **соединения 78** (15 мг, 32,29 мкмоль, выход 10,13%, соль HCO_2H). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,43 (с, 1H), 7,84-7,70 (м, 2H), 7,17-7,07 (м, 2H), 7,14 (д, $J=80,0$ Гц, 1H), 4,63 (д, $J=3,5$ Гц, 2H), 3,72 (д, $J=2,1$ Гц, 2H), 3,00 (с, 3H), 2,98 (с, 2H), 1,97 (дд, $J=9,9, 5,8$ Гц, 6H), 1,76-1,63 (м, 7H), 0,67-0,61 (м, 4H) ч/млн МС: $m/z=465,2$ ($M+1$).

Пример 58: Синтез Соединения **79**



Стадия 1: **79-1**

К смеси 3,3,3-трифторпропановой кислоты (71,36 мг, 557,31 мкмоль, 49,22 мкл), **промежуточного соединения J** (200 мг, 506,64 мкмоль, соль HCl) в ДХМ (5 мл) добавляют ТЭА (153,80 мг, 1,52 ммоль, 211,85 мкл) и ГАТУ (231,17 мг, 607,97 мкмоль) при 25°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 2 часов при 25°C. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (12 г, этилацетат в петролейном эфире, 0-35%, об./об.) с получением **79-1** (160 мг, 341,64 мкмоль, выход 67,43%).

Стадия 2: 79-2

В микроволновую реакционную пробирку объемом 30 мл загружают **79-1** (160 мг, 341,64 мкмоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (104,11 мг, 409,97 мкмоль), бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (25,0 мг, 34,16 мкмоль) и ацетат калия (100,59 мг, 1,02 ммоль) в диоксане (2 мл). После удаления кислорода путем барботирования азота в реакционный раствор пробирку герметично закрывают и нагревают при 120°C в течение 0,5 ч в микроволновом реакторе Biotage. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением **79-2** (300 мг, неочищенное).

Стадия 3: 79-3

К смеси **79-2** (300 мг, 582,08 мкмоль), ацетатной кислоты (0,2 мл) в ТГФ (1 мл) добавляют перекись водорода (0,2 мл, чистота 30%) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 0,5 часа при 20°C. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе с получением неочищенного продукта, который очищают хроматографией на силикагеле (12 г, этилацетат в петролейном эфире, 0-65%, об./об.) с получением **79-3** (55 мг, 135,66 мкмоль, выход 23,31%).

Стадия 4: 79-4

К смеси **79-3** (55 мг, 135,66 мкмоль), **промежуточного соединения А** (43,65 мг, 162,79 мкмоль) в MeCN (5 мл) добавляют карбонат цезия (132,60 мг, 406,97 мкмоль) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 95°C. Затем смесь фильтруют и фильтрат концентрируют на роторном испарителе с получением неочищенного продукта, который очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире, 0-65%, об./об.) с получением **79-4** (28 мг, 47,25 мкмоль, выход 34,83%).

Стадия 5: Соединение 79

К раствору **79-4** (28 мг, 47,25 мкмоль) в ДХМ (1 мл) добавляют HCl/диоксан (4 М, 222,34 мкл) при 20°C и перемешивают при 20°C в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтруют. Фильтровальную лепешку суспендируют с ацетонитрилом (3 мл) в течение 15 минут и фильтруют. Фильтровальную лепешку сушат лиофилизацией (вода:ацетонитрил=4:1, 20 мл) с получением **соединения 79** (7,5 мг, 14,18 мкмоль, выход 30,01%, соль HCl). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,25 (с, 3H), 7,86-7,81 (м, 2H), 7,78 (с, 1H), 7,35 (д, *J*=80,0 Гц, 1H), 7,22-7,19 (м, 2H), 4,74 (д, *J*=3,5 Гц, 2H), 3,62 (с, 2H), 3,59-3,56 (м, 1H), 3,17-3,14 (м, 1H), 3,12 (с, 2H), 1,80-1,62 (м, 12H) ч/млн МС: *m/z*=493,2 (*M*+1).

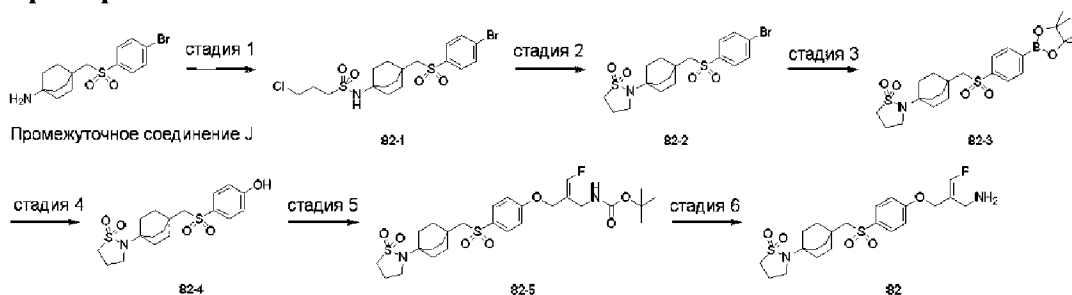
Соединения формулы (I') или (I) в таблице 12 ниже были получены в соответствии с **примером 58** для **соединения 79**.

Таблица 12

Соед. №	Данные ¹ H ЯМР и/или ЖХ/МС
84	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 7,91-7,81 (м, 2H), 7,27 (д, <i>J</i> =80,0 Гц, 1H), 7,24-7,18 (м, 2H), 4,73 (д, <i>J</i> =3,6 Гц, 2H), 3,84 (д, <i>J</i> =2,2 Гц, 2H), 3,08 (с, 2H), 2,45-2,40 (м, 1H), 1,95-1,73 (м, 13H), 1,69-1,58 (м, 1H) ч/млн МС: <i>m/z</i> =487,2

Соед. №	Данные ^1H ЯМР и/или ЖХ/МС
	(M+1).
85	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,91-7,83 (м, 2H), 7,27 (д, $J=80,0$ Гц, 1H), 7,21 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 6,98 (с, 1H), 4,73 (д, $J=3,6$ Гц, 2H), 3,84 (д, $J=2,3$ Гц, 2H), 3,08 (с, 2H), 1,90 (дд, $J=10,4$, 5,1 Гц, 6H), 1,80 (дд, $J=10,5$, 5,1 Гц, 6H), 1,19 (с, 4H) ч/млн МС: $m/z=519,2$ (M+1).
86	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,91-7,82 (м, 2H), 7,27 (д, $J=80,0$ Гц, 1H), 7,24-7,20 (м, 2H), 4,73 (д, $J=3,5$ Гц, 2H), 3,84 (д, $J=2,2$ Гц, 2H), 3,09 (с, 2H), 1,98-1,92 (м, 6H), 1,85-1,78 (м, 6H), 1,28-1,17 (м, 4H) ч/млн МС: $m/z=469,2$ (M+1).
91	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,90-7,83 (м, 2H), 7,27 (д, $J=84,0$ Гц, 1H), 7,24-7,17 (м, 2H), 6,38 (с, 0,5H), 4,72 (д, $J=3,5$ Гц, 2H), 3,84 (д, $J=2,3$ Гц, 2H), 3,07 (с, 2H), 1,94-1,86 (м, 6H), 1,82-1,74 (м, 6H), 1,27 (с, 3H), 0,99 (кв, $J=3,8$ Гц, 2H), 0,53 (кв, $J=3,9$ Гц, 2H) ч/млн МС: $m/z=465,2$ (M+1).
92	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,88-7,84 (м, 2H), 7,27 (д, $J=84,0$ Гц, 1H), 7,23-7,18 (м, 2H), 7,07 (с, 0,3H), 4,72 (д, $J=3,5$ Гц, 2H), 3,84 (д, $J=2,2$ Гц, 2H), 3,07 (с, 2H), 3,03-2,97 (м, 1H), 2,17-2,12 (м, 2H), 2,08-2,00 (м, 2H), 1,97-1,91 (м, 1H), 1,90-1,75 (м, 13H) ч/млн МС: $m/z=465,2$ (M+1).

Пример 59: Синтез Соединения 82



Стадия 1: 82-1

К смеси **промежуточного соединения J** (300 мг, 759,97 мкмоль, соль HCl) и ДИПЭА (294,65 мг, 2,28 ммоль, 397,11 мкл) в ДМФ (4 мл) добавляют 3-хлорпропан-1-сульфонилхлорид (269,10 мг, 1,52 ммоль, 185,59 мкл) при 25°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 2 часов при 25°C. К смеси добавляют этилацетат (50 мл) и промывают раствором соли (50 мл). Органический слой концентрируют на роторном испарителе с получением сырого продукта, который очищают хроматографией на силикагеле (4 г, этилацетат в петролейном эфире, 0-35%, об./об.) с получением **82-1** (80 мг, 160,36 мкмоль, выход 21,10%).

Стадия 2: 82-2

К смеси **82-1** (80 мг, 160,36 мкмоль) в ДМФ (2 мл) добавляют карбонат цезия (156,74 мг, 481,08 мкмоль) при 30°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 0,5 часа при

30°C. К смеси добавляют этилацетат (50 мл) и промывают раствором соли (50 мл). Органический слой концентрируют на роторном испарителе с получением **82-2** (75 мг, неочищенное). МС: $m/z=462,0$ ($M+1$).

Стадия 3: **82-3**

В микроволновую реакционную пробирку объемом 30 мл загружают **82-2** (75 мг, 162,19 мкмоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (49,42 мг, 194,63 мкмоль), бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (11,87 мг, 16,22 мкмоль) и ацетат калия (47,75 мг, 486,57 мкмоль) в диоксане (4 мл). После удаления кислорода путем барботирования азота в реакционный раствор пробирку герметично закрывают и нагревают при 120°C в течение 0,5 ч в микроволновом реакторе Biotage. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением **82-3** (120 мг, неочищенное).

Стадия 4: **82-4**

К смеси **82-3** (120 мг, 235,53 мкмоль) ацетатной кислоты (0,1 мл) в ТГФ (2 мл) добавляют перекись водорода (0,1 мл, чистота 30%) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 0,5 часа при 20°C. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе с получением неочищенного продукта, который очищают хроматографией на силикагеле (4 г, этилацетат в петролейном эфире, 0-80%, об./об.) с получением **82-4** (50 мг, 125,15 мкмоль, выход 53,13%).

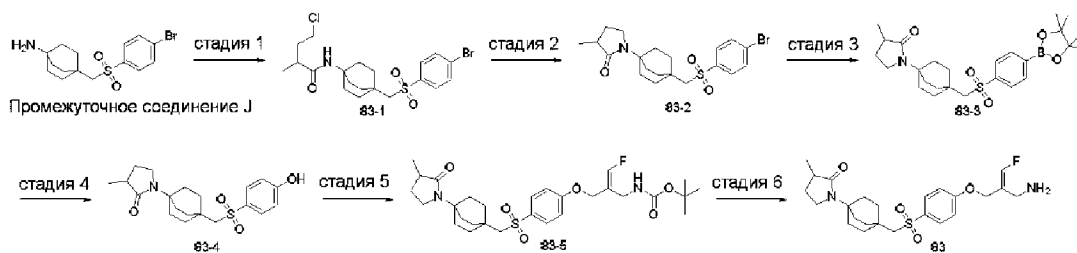
Стадия 5: **82-5**

К смеси **82-4** (50 мг, 125,15 мкмоль), **промежуточного соединения А** (40,27 мг, 150,18 мкмоль) в MeCN (3 мл) добавляют карбонат цезия (81,55 мг, 250,30 мкмоль) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 95°C. Затем смесь фильтруют и фильтрат концентрируют на роторном испарителе с получением неочищенного продукта, который очищают хроматографией на силикагеле (12 г, этилацетат в петролейном эфире, 0-65%, об./об.) с получением **82-5** (45 мг, 76,70 мкмоль, выход 61,28%).

Стадия 6: **Соединение 82**

К смеси **82-5** (45 мг, 76,70 мкмоль) в ДХМ (1 мл) добавляют HCl/диоксан (4 М, 1 мл) при 20°C и перемешивают при 20°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрируют с получением неочищенного продукта. К неочищенному продукту добавляют дихлорметан (20 мл) и промывают насыщенным раствором NaHCO₃ (15 мл x 3) и водой (15 мл). Органический слой концентрируют и сушат лиофилизацией (вода:ацетонитрил=4:1, 10 мл) с получением **соединения 82** (8 мг, 16,44 мкмоль, выход 21,44%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 7,86-7,80 (м, 2H), 7,20-7,14 (м, 2H), 6,94 (д, *J*=84,0 Гц, 1H), 4,66 (дд, *J*=3,6, 1,2 Гц, 2H), 3,46 (д, *J*=2,5 Гц, 2H), 3,34 (д, *J*=6,5 Гц, 2H), 3,16 (т, *J*=7,5 Гц, 2H), 3,06 (с, 2H), 2,26-2,18 (м, 2H), 2,01-1,94 (м, 6H), 1,84-1,77 (м, 6H) ч/млн МС: $m/z=487,2$ ($M+1$).

Пример 60: Синтез Соединения 83



Стадия 1: 83-1

К смеси **промежуточного соединения J** (700,27 мг, 1,77 ммоль, соль HCl), ДИПЭА (625,28 мг, 4,84 ммоль, 842,69 мкл) в ДХМ (15 мл) добавляют 4-хлор-2-метилбутаноилхлорид (250 мг, 1,61 ммоль, 103,62 мкл). После добавления смесь перемешивают при 25°C в течение 16 часов. По завершении полученный раствор концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=3:1) с получением **83-1** (700 мг, 1,47 ммоль, выход 91,03%). МС: $m/z=476,1$ (M+1).

Стадия 2: 83-2

Смесь **83-1** (400 мг, 838,83 мкмоль) и t-BuOK (188 мг, 1,68 ммоль) в ДМСО (10 мл) перемешивают при 25°C в течение 1 часа. По завершении полученную смесь разбавляют водой и экстрагируют ДХМ. Отделенный органический слой трижды промывают водой и раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=1:1) с получением **83-2** (250 мг, 567,67 мкмоль, выход 67,67%). МС: $m/z=440,1$ (M+1).

Стадия 3: 83-3

Смесь **83-2** (250 мг, 567,67 мкмоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (216 мг, 850,60 мкмоль), бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (42 мг, 57,40 мкмоль) и ацетата калия (433 мг, 1,70 ммоль) в диоксане (5 мл) подвергают микроволновой обработке при 120°C в течение 30 мин. По завершении полученную смесь охлаждают до комнатной температуры, фильтруют и концентрируют, с получением **83-3** (неочищенное, 250 мг).

Стадия 4: 83-4

Смесь **83-3** (250 мг, 512,86 мкмоль), перекиси водорода (1 мл, чистота 30%) и кислого ацетата (1 мл) в ТГФ (4 мл) перемешивают при 25°C в течение 1 часа. По окончании полученный раствор гасят сульфитом натрия, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=1:1) с получением **83-4** (120 мг, 317,88 мкмоль, выход 61,98%). МС: $m/z=378,2$ (M+1).

Стадия 5: 83-5

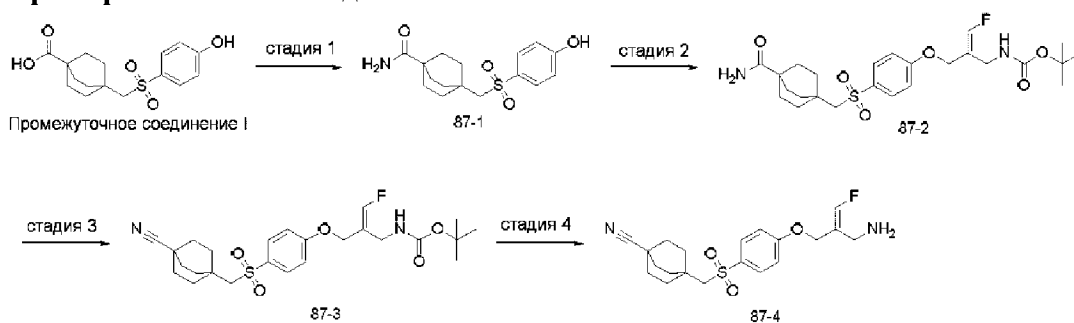
Смесь **83-4** (120 мг, 317,88 мкмоль), **промежуточного соединения А** (94 мг, 350,59 мкмоль) и карбоната цезия (517,86 мг, 1,59 ммоль) в MeCN (20 мл) перемешивают при 95°C в течение 1 часа. По завершении полученную смесь охлаждают до комнатной температуры и фильтруют. Фильтрат концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире, 20-50% об./об.) с получением **83-5** (130 мг, 230,21 мкмоль, выход 61,98%). МС: $m/z=378,2$ (M+1).

мкмоль, выход 72,42%). МС: $m/z=509,2$ ($M+1-56$).

Стадия 6: Соединение 83

Смесь **83-5** (130 мг, 230,21 мкмоль) и HCl/диоксан (4 М, 5 мл) в диоксане (4 мл) перемешивают при 25°C в течение 1 часа. По завершении полученную смесь фильтруют с получением фильтровальной лепешки в виде **соединения 83** (80 мг, 159,66 мкмоль, выход 69,36%, соль HCl). ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-*d*₄) δ 7,79-7,73 (м, 2H), 7,20 (д, $J=64,0$ Гц, 1H), 7,14-7,10 (м, 2H), 4,63 (д, $J=3,4$ Гц, 2H), 3,74 (д, $J=2,1$ Гц, 2H), 3,35-3,30 (м, 1H), 3,29-3,23 (м, 1H), 2,97 (с, 2H), 2,27-2,21 (м, 1H), 2,05-2,02 (м, 1H), 2,01-1,88 (м, 6H), 1,70 (т, $J=7,9$ Гц, 6H), 1,41-1,38 (м, 1H), 0,99 (д, $J=7,1$ Гц, 3H) ч/млн. МС: $m/z=465,2$ ($M+1$).

Пример 61: Синтез Соединения 87



Стадия 1: 87-1

К смеси **промежуточного соединения I** (200 мг, 616,54 мкмоль), хлорида аммония (989,39 мг, 18,50 ммоль) и ГАТУ (352 мг, 925,76 мкмоль) в ДМФ (10 мл) добавляют ДИПЭА (239 мг, 1,85 ммоль, 322,10 мкл). После добавления смесь перемешивают при 25°C в течение 16 часов. По завершении полученную смесь разбавляют водой (20 мл) и экстрагируют этилацетатом (30 мл). Отделенный органический слой промывают водой (20 мл x 3) и раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют до **87-1** (180 мг, 556,58 мкмоль, выход 90,27%). МС: $m/z=324,1$ ($M+1$).

Стадия 2: 87-2

Смесь **87-1** (180 мг, 556,58 мкмоль), **промежуточного соединения А** (179,08 мг, 667,89 мкмоль) и карбоната цезия (906,72 мг, 2,78 ммоль) в MeCN (30 мл) перемешивают при 95°C в течение 1 часа. Полученную смесь фильтруют и концентрируют, с получением **87-2** (280 мг, 548,36 мкмоль, выход 98,52%). МС: $m/z=455,1$ ($M+1-56$).

Стадия 3: 87-3

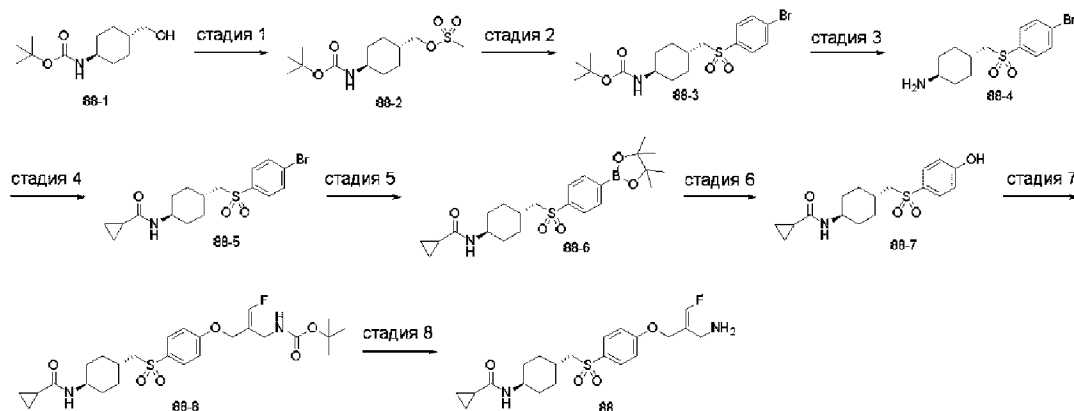
Смесь **87-2** (280 мг, 548,36 мкмоль) и реагент Берджесса (392 мг, 1,64 ммоль) в ДХМ (10 мл) перемешивают при 25°C в течение 1 часа. Полученный раствор концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=5/1, об./об.) с получением **87-3**. (200 мг, 406,01 мкмоль, выход 74,04%). МС: $m/z=437,1$ ($M+1-56$).

Стадия 4: Соединение 87

Смесь **87-3** (200 мг, 406,01 мкмоль) и HCl/диоксана (4 М, 5 мл) в диоксане (2 мл) перемешивают при 25°C в течение 1 часа. По завершении полученную смесь фильтруют, с получением фильтровальной лепешки в виде **соединения 87** (120 мг, 279,75 мкмоль, выход

68,90%, соль HCl). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,91-7,83 (м, 2H), 7,27 (д, $J=80,0$ Гц, 1H), 7,25-7,18 (м, 2H), 4,73 (д, $J=3,5$ Гц, 2H), 3,84 (д, $J=2,3$ Гц, 2H), 3,09 (с, 2H), 1,99-1,90 (м, 6H), 1,80 (дд, $J=10,4, 5,5$ Гц, 6 ч). МС: $m/z=393,1$ ($M+1$).

Пример 62: Синтез Соединения 88



Стадия 1: 88-2

К смеси **88-1** (1 г, 4,36 ммоль), ТЭА (1,32 г, 13,08 ммоль, 1,82 мл) в ДХМ (20 мл) добавляют ангидрид метансульфоновой кислоты (911,56 мг, 5,23 ммоль) одной порцией при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при 20°C в течение 1 часа. Добавляют воду (30 мл) и смесь экстрагируют ДХМ (150 мл), промывают водой и раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия. Затем органические фазы концентрируют, с получением **88-2** (1,3 г, 4,23 ммоль, выход 96,98%).

Стадия 2: 88-3

Смесь **88-2** (1,3 г, 4,23 ммоль), 4-бромбензолсульфиновой кислоты (1,22 г, 5,50 ммоль) и карбоната цезия (4,13 г, 12,69 ммоль) в ДМФ (10 мл) нагревают до 120°C и перемешивают при 120°C в течение 1 часа. Добавляют воду (30 мл) и смесь экстрагируют этилацетатом (150 мл), промывают водой и раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе, неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире, 10-50%, об./об.) с получением **88-3** (1,2 г, 2,78 ммоль, выход 65,61%).

Стадия 3: 88-4

Смесь **88-3** (0,35 г, 809,49 мкмоль) в HCl/диоксане (4 М, 6,07 мл) перемешивают при 30°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрируют с получением **88-4** (0,29 г, 786,51 мкмоль, выход 97,16%, соль HCl). МС: $m/z=332,0$ ($M+1$).

Стадия 4: 88-5

К смеси **88-4** (0,29 г, 786,51 мкмоль, соль HCl), ТЭА (397,94 мг, 3,93 ммоль, 548,12 мкл) в ДХМ (10 мл) добавляют циклопропанкарбонилхлорид (246,65 мг, 2,36 ммоль, 214,48 мкл) по каплям при 0°C в течение 0,2 часа и перемешивают при 30°C в течение 0,8 часа. Добавляют воду (20 мл) и смесь экстрагируют ДХМ (30 мл), промывают раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия. Органические фазы концентрируют, с получением **88-5** (300 мг, 749,38 мкмоль, выход 95,28%). МС: $m/z=400,0$ ($M+1$).

Стадия 5: 88-6

Смесь **88-5** (300 мг, 749,38 мкмоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (228,36 мг, 899,26 мкмоль), бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (27,42 мг, 37,47 мкмоль), ацетата калия (227,66 мг, 2,25 ммоль) в диоксане (15 мл) перемешивают при 120°C в микроволновой печи в течение 0,7 часа. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют с получением **88-6** (335 мг, 748,78 мкмоль, выход 99,92%).

Стадия 6: **88-7**

К смеси **88-6** (335 мг, 748,78 мкмоль) в кислом ацетате (1 мл) и ТГФ (4 мл) добавляют по каплям перекись водорода (0,25 мл, чистота 30%) при 20°C и перемешивают в течение 1 часа. Добавляют сульфит натрия (1,0 г), смесь фильтруют и концентрируют, с получением **88-7** (200 мг, 592,71 мкмоль, выход 79,16%).

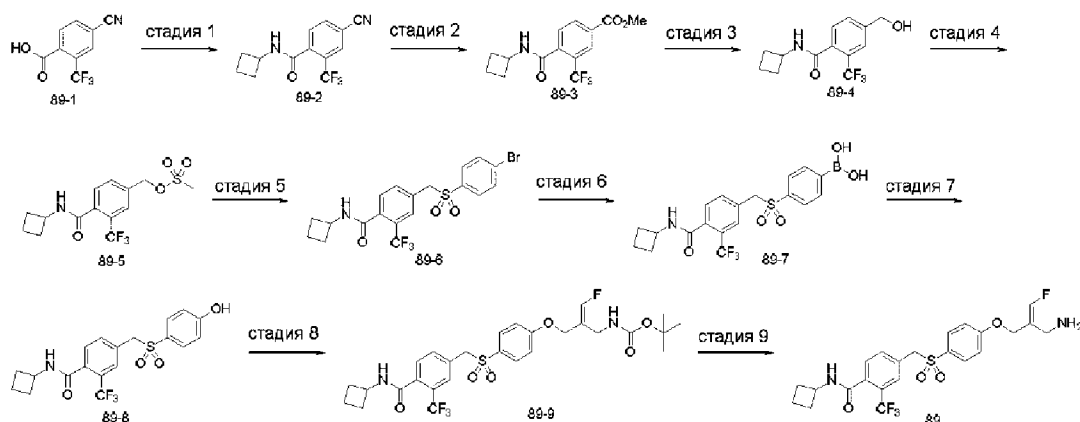
Стадия 7: **88-8**

К смеси соединения **88-7** (200 мг, 592,71 мкмоль) в MeCN (30 мл) добавляют карбонат цезия (579,35 мг, 1,78 ммоль), **промежуточное соединение А** (190,70 мг, 711,25 мкмоль) и перемешивают при 95°C в течение 0,8 часа. Реакционную смесь концентрируют, и остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире, 10-30%, об./об.) с получением **88-8** (145 мг, 276,38 мкмоль, выход 46,63%).

Стадия 8: Соединение **88**

Смесь **88-8** (145 мг, 276,38 мкмоль) в HCl/диоксане (4 М, 2,07 мл) перемешивают при 30°C в течение 1 часа. Затем раствор концентрируют и остаток очищают препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge® Prep C18 5 мкм 19x150 мм; А: 0,2% HCO₂H вода, В: ацетонитрил; градиент: 5-95% В; GT: 25 мин, скорость потока: 15 мл/мин) с получением **соединения 88** (5,6 мг, 11,90 мкмоль, выход 4,31%, соль HCO₂H). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,44 (с, 1H), 7,91-7,69 (м, 2H), 7,12 (д, *J*=80,0 Гц, 1H), 7,20-7,08 (м, 2H), 4,63 (д, *J*=3,5 Гц, 2H), 3,69 (д, *J*=2,3 Гц, 2H), 3,52-3,44 (м, 1H), 3,28 (д, *J*=6,4 Гц, 1H), 3,03 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 1,80 (д, *J*=14,9 Гц, 4H), 1,45-1,39 (м, 1H), 1,12 (кв, *J*=10,6 Гц, 4H), 0,73 (тд, *J*=4,7, 2,1 Гц, 2H), 0,62-0,58 (м, 2H) ч/млн МС: *m/z*=425,1 (M+1).

Пример 63: Синтез соединения **89**



Стадия 1: **89-2**

Смесь **89-1** (1,1 г, 5,11 ммоль), циклобутанамина (400,02 мг, 5,62 ммоль, 480,22 мкл), ГАТУ (2,92 г, 7,67 ммоль), ДИПЭА (1,98 г, 15,34 ммоль, 2,67 мл) в ДМФ (10 мл)

перемешивают при 30°C в течение 3 часов. Добавляют воду (50 мл), и смесь экстрагируют этилацетатом (150 мл), промывают раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия, органические фазы концентрируют и очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире, 10-50%, об./об.) с получением **89-2** (1,3 г, 4,85 ммоль, выход 94,78%). МС: $m/z=269,0$ (M+1).

Стадия 2: 89-3

Смесь **89-2** (1 г, 3,73 ммоль) в HCl в метаноле (4 М, 46,60 мл) нагревают до 90°C и перемешивают при 90°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрируют и очищают флэш-хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире, 5-50% об./об.), с получением **89-3** (0,5 г, 1,66 ммоль, выход 44,52%). МС: $m/z=302,1$ (M+1).

Стадия 3: 89-4

Смесь **89-3** (несколько порций, 1 г, 3,32 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляют по каплям DIBAL-H в гексане (1 М, 13,28 мл) и перемешивают при 0°C в течение 1 часа. Добавляют воду (5 мл), смесь фильтруют, фильтрат концентрируют и очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире, 10-50%, об./об.) с получением **89-4** (700 мг, 2,56 ммоль, выход 77,18%). МС: $m/z=274,1$ (M+1).

Стадия 4: 89-5

К смеси **89-4** (0,5 г, 1,83 ммоль), ТЭА (555,48 мг, 5,49 ммоль, 765,12 мкл) в ДХМ (20 мл) добавляют порциями ангидрид метансульфокислоты (382,50 мг, 2,20 ммоль) при 0°C, и перемешивают в течение 1 часа. Добавляют воду (20 мл) и смесь экстрагируют ДХМ (60 мл), промывают раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия. Органические фазы концентрируют, с получением **89-5** (600 мг, 1,71 ммоль, выход 93,33%). МС: $m/z=352,1$ (M+1).

Стадия 5: 89-6

Смесь **89-5** (0,3 г, 853,87 мкмоль), карбоната цезия (556,42 мг, 1,71 ммоль), 4-бромбензолсульфиновой кислоты (245,40 мг, 1,11 ммоль) в ДМФ (10 мл) перемешивают при 120°C в микроволновой печи в течение 1 часа. Добавляют воду (20 мл), и смесь экстрагируют этилацетатом (100 мл), промывают раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия. Органические фазы концентрируют и очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире, 10-90% об./об.) с получением **89-6** (260 мг, 545,87 мкмоль, выход 63,93%). МС: $m/z=476,0$ (M+1).

Стадия 6: 89-7

Смесь **89-6** (260 мг, 545,87 мкмоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (207,93 мг, 818,80 мкмоль), бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (19,97 мг, 27,29 мкмоль), ацетата калия (160,72 мг, 1,64 ммоль) в диоксане (10 мл) перемешивают при 120°C в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтруют, и фильтрат концентрируют с получением **89-7** (240 мг, 543,94 мкмоль, выход 99,65%). МС: $m/z=442,1$ (M+1).

Стадия 7: 89-8

К смеси **89-7** (240 мг, 543,94 мкмоль) в ТГФ (4 мл), кислого ацетата (1 мл) добавляют

по каплям перекись водорода (0,18 мл, чистота 30%) и перемешивают при 30°C в течение 1 часа. Добавляют сульфит натрия (1,0 г), фильтруют и концентрируют с получением неочищенного продукта **89-8** (224 мг, 541,83 мкмоль, выход 99,61%). МС: $m/z=414,1$ ($M+1$).

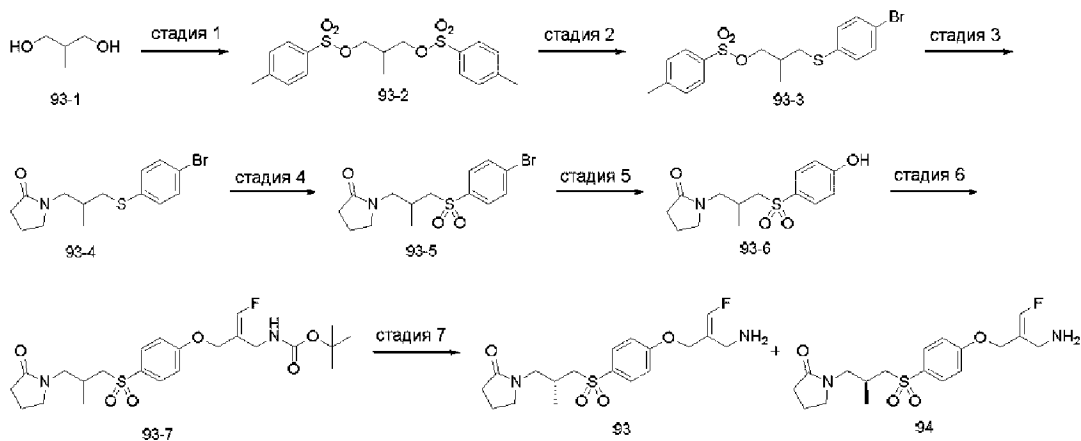
Стадия 8: **89-9**

Смесь **89-8** (224 мг, 541,83 мкмоль), **промежуточного соединения А** (188,86 мг, 704,39 мкмоль), карбоната цезия (529,62 мг, 1,63 ммоль) в MeCN (20 мл) нагревают до 95°C и перемешивают при 95°C. С в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтруют, фильтрат концентрируют и очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире, 10-30%, об./об.) с получением **89-9** (145 мг, 241,42 мкмоль, выход 44,56%). МС: $m/z=501,2$ ($M+1-100$).

Стадия 9: **Соединение 89**

Смесь **89-9** (145 мг, 241,42 мкмоль) в HCl/диоксане (4 М, 6,04 мл) перемешивают при 30°C в течение 1 часа. Затем раствор концентрируют и остаток очищают препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge® Prep C18 5 мкм 19x150 мм; А: 0,2% HCO₂H вода, В: ацетонитрил; градиент: 5-90% В; GT: 25 мин, скорость потока: 15 мл/мин) с получением **соединения 89** (25 мг, 46,56 мкмоль, выход 19,29%, соль HCO₂H). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,54 (с, 1H), 7,68-7,57 (м, 2H), 7,52 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,47-7,34 (м, 2H), 7,17 (д, $J=84,0$ Гц, 1H), 7,18-7,10 (м, 2H), 4,76-4,67 (м, 2H), 4,63 (с, 2H), 4,44 (п, $J=8,2$ Гц, 1H), 3,72 (д, $J=2,3$ Гц, 2H), 2,47-2,22 (м, 2H), 2,04-2,00 (м, 2H), 1,80-1,78 (м, 2H) ч/млн МС: $m/z=501,2$ ($M+1$).

Пример 64: Синтез соединений **93** и **94**.



Стадия 1: **93-2**

К смеси **93-1** (10,0 г, 110,96 ммоль) и ТЭА (33,68 г, 332,89 ммоль) в ДХМ (250 мл) добавляют порциями тозилхлорид (52,85 г, 277,41 ммоль), поддерживая внутреннюю температуру ниже 10°C. После добавления, полученную смесь нагревают до 25°C и перемешивают в течение 5 часов. Реакционную смесь выливают в воду (300 мл) и отделяют органический слой. Водную фазу экстрагируют ДХМ (200 мл x 3). Объединенные органические слои сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают на колонке с силикагелем, элюируя смесью петролейный эфир:этилацетат=4:1, с получением **93-2** (43,0 г, выход 97,25%). ¹H ЯМР (400

МГц, хлороформ-*d*) δ 7,67 (д, $J=8,3$ Гц, 4Н), 7,28 (д, $J=8,1$ Гц, 4Н), 3,90-3,74 (м, 4Н), 2,39 (с, 6Н), 2,15-2,01 (м, 1Н), 0,84 (д, $J=7,0$ Гц, 3Н) ч/млн

Стадия 2: **93-3**

К смеси **93-2** (10 г, 25,09 ммоль) и ацетата калия (10,39 г, 75,28 ммоль) в MeCN (80 мл) добавляют порциями 4-бромбензолтиол (4,74 г, 25,09 ммоль), поддерживая внутреннюю температуру ниже 25°C. После перемешивания при 50°C в течение 3 часов, реакционную смесь выливают в воду (300 мл) и отделяют органический слой. Водную фазу экстрагируют дихлорметаном (200 мл x 3). Объединенные органические слои сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают на колонке с силикагелем, элюируя смесью петролейный эфир:этилацетат=4:1, с получением **93-3** (3,5 г, выход 33,58%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,74 (дд, $J=17,1$, 10,4 Гц, 2Н), 7,35 (дд, $J=15,9$, 8,3 Гц, 4Н), 7,16-7,07 (м, 2Н), 4,06 -3,95 (м, 2Н), 2,93 (дд, $J=13,3$, 6,6 Гц, 1Н), 2,74 (дд, $J=13,3$, 6,8 Гц, 1Н), 2,45 (д, $J=3,9$ Гц, 3Н), 2,06- 1,95 (м, 1Н), 1,00 (т, $J=13,0$ Гц, 3Н) ч/млн

Стадия 3: **93-4**

К смеси пирролидин-2-она (245,87 мг, 2,89 ммоль) в ДМФ (50 мл) добавляют *t*-BuOK (808,93 мг, 7,22 ммоль) и **93-3** (1,0 г, 2,41 ммоль) при 25°C. После перемешивания при 25°C в течение 3 часов, реакционную смесь выливают в воду (200 мл) и экстрагируют ДХМ (150 мл x 3). Объединенные органические слои сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают на колонке с силикагелем (петролейный эфир:этилацетат=3:1) с получением **93-4** (600 мг, выход 75,92%). МС: $m/z=328$ (M+1).

Стадия 4: **93-5**

К смеси **93-4** (550 мг, 1,68 ммоль) в смеси вода/метанол (25 мл, 1/4) добавляют Оксон (2,06 г, 3,35 ммоль) при 25°C. После перемешивания при 25°C в течение 3 часов реакционную смесь выливают в воду (60 мл) и экстрагируют этилацетатом (40 мл x 3). Объединенные органические слои сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении, с получением **93-5** (530 мг, выход 87,80%). МС: $m/z=360$ (M+1).

Стадия 5: **93-6**

К смеси **93-5** (300 мг, 832,73 мкмоль) в диоксан/вода (30 мл, 4/1) добавляют *t*-BuXPhos (70,62 мг, 166,55 мкмоль), KOH (140,18 мг, 2,51 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (76,20 мг, 83,27 мкмоль). Полученную смесь перемешивают при 100°C в течение 3 часов в атмосфере аргона. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтруют и фильтровальную лепешку промывают этилацетатом (150 мл). Фильтрат промывают раствором соли (50 мл x 3), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают на колонке с силикагелем (дихлорметан:этилацетат=2:1) с получением **93-6** (240 мг, выход 96,92%). МС: $m/z=298$ (M+1).

Стадия 6: **93-7**

К смеси **93-6** (240 мг, 807,08 мкмоль) и карбоната калия (348,05 мг, 2,52 ммоль) в MeCN (15 мл) добавляют **промежуточное соединение А** (225,41 мг, 840,71 мкмоль). Полученную смесь перемешивают при 80°C в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию смесь выливают в воду (50 мл) и экстрагируют этилацетатом (40 мл x 3). Объединенные органические слои сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают на хроматографической колонке (дихлорметан:метанол=10:1) с получением **93-7** (329 мг, выход 84,12%). МС: $m/z=485$ (M+1).

Стадия 7: Соединение 93 и 94

К смеси **93-7** (329 мг, 678,94 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляют HCl (3М в этилацетате, 5 мл). После перемешивания при 25°C в течение 1 часа избыток растворителя удаляют при пониженном давлении. Остаток очищают препаративной ВЭЖХ (HCO₂H) и СЖХ (колонка: Daicel chiralpak AD Prep C18, 10 мкм, 25x250 мм; А: сверхкритический CO₂, В: EtOH; GT: 12 мин; скорость потока: 70 г/мин) и *препаративной* ВЭЖХ (колонка: Sunfire Prep C18 10 мкм, 19x250 мм; А: 0,05% HCl в воде, В: ацетонитрил; градиент: 15-35% В; GT: 18 мин; скорость потока: 20 мл/мин) с получением энантиомера 1 (**соединение 93 или 94**) (50 мг, выход 17,50%, соль HCl) и энантиомера 2 (**соединение 94 или 93**) (50 мг, выход 17,50%, соль HCl). Энантиомер 1: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,30 (с, 3H), 7,89-7,82 (м, 2H), 7,29 (дд, *J*=48,7, 41,7 Гц, 3H), 4,76 (д, *J*=3,2 Гц, 2H), 3,61 (д, *J*=4,5 Гц, 2H), 3,27-3,12 (м, 4H), 3,09-2,91 (м, 2H), 2,20 (дд, *J*=16,8, 9,0 Гц, 2H), 2,14-2,04 (м, 1H), 1,95-1,73 (м, 2H), 0,92 (д, *J*=6,7 Гц, 3H). МС: $m/z=385,2$ (M+1). Энантиомер 2: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,35 (с, 3H), 7,85 (т, *J*=5,9 Гц, 2H), 7,32 (дд, *J*=59,8, 29,5 Гц, 3H), 4,77 (д, *J*=3,1 Гц, 2H), 3,61 (д, *J*=4,8 Гц, 2H), 3,26-3,11 (м, 4H), 3,09-2,91 (м, 2H), 2,19 (т, *J*=8,3 Гц, 2H), 2,09 (дт, *J*=14,1, 6,9 Гц, 1H), 1,91-1,75 (м, 2H), 0,92 (д, *J*=6,7 Гц, 3H). МС: $m/z=385,2$ (M+1).

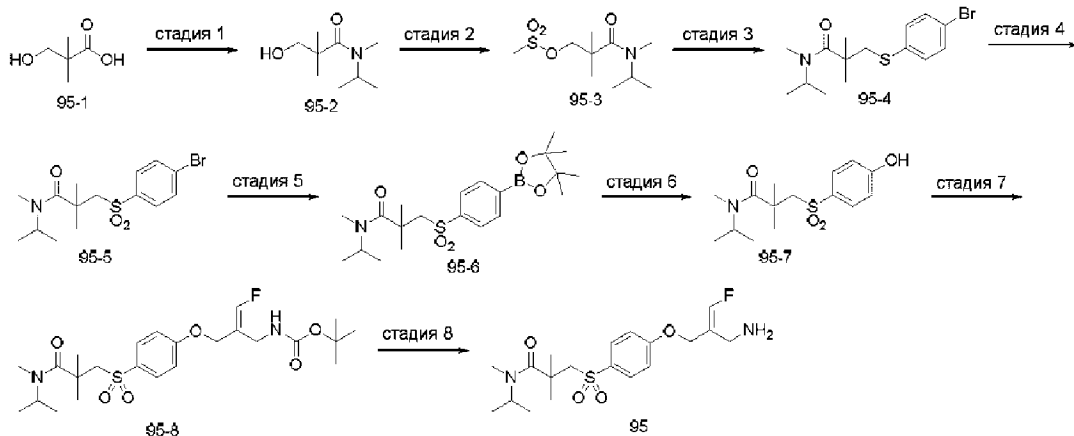
Соединения формулы (I') или (I) в таблице 13 ниже были получены в соответствии с примером **64** для *Соединений 93 и 94*.

Таблица 13

Соед. №	Данные ¹ H ЯМР и/или ЖХ/МС
104 или 105	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,30 (с, 3H), 7,85 (д, <i>J</i> =8,9 Гц, 2H), 7,46-7,23 (м, 3H), 4,76 (д, <i>J</i> =3,1 Гц, 2H), 3,61 (д, <i>J</i> =5,4 Гц, 2H), 3,40 (дд, <i>J</i> =13,3, 8,2 Гц, 1H), 3,21-3,06 (м, 3H), 3,03-2,90 (м, 2H), 2,18 (т, <i>J</i> =5,6 Гц, 3H), 1,75-1,51 (м, 4H), 0,92 (д, <i>J</i> =6,7 Гц, 3H) ч/млн МС: $m/z=399,2$ (M+1).
105 или 104	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,30 (с, 3H), 7,85 (д, <i>J</i> =8,9 Гц, 2H), 7,45-7,22 (м, 3H), 4,76 (д, <i>J</i> =3,1 Гц, 2H), 3,61 (д, <i>J</i> =5,4 Гц, 2H), 3,40 (дд, <i>J</i> =13,3, 8,2 Гц, 1H), 3,21-3,06 (м, 3H), 3,03-2,90 (м, 2H), 2,18 (т, <i>J</i> =5,6 Гц, 3H), 1,75-1,51 (м, 4H), 0,92 (д, <i>J</i> =6,7 Гц, 3H) ч/млн МС: $m/z=399,2$ (M+1).
112 или 113	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 11,21 (с, 1H), 8,38 (с, 3H), 7,94-7,91 (д, <i>J</i> =8,8 Гц, 2H), 7,45-7,23 (м, 3H), 4,78 (д, <i>J</i> =2,8 Гц, 2H), 4,03-3,87 (м, 5H),

Соед. №	Данные ^1H ЯМР и/или ЖХ/МС
	3,61-3,59 (д, $J=4,8$ Гц, 2H), 3,35-3,31 (д, $J=12,4$ Гц, 1H), 3,25 -3,14 (м, 3H), 3,06-2,97 (м, 3H), 2,45 (с, 1H), 1,13-1,12 (д, $J=6,4$ Гц, 3H) ч/млн МС: $m/z=387,2$ (M+1).
113 или 112	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,21 (с, 1H), 8,46 (с, 3H), 7,94-7,91 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,45-7,23 (м, 3H), 4,80 (с, 2H), 3,96-3,87 (м, 5H), 3,60-3,59 (д, $J=4,8$ Гц, 2H), 3,34-3,02 (м, 7H), 2,45 (с, 1H), 1,14-1,12 (г, $J=6,8$ Гц, 3H) ч/млн МС: $m/z=387,2$ (M+1).
109 или 110	Используют промежуточное соединение К . ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,33 (с, 3H), 7,83 (дд, $J=9,4, 2,4$ Гц, 2H), 7,47-7,19 (м, 3H), 4,76 (д, $J=3,1$ Гц, 2H), 3,61 (д, $J=4,6$ Гц, 2H), 3,20 (дд, $J=8,6, 5,0$ Гц, 2H), 3,15-2,93 (м, 4H), 2,24-2,09 (м, 1H), 1,85 -1,72 (м, 2H), 1,70-1,55 (м, 6H), 1,50-1,38 (м, 2H), 0,91 (д, $J=6,7$ Гц, 3H) ч/млн МС: $m/z=439,3$ (M+1).
110 или 109	Используют промежуточное соединение К . ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,34 (с, 3H), 7,84 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,47-7,21 (м, 3H), 4,77 (д, $J=3,1$ Гц, 2H), 3,61 (д, $J=4,6$ Гц, 2H), 3,20 (дд, $J=8,5, 5,1$ Гц, 2H), 3,14-2,94 (м, 4H), 2,23-2,10 (м, 1H), 1,85-1,72 (м, 2H), 1,70-1,53 (м, 6H), 1,46 (д, $J=6,7$ Гц, 2H), 0,91 (д, $J=6,7$ Гц, 3H) ч/млн МС: $m/z=439,3$ (M+1).

Пример 65: Синтез Соединения 95



Стадия 1: 95-2

К смеси **95-1** (500 мг, 4,23 ммоль) и N-метилпропан-2-амин (928,67 мг, 12,70 ммоль, 1,32 мл) в ДХМ (20 мл) добавляют ГАТУ (1,93 г, 5,08 ммоль) и ТЭА (1,28 г, 12,70 ммоль, 1,77 мл) при 30°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 30°C. Затем добавляют этилацетат (100 мл), и реакционную смесь промывают водой (100 мл x 3), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют с получением **95-2** (500 мг, неочищенное). МС: $m/z=173,2$ (M+1).

Стадия 2: 95-3

К смеси **95-2** (500 мг, 2,89 ммоль), ТЭА (876,09 мг, 8,66 ммоль, 1,21 мл) в ДХМ (10

мл) добавляют ангидрид метансульфоновой кислоты (502,72 мг, 2,89 ммоль) при 0°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 2 часов при 0°C. Добавляют воду (5 мл), органическую часть сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют, с получением **95-3** (400 мг, неочищенное). МС: $m/z=251,3$ ($M+1$).

Стадия 3: 95-4

К смеси **95-3** (400 мг, 1,59 ммоль) и 4-бромбензолтиола (361,08 мг, 1,91 ммоль) в MeCN (20 мл) добавляют карбонат цезия (1,56 г, 4,77 ммоль) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 24 часов при 80°C. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=4:1, об./об.) с получением **95-4** (120 мг, 348,52 мкмоль, выход 21,90%). МС: $m/z=344,3$ ($M+1$).

Стадия 4: 95-5

Смесь **95-4** (120 мг, 348,52 мкмоль) и м-ХПБК (153,23 мг, 1,05 ммоль, чистота 85%) в ДХМ (10 мл) перемешивают при 20°C в течение 1 часа. К смеси добавляют сульфит натрия (6 г) и перемешивают в течение 20 мин. Затем раствор фильтруют, концентрируют и очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире, 15-50%, об./об.) с получением **95-5** (100 мг, 265,74 мкмоль, выход 76,25%). МС: $m/z=376,3$ ($M+1$).

Стадия 5: 95-6

К смеси **95-5** (80 мг, 212,59 мкмоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (64,78 мг, 255,11 мкмоль) в диоксане (3 мл), добавляют акрилат калия (63,88 мг, 637,78 мкмоль) и бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (15,56 мг, 21,26 мкмоль) при 20°C в атмосфере азота. Реакционный раствор перемешивают в течение 4 часов при 100°C. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе и очищают колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире, 10-50%, об./об.) с получением **95-6** (60 мг, 141,72 мкмоль, выход 66,66%). МС: $m/z=423,3$ ($M+1$).

Стадия 6: 95-7

К смеси **95-6** (60 мг, 141,72 мкмоль) в ТГФ (4 мл) добавляют кислый ацетат (1 мл) и перекись водорода (1 мл, чистота 30%). Смесь перемешивают при 25°C в течение 30 мин. К смеси добавляют сульфит натрия (1 г). Реакционную смесь фильтруют и концентрируют, с получением **95-7** (100 мг, неочищенное). МС: $m/z=313,4$ ($M+1$).

Стадия 7: 95-8

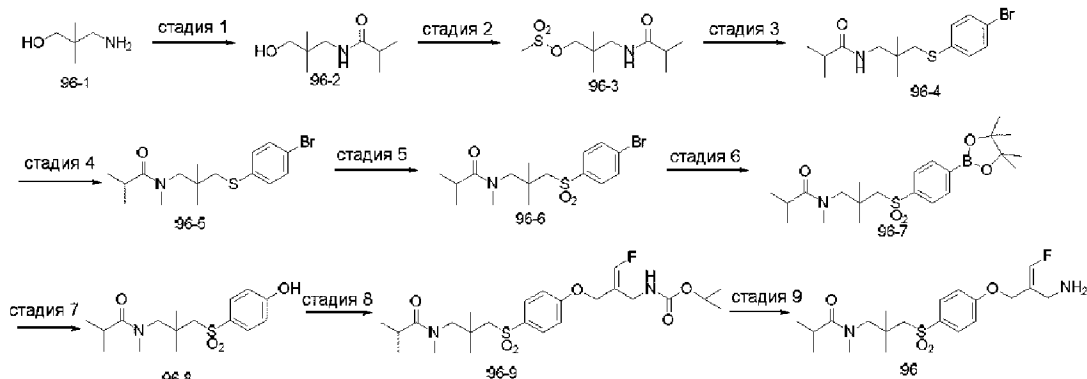
К смеси **95-7** (100 мг, 319,07 мкмоль) и **промежуточного соединения А** (94,79 мг, 353,51 мкмоль) в MeCN (10 мл) добавляют карбонат цезия (345,55 мг, 1,06 ммоль) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 86°C. Затем раствор фильтруют и концентрируют, с получением **95-8** (130 мг, неочищенное).

Стадия 8: Соединение 95

Смесь **95-8** (120 мг, 239,70 мкмоль) в HCl/диоксане (4 М, 3 мл) перемешивают при 20°C в течение 1 часа. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ (колонок: XBridge® Prep C18 5 мкм

19x150 мм; А: 0,1% HCO₂H вода, В: ацетонитрил; градиент: 5-40% В; GT: 15 мин; поток скорость: 15 мл/мин) с получением **соединения 95** (20 мг, 44,79 мкмоль, выход 18,69%, соль HCO₂H). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,50 (с, 1H), 7,88 (д, *J*=8,6 Гц, 2H), 7,23 (д, *J*=80,0 Гц, 1H), 7,19 (д, *J*=8,6 Гц, 2H), 4,71 (д, *J*=3,6 Гц, 2H), 3,80 (д, *J*=2,4 Гц, 2H), 3,65 (с, 2H), 2,88 (с, 3H), 2,58-2,52 (м, 1H), 1,45 (с, 6H), 1,17 (д, *J*=6,8 Гц, 6H) ч/млн МС: *m/z*=40 1. 49 (M+1).

Пример 66: Синтез Соединения 96



Стадия 1: 96-2

К смеси **96-1** (500 мг, 4,85 ммоль), ТЭА (1,47 г, 14,54 ммоль, 2,03 мл) в ДХМ (10 мл) добавляют 2-метилпропаноилхлорид (309,85 мг, 2,91 ммоль, 303,78 мкл) при 0°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 0°C. Затем добавляют воду (20 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют, с получением **96-2** (600 мг, 3,46 ммоль, выход 71,45%). МС: *m/z*=173,2 (M+1).

Стадия 2: 96-3

К смеси **96-2** (600 мг, 3,46 ммоль), ТЭА (1,05 г, 10,39 ммоль, 1,45 мл) в ДХМ (10 мл) добавляют ангидрид метансульфоновой кислоты (723,92 мг, 4,16 ммоль) при 0°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 2 часов при 0°C. Добавляют воду (5 мл), органическую часть сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют с получением **96-3** (670 мг, неочищенное). МС: *m/z*=334,4 (M+1).

Стадия 3: 96-4

В микроволновую реакционную пробирку объемом 30 мл загружают **96-3** (0,6 г, 2,39 ммоль), 4-бромбензолтиол (496,49 мг, 2,63 ммоль), карбонат цезия (2,33 г, 7,16 ммоль) в ацетонитриле (20 мл). После удаления кислорода путем барботирования азота в реакционный раствор, пробирку герметично закрывают и нагревают при 100°C в течение 30 минут в микроволновом реакторе Biotage. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией (этилацетат в петролейном эфире, 0-100%, об./об.) с получением **96-4** (300 мг, 871,31 мкмоль, выход 36,50%). МС: *m/z*=344,3 (M+1).

Стадия 4: 96-5

К смеси **96-4** (300 мг, 871,31 мкмоль) и NaH (66,77 мг, 1,67 ммоль, чистота 60%) в ДМФ (20 мл) добавляют йодметан (247,34 мг, 1,74 ммоль, 108,48 мкл) при 0°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 2 часов при 20°C. Добавляют воду (50 мл)

и смесь экстрагируют этилацетатом (100 мл), органический слой сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют, с получением **96-5** (250 мг, неочищенное). МС: $m/z=358,3$ ($M+1$).

Стадия 5: 96-6

Смесь **96-5** (200 мг, 558,14 мкмоль) и м-ХПБК (308,42 мг, 1,67 ммоль, чистота 85%) в ДХМ (10 мл) перемешивают при 20°C в течение 1 часа. К смеси добавляют сульфит натрия (4 г) и перемешивают в течение 20 мин. Затем раствор фильтруют, концентрируют и очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире, 15-50% об./об.) с получением **96-6** (180 мг, 461,14 мкмоль, выход 82,62%). МС: $m/z=390,3$ ($M+1$).

Стадия 6: 96-7

К смеси **96-6** (180 мг, 461,14 мкмоль) 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (175,65 мг, 691,71 мкмоль) в диоксане (10 мл) добавляют бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (33,74 мг, 46,11 мкмоль) при 30°C в атмосфере азота. Реакционный раствор перемешивают в течение 2 часов при 100°C. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире, 10-50% об./об.) с получением **96-7** (120 мг, 274,35 мкмоль, выход 59,49%). МС: $m/z=437,4$ ($M+1$).

Стадия 7: 96-8

К смеси **96-7** (120 мг, 274,35 мкмоль) в ТГФ (4 мл) и кислотом ацетате (1 мл) добавляют перекись водорода (1 мл, чистота 30%). Смесь перемешивают при 25°C в течение 0,5 часа. К смеси добавляют сульфит натрия (0,5 г) и перемешивают в течение 20 мин. Смесь фильтруют и концентрируют, с получением **96-8** (0,7 г, неочищенное). МС: $m/z=327,4$ ($M+1$).

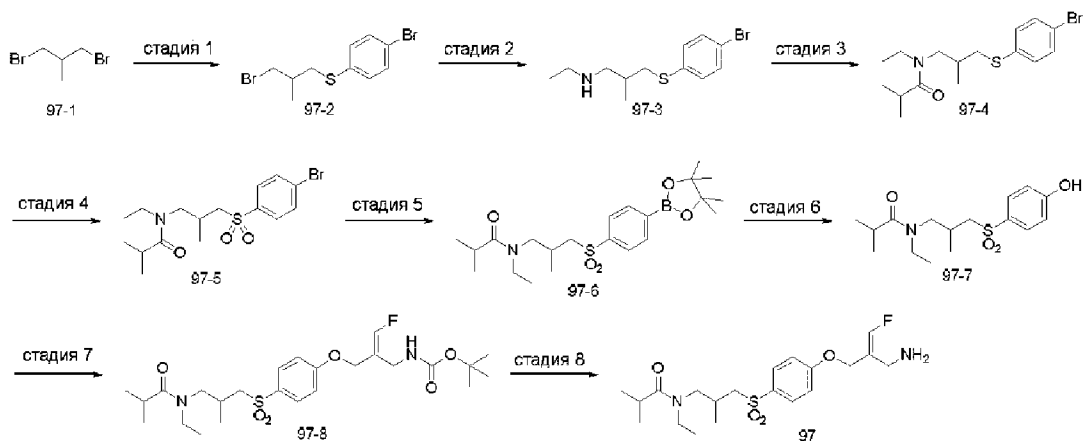
Стадия 8: 96-9

К смеси соединения **96-8** (0,7 г, 2,14 ммоль) и промежуточного соединения **A** (114,64 мг, 427,56 мкмоль) в MeCN (20 мл) добавляют карбонат цезия (2,09 г, 6,41 ммоль) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 80°C. Затем раствор фильтруют и концентрируют, с получением **96-9** (200 мг, неочищенное).

Стадия 9: Соединение 96

Смесь **96-9** (190,59 мг, 391,68 мкмоль) в HCl/диоксане (4 М, 4 мл) перемешивают при 20°C в течение 1 часа. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ (колодка: XBridge® Prep C18 5 мкм 19x150 мм; А: 0,1% HCO₂H вода, В: ацетонитрил; градиент: 10-40% В; GT: 15 мин; поток скорость: 15 мл/мин) с получением **соединения 96** (20 мг, 48,25 мкмоль, выход 12,32%, соль HCO₂H). МС: $m/z=415,8$ 1 ($M+1$).

Пример 67: Синтез Соединения 97



Стадия 1: 97-2

К смеси **97-1** (1,03 г, 4,76 ммоль), йодида калия (66 мг, 397,59 мкмоль, 21,15 мкл), карбоната цезия (2,58 г, 7,93 ммоль) в MeCN (15 мл), добавляют 4-бромбензолтиол (750 мг, 3,97 ммоль) в MeCN (5 мл). После добавления смесь перемешивают при 25°C в течение 1 часа. По завершении полученную смесь фильтруют. Фильтрат концентрируют с получением **97-2** (1,20 г, 3,70 ммоль, выход 93,35%).

Стадия 2: 97-3

Смесь **97-2** (1,20 г, 3,70 ммоль), этанамина (906 мг, 11,11 ммоль, соль HCl) и ДИПЭА (2,39 г, 18,51 ммоль, 3,22 мл) в MeCN (10 мл) подвергают микроволновой обработке при 120°C в течение 1 час. По завершении, полученную смесь охлаждают до комнатной температуры и фильтруют. Фильтрат концентрируют и очищают хроматографией на силикагеле (дихлорметан:метанол=20:1) с получением **97-3** (770 мг, 2,67 ммоль, выход 72,14%). МС: $m/z=288,1$ (M+1).

Стадия 3: 97-4

К смеси **97-3** (770 мг, 2,67 ммоль) и ТЭА (810,94 мг, 8,01 ммоль, 1,12 мл) в ДХМ (20 мл) по каплям добавляют 2-метилпропаноилхлорид (1,42 г, 13,36 ммоль, 1,40 мл). После добавления раствор перемешивают при 25°C в течение 1 часа. По завершении, полученный раствор гасят водой (20 мл). Отделенный органический слой концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=5:1) с получением **97-4** (160 мг, 446,51 мкмоль, выход 16,71%). МС: $m/z=358,1$ (M+1).

Стадия 4: 97-5

К смеси **97-4** (160 мг, 446,51 мкмоль) в ДХМ (10 мл) добавляют м-ХПБК (226,62 мг, 1,12 ммоль, чистота 85%). После добавления раствор перемешивают при 25°C в течение 1 часа. По завершении полученный раствор гасят водным раствором сульфита натрия. Отделенный органический слой промывают водным раствором NaHCO_3 и раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют, с получением **97-5** (170 мг, 435,52 мкмоль, выход 97,54%). МС: $m/z=390,1$ (M+1).

Стадия 5: 97-6

Смесь **97-5** (170 мг, 435,52 мкмоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (166 мг, 653,70 мкмоль), Pd(dppf)Cl_2

дихлорметана (36 мг, 44,08 мкмоль) и ацетата калия (128 мг, 1,30 ммоль) в диоксане (10 мл) подвергают микроволновой обработке при 120°C в течение 1 часа. По завершении, полученную смесь охлаждают до комнатной температуры и фильтруют. Фильтрат концентрируют с получением **97-6** (190 мг, 434,39 мкмоль, выход 99,74%).

Стадия 6: **97-7**

Смесь **97-6** (190 мг, 434,39 мкмоль), перекись водорода (0,5 мл, чистота 30%) и уксусную кислоту (0,5 мл) в ТГФ (2 мл) перемешивают при 25°C в течение 1 часа. По завершении полученный раствор гасят сульфитом натрия, фильтруют и концентрируют с получением **97-7** (140 мг, 427,56 мкмоль, выход 98,43%).

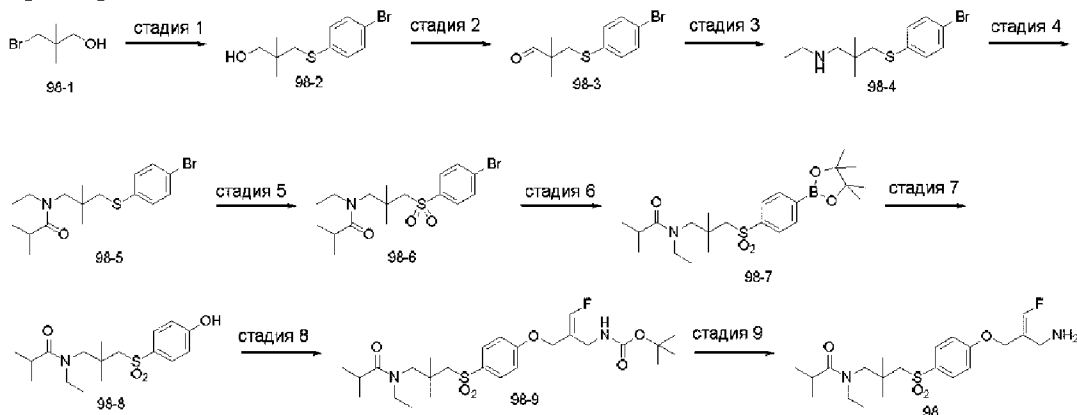
Стадия 7: **97-8**

Смесь **97-7** (140 мг, 427,56 мкмоль), **промежуточного соединения А** (140 мг, 522,15 мкмоль) и карбоната цезия (700 мг, 2,15 ммоль) в MeCN (20 мл) перемешивают при 95°C в течение 2 часов. По завершении, полученную смесь охлаждают до комнатной температуры и фильтруют. Фильтрат концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=2:1) с получением **97-8** (140 мг, 272,03 мкмоль, выход 63,62%). МС: $m/z=515,3$ (M+1).

Стадия 8: **Соединение 97**

К смеси **97-8** (140 мг, 272,03 мкмоль) в ДХМ (4 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (2,96 г, 25,96 ммоль, 2 мл). После добавления раствор перемешивают при 25°C в течение 1 часа. По завершении полученный раствор концентрируют. Остаток очищают препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge® Prep C18 5 мкм 19x150 мм; А: 0,1% HCO₂H вода, В: ацетонитрил; градиент: 5-30% В; GT: 15 мин; скорость потока: 15 мл/мин) с получением **соединения 97** (92 мг, 197,76 мкмоль, выход 72,70%, соль HCO₂H). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,51 (с, 0,3H), 7,93-7,84 (м, 2H), 7,25 (д, *J*=80,0 Гц, 1H), 7,27-7,20 (м, 2H), 4,72 (д, *J*=3,3 Гц, 2H), 3,82 (д, *J*=2,2 Гц, 2H), 3,58-3,44 (м, 1H), 3,45-3,36 (м, 1H), 3,31-2,96 (м, 4H), 2,96-2,78 (м, 1H), 2,46-2,26 (м, 1H), 1,17 (т, *J*=7,1 Гц, 2H), 1,13-0,99 (м, 10H). МС: $m/z=415,7$ (M+1).

Пример 68: Синтез Соединения 98



Стадия 1: **98-2**

Смесь 4-бромбензолтиола (4 г, 21,16 ммоль), **98-1** (4,59 г, 27,50 ммоль), карбоната цезия (13,79 г, 42,31 ммоль), йодида калия (352,00 мг, 2,12 ммоль) в MeCN (20 мл) облучают

микроволнами при 120°C в течение 1 часа. По завершении, полученную смесь охлаждают до комнатной температуры и фильтруют. Фильтрат концентрируют, с получением **98-2** (5,8 г, 21,08 ммоль, выход 99,62%).

Стадия 2: 98-3

К смеси **98-2** (1 г, 3,63 ммоль) ДХМ (20 мл) добавляют периодинан Десса-Мартина (2,31 г, 5,45 ммоль) при 0°C. После добавления смесь перемешивают при 25°C в течение 1 часа. По завершении, полученную смесь гасят водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Отделенный органический слой концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире, 10-20%), с получением **98-3** (700 мг, 2,56 ммоль, выход 70,52%).

Стадия 3: 98-4

К смеси **98-3** (500 мг, 1,83 ммоль) и этанамина (448 мг, 5,49 ммоль, соль HCl) в метаноле (15 мл) добавляют кислый ацетат (275 мг, 4,58 ммоль) и NaBH_3CN (230 мг, 3,66 ммоль). После добавления смесь перемешивают при 25°C в течение 2 часов. По завершении полученную смесь промывают насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагируют этилацетатом (30 мл). Отделенный органический слой промывают раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (дихлорметан:метанол=20:1) с получением **98-4** (240 мг, 793,98 мкмоль, выход 43,38%). МС: $m/z=302,1$ ($M+1$).

Стадия 4: 98-5

К смеси **98-4** (240 мг, 793,98 мкмоль) и ДИПЭА (513 мг, 3,97 ммоль, 691,37 мкл) в ДХМ (20 мл) добавляют 2-метилпропаноилхлорид (423,00 мг, 3,97 ммоль, 414,71 мкл) при 0°C. После добавления раствор перемешивают при 25°C в течение 1 часа. По завершении полученный раствор промывают водой (20 мл) и раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире, 5-10%, об./об.) с получением **98-5** (200 мг, 537,11 мкмоль, выход 67,65%). МС: $m/z=372,1$ ($M+1$).

Стадия 5: 98-6

К смеси **98-5** (200 мг, 537,11 мкмоль) в ДХМ (15 мл) добавляют м-ХПБК (327 мг, 1,61 ммоль, чистота 85%). После добавления раствор перемешивают при 25°C в течение 1 часа. По завершении полученный раствор промывают насыщенным водным раствором NaHCO_3 и насыщенным водным раствором сульфита натрия. Отделенный органический слой сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют, с получением **98-6** (210 мг, 519,34 мкмоль, выход 96,69%). МС: $m/z=404,1$ ($M+1$).

Стадия 6: 98-7

Смесь **98-6** (210 мг, 519,34 мкмоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (198 мг, 779,72 мкмоль), бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (38,00 мг, 51,93 мкмоль) и ацетата калия (153 мг, 1,56 ммоль) в диоксане (10 мл) подвергают микроволновой обработке при 120°C в течение 40 мин. По завершении, полученную смесь охлаждают до комнатной

температуры, фильтруют и концентрируют с получением **98-7** (230 мг, 509,50 мкмоль, выход 98,11%). МС: $m/z=452,3$ (M+1).

Стадия 7: **98-8**

Смесь **98-7** (230 мг, 509,50 мкмоль), перекиси водорода (1 мл, чистота 30%) и уксусной кислоты (1 мл) в ТГФ (4 мл) перемешивают при 25°C в течение 1 часа. По завершении, полученный раствор гасят сульфитом натрия, фильтруют и концентрируют, с получением **98-8** (170 мг, 497,86 мкмоль, выход 97,72%). МС: $m/z=342,2$ (M+1).

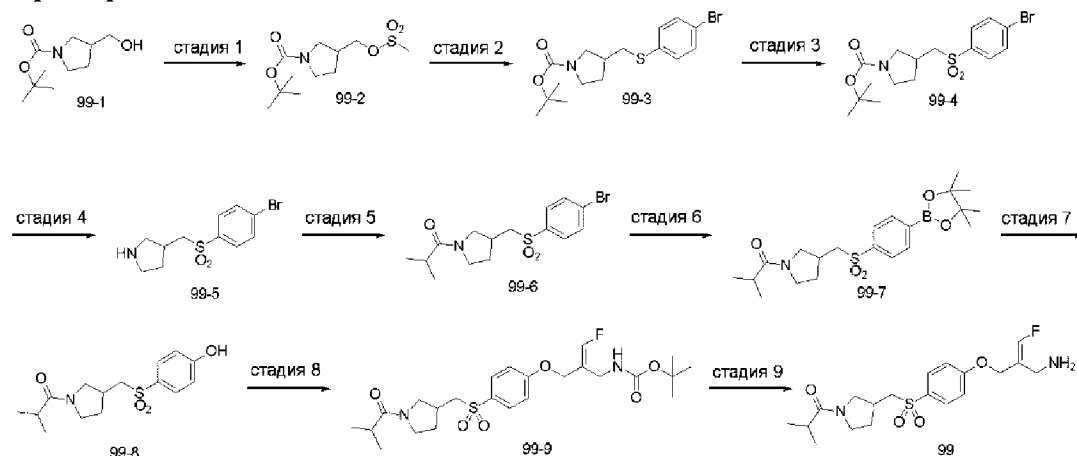
Стадия 8: **98-9**

Смесь **98-8** (170 мг, 497,86 мкмоль), **промежуточного соединения А** (160 мг, 596,74 мкмоль) и карбоната цезия (811 мг, 2,49 ммоль) в MeCN (20 мл) перемешивают при 95°C в течение 2 часов. По завершении, полученную смесь охлаждают до комнатной температуры и фильтруют. Фильтрат концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире, 20-50%), с получением **98-9** (160 мг, 302,64 мкмоль, выход 60,79%). МС: $m/z=529,3$ (M+1).

Стадия 9: **Соединение 98**

К смеси **98-9** (160 мг, 302,64 мкмоль) в диоксане (3 мл) добавляют диоксан/HCl (4 М, 2,5 мл). После добавления смесь перемешивают при 25°C в течение 2 часов. По завершении полученную смесь концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ (колодка: XBridge® Prep C18 5 мкм 19x150 мм; А: 0,1% HCO₂H вода, В: ацетонитрил; GT: 15 мин; скорость потока: 15 мл/мин) с получением **соединения 98** (74 мг, 155,93 мкмоль, выход 51,52%, соль HCO₂H). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,41 (с, 1H), 7,85-7,73 (м, 2H), 7,16 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,17-7,08 (м, 2H), 4,63 (д, *J*=3,7 Гц, 2H), 3,73 (д, *J*=2,2 Гц, 2H), 3,43 (кв, *J*=7,1 Гц, 2H), 3,32 (с, 2H), 3,10 (с, 2H), 2,86 (п, *J*=6,7 Гц, 1H), 1,15-1,04 (м, 9H), 1,03-0,95 (м, 6H) ч/млн МС: $m/z=429,2$ (M+1).

Пример 69: Синтез соединения 99



Стадия 1: **99-2**

К смеси **99-1** (1 г, 4,97 ммоль) и ТЭА (1,51 г, 14,91 ммоль, 2,08 мл) в ДХМ (20 мл) добавляют метилсульфонилхлорид (683,00 мг, 5,96 ммоль) при 0°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 2 часов при 0°C. Добавляют воду (5 мл), органическую часть сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют с получением **99-2** (1,1 г, 3,94

ммоль, выход 79,25%). МС: $m/z=348.4$ ($M+1$).

Стадия 2: **99-3**

Смесь 4-бромбензолтиола (744,51 мг, 3,94 ммоль) и **99-2** (1 г, 3,58 ммоль) в MeCN (20 мл) добавляют карбонат цезия (3,50 г, 10,74 ммоль) при 30°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 4 часов при 80°C. Затем раствор фильтруют, концентрируют и очищают колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире, 10-50%, об./об.) с получением **99-3** (1 г, 2,69 ммоль, выход 75,03%). МС: $m/z=372,3$ ($M+1$).

Стадия 3: **99-4**

Смесь **99-3** (0,5 г, 1,34 ммоль) и м-ХПБК (681,60 мг, 3,36 ммоль, чистота 85%) в ДХМ (20 мл) перемешивают при 20°C в течение 1 часа. К смеси добавляют сульфит натрия (1 г) и перемешивают в течение 20 мин. Затем раствор фильтруют, концентрируют и очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире, 10-25%, об./об.) с получением **99-4** (400 мг, 989,32 мкмоль, выход 73,67%). МС: $m/z=404,3$ ($M+1$).

Стадия 4: **99-5**

Смесь **99-4** (400 мг, 989,32 мкмоль) в HCl/диоксане (4 М, 5 мл) перемешивают при 25°C в течение 1 часа. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе с получением **99-5** (337 мг, 989,25 мкмоль, выход 99,99%, соль HCl). МС: $m/z=340,6$ ($M+1$).

Стадия 5: **99-6**

К смеси **99-5** (300 мг, 986,18 мкмоль) и ТЭА (299,38 мг, 2,96 ммоль, 412,36 мкл) в ДХМ (20 мл) добавляют 2-метилпропаноилхлорид (157,62 мг, 1,48 ммоль, 154,53 мкл) при 0°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 20°C. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт растворяют в этилацетате (80 мл), промывают водой (100 мл x 3), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют, с получением **99-6** (300 мг, 801,51 мкмоль, выход 81,27%). МС: $m/z=374,2$ ($M+1$).

Стадия 6: **99-7**

В микроволновую реакционную пробирку объемом 30 мл загружают **99-6** (300 мг, 801,51 мкмоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (305,30 мг, 1,20 ммоль), бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (58,65 мг, 80,15 мкмоль) и ацетат калия (235,99 мг, 2,40 ммоль) в диоксане (8 мл). После удаления кислорода путем барботирования азота в реакционный раствор пробирку герметично закрывают и нагревают при 120°C в течение 0,5 ч в микроволновом реакторе Biotage. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией (этилацетат в петролейном эфире, 0-100% об./об.) с получением **99-7** (270 мг, 640,79 мкмоль, выход 79,95%). МС: $m/z=421,3$ ($M+1$).

Стадия 7: **99-8**

К смеси **99-7** (270 мг, 640,79 мкмоль) в ТГФ (25 мл) и кислотом ацетате (0,5 мл) добавляют перекись водорода (1 мл, чистота 30%). Смесь перемешивают при 20°C в

течение 1 часа. К смеси добавляют сульфит натрия (0,5 г) и перемешивают в течение 30 мин. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют с получением **99-8** (0,7 г, неочищенное). МС: $m/z=311,4$ ($M+1$).

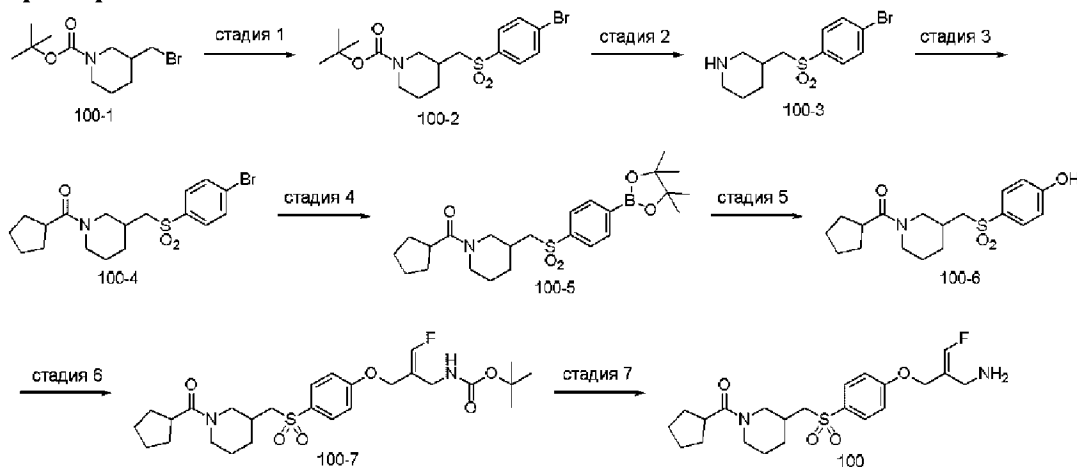
Стадия 8: **99-9**

К смеси **99-8** (0,7 г, 2,25 ммоль) и **промежуточного соединения А** (241,09 мг, 899,18 мкмоль) в MeCN (50 мл) добавляют карбонат цезия (2,20 г, 6,74 ммоль) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 80°C. Затем раствор фильтруют и концентрируют, с получением **99-9** (340 мг, 681,90 мкмоль, выход 30,33%). МС: $m/z=499,6$ ($M+1$).

Стадия 9: **Соединение 99**

Смесь **99-9** (300 мг, 601,68 мкмоль) в HCl/диоксане (4 М, 4 мл) перемешивают при 20°C в течение 1 часа. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge® Prep C18 5 мкм 19x150 мм; А: 0,1% HCO₂H вода, В: ацетонитрил; градиент: 5-30% В; GT: 15 мин; поток скорость: 15 мл/мин) с получением **соединения 99** (16,3 мг, 40,90 мкмоль, выход 6,80%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,86-7,73 (м, 2H), 7,16-7,11 (м, 2H), 7,01 (д, $J=80,0$ Гц, 1H), 4,60 (дд, $J=3,6, 1,1$ Гц, 2H), 3,58-3,53 (м, 2H), 3,48-3,22 (м, 4H), 2,98-2,86 (м, 1H), 2,66-2,38 (м, 2H), 2,15 -1,96 (м, 1H), 1,77-1,50 (м, 1H), 1,19 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 1,02-0,90 (м, 6H) ч/млн МС: $m/z=399,64$ ($M+1$).

Пример 70: Синтез Соединения 100



Стадия 1: **100-2**

К смеси 4-бромбензолсульфиновой кислоты (400 мг, 1,81 ммоль) и **100-1** (503,34 мг, 1,81 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляют карбонат натрия (383,55 мг, 3,62 ммоль) при 25°C. Реакционный раствор перемешивают при 100°C в течение 16 часов. Затем раствор гасят водой (30 мл) и экстрагируют этилацетатом (30 мл x 2). Объединенные органические слои промывают водой (20 мл) и раствором соли (20 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют на роторном испарителе с получением **100-2**. (900 мг).

Стадия 2: **100-3**

К смеси **100-2** (900 мг, 2,15 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляют HCl/диоксан (4 М, 1,08 мл) при 25°C и реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 4 часов. Затем

раствор концентрируют на роторном испарителе с получением **100-3** (720 мг). МС: $m/z=319$ (M+1).

Стадия 3: 100-4

К смеси циклопентанкарбоновой кислоты (138,09 мг, 1,21 ммоль, 131,52 мкл), ГАТУ (627,29 мг, 1,65 ммоль) и ТЭА (333,88 мг, 3,30 ммоль, 459,89 мкл) в ДХМ (10 мл) добавляют **100-3** (350 мг, 1,10 ммоль) при 25°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 4 часов при 25°C. Затем раствор гасят водой (20 мл) и экстрагируют ДХМ (20 мл x 2). Объединенные органические слои промывают водой (20 мл) и раствором соли (20 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют на роторном испарителе, с получением неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире, 0-50%, об./об.) с получением **100-4** (140 мг, 337,87 мкмоль, выход 30,72%). МС: $m/z=415$ (M+1).

Стадия 4: 100-5

К смеси **100-4** (100 мг, 241,34 мкмоль) 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (73,54 мг, 289,61 мкмоль) и ацетата калия (71,06 мг, 724,01 мкмоль) в диоксане (5 мл) добавляют комплекс дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) с дихлорметаном (19,71 мг, 24,13 мкмоль) при 30°C в атмосфере азота. Реакционный раствор перемешивают при 120°C в течение 0,5 ч в микроволновом реакторе Biotage. Раствор концентрируют на роторном испарителе. Остаток гасят водой (20 мл) и экстрагируют этилацетатом (20 мл x 2). Объединенные органические слои промывают водой (15 мл) и раствором соли (15 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют на роторном испарителе, с получением **100-5** (150 мг).

Стадия 5: 100-6

К смеси **100-5** (150 мг, 327,89 мкмоль) в ТГФ (5 мл) добавляют уксусную кислоту (0,5 мл) и перекись водорода (0,5 мл, чистота 30%) при 25°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 25°C. Затем к смеси добавляют сульфит натрия (0,5 г) и воду (15 мл) и экстрагируют этилацетатом (20 мл x 2). Объединенные органические слои промывают водой (20 мл) и раствором соли (20 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют на роторном испарителе, с получением **100-6** (120 мг).

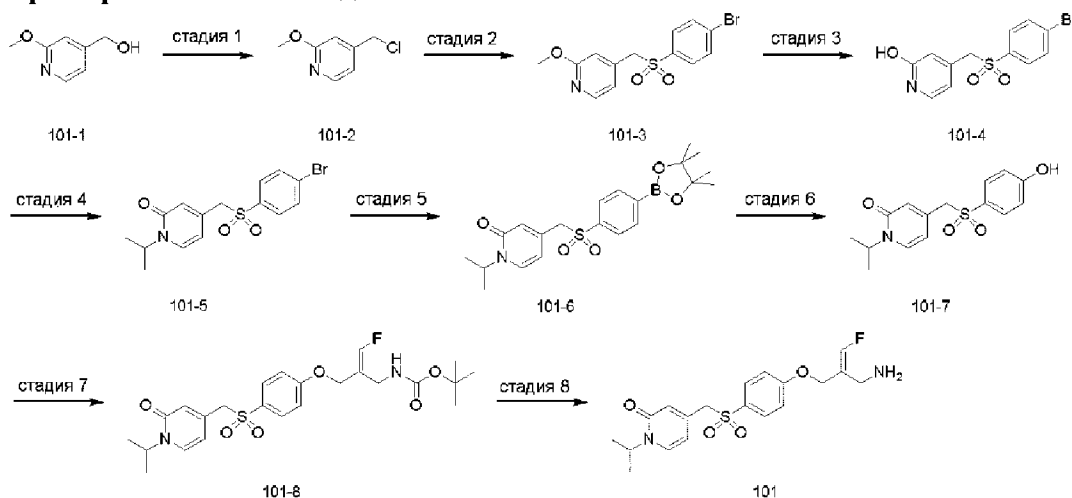
Стадия 6: 100-7

К смеси **100-7** (120 мг, 341,43 мкмоль) и **промежуточного соединения А** (91,55 мг, 341,43 мкмоль) в MeCN (5 мл) добавляют карбонат цезия (333,74 мг, 1,02 ммоль) при 25°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 90°C. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Остаток гасят водой (20 мл) и экстрагируют этилацетатом (20 мл x 2). Объединенные органические слои промывают водой (20 мл) и раствором соли (20 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют на роторном испарителе с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=1:2) с получением **100-7** (50 мг, 92,82 мкмоль, выход 27,19%). МС: $m/z=539$ (M+1).

Стадия 7: Соединение 100

К смеси **100-7** (50 мг, 92,82 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (740,0 мг, 6,49 ммоль, 0,5 мл) при 25°C и реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 2 час. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge @ Prep C18 5 мкм 19x150 мм; А: 0,1% HCO₂H вода, В: ацетонитрил; градиент: 5-35% В; GT: 15 мин; поток скорость: 15 мл/мин) с получением **соединения 100** (19 мг, 43,32 мкмоль, выход 46,67%, соль HCO₂H). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄): δ 8,53 (с, 1H), 7,95-7,88 (м, 2H), 7,23 (д, J=84,0 Гц, 1H), 7,28-7,19 (м, 2H), 4,73 (дд, J=3,5, 1,1 Гц, 2H), 4,26 (т, J=14,8 Гц, 1H), 3,79 (дд, J=4,2, 2,2 Гц, 2H), 3,27-3,09 (м, 3H), 3,07-2,92 (м, 1H), 2,76-2,63 (м, 1H), 2,02-1,80 (м, 4H), 1,78-1,55 (м, 8H), 1,43-1,39 (м, 2H) ч/млн МС: m/z=439,66 (M+1).

Пример 71: Синтез Соединения 101



Стадия 1: 101-2

К смеси **101-1** (500 мг, 3,59 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляют SOCl₂ (2,14 г, 17,97 ммоль) при 0°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 60°C. Смесь концентрируют, с получением **102-2** (600 мг, неочищенная соль HCl). МС: m/z=194,06 (M+1).

Стадия 2: 101-3

Смесь (4-бромфенил)сульфинилоксинария (1 г, 4,11 ммоль) и **101-2** (600,0 мг, 3,81 ммоль) в ДМФ (20 мл) перемешивают при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 70°C. Затем добавляют этилацетат (100 мл), органическую фазу промывают H₂O (100 мл x 3) и раствором соли (50 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют, с получением **101-3** (800 мг, 2,34). ммоль, выход 56,82%).

Стадия 3: 101-4

Смесь **101-3** (780 мг, 2,28 ммоль) и TMSI (2,28 ммоль, 2 мл) в MeCN (10 мл) перемешивают при 80°C в течение 1 часа. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе с получением **101-4** (800 мг, неочищенное). МС: m/z=328,18 (M+1).

Стадия 4: 101-5

К смеси **101-4** (800 мг, 2,44 ммоль) и 2-иодопропана (1,24 г, 7,31 ммоль, 731,27 мкл)

в MeCN (20 мл) добавляют карбонат цезия (2,38 г, 7,31 ммоль) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 4 часов при 80°C. Затем раствор фильтруют, концентрируют и очищают колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире, 10-20%, об./об.) с получением **101-5** (120 мг, 324,10 мкмоль, выход 13,30%). МС: $m/z=370,26$ (M+1).

Стадия 5: 101-6

К смеси **101-5** (110 мг, 297,09 мкмоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (75,44 мг, 297,09 мкмоль) в диоксане (5 мл) добавляют ацетат калия (87,47 мг, 891,26 мкмоль) и бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (260,86 мг, 356,51 мкмоль) при 20°C в атмосфере азота. Реакционный раствор перемешивают в течение 4 часов при 100°C. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе и очищают колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире, 10-50% об./об.) с получением **101-6** (80 мг, 191,70 мкмоль, выход 64,53%). МС: $m/z=417,33$ (M+1).

Стадия 6: 101-7

К смеси **101-6** (80 мг, 191,70 мкмоль) в кислом ацетате (0,5 мл) и ТГФ (2 мл) добавляют перекись водорода (1 мл, чистота 30%). Смесь перемешивают при 20°C в течение 1 часа. К смеси добавляют сульфит натрия (0,5 г) и перемешивают в течение 20 мин. Смесь фильтруют и концентрируют, с получением **101-7** (60 мг, неочищенное).

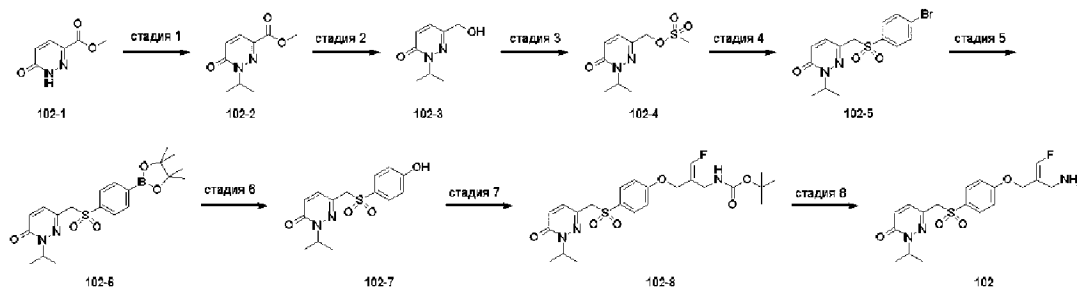
Стадия 7: 101-8

К смеси **101-7** (60 мг, 195,21 мкмоль) и **промежуточное соединение А** (52,34 мг, 195,21 мкмоль) в MeCN (10 мл) добавляют карбонат цезия (190,81 мг, 585,62 мкмоль) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 80°C. Затем раствор фильтруют и концентрируют, с получением **101-8** (100 мг, неочищенное).

Стадия 8: Соединение 101

Смесь **101-8** (90 мг, 181,97 мкмоль) в HCl/диоксане (4 М, 4,0 мл) перемешивают при 20°C в течение 1 часа. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ (колонок: XBridge® Prep C18 5 мкм 19x150 мм; А: 0,1% HCO₂H вода, В: ацетонитрил; градиент: 5-30% В; GT: 15 мин; поток скорость: 15 мл/мин) с получением **соединения 101** (20 мг, 45,40 мкмоль, выход 24,95%, соль HCO₂H). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,51 (с, 1H), 7,74 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,66 (д, *J*=7,2 Гц, 1H), 7,18 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,16 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 6,42 (дд, *J*=7,2, 2,4 Гц, 1H), 6,11 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 5,13-5,06 (м, 1H), 4,93-4,88 (м, 2H), 4,69 (д, *J*=3,6 Гц, 2H), 3,79 (д, *J*=2,4 Гц, 2H), 1,35 (д, *J*=6,8 Гц, 6H) ч/млн МС: $m/z=395,13$ (M+1).

Пример 72: Синтез Соединения 102



Стадия 1: 102-2

К смеси **102-1** (1,5 г, 9,73 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавляют NaN (409,35 мг, 10,23 ммоль, чистота 60%) при 0°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 0,5 часа при 60°C. Затем добавляют 2-йодпропан (1,87 г, 11,00 ммоль, 1,10 мл). Реакционный раствор перемешивают еще 4 часа при 60°C. Затем раствор выливают в воду (50 мл), экстрагируют этилацетатом (20 мл x 3), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире, 0-30%) с получением **102-2** (1,7 г, 8,66 ммоль, выход 89,03%). МС: $m/z=197$ (M+1).

Стадия 2: 102-3

К смеси **102-2** (500 мг, 2,55 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляют LiBH₄ (2 М в ТГФ, 3,82 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 часов при 25°C. Затем раствор гасят MeOH (20 мл) при 0°C и перемешивают в течение 0,25 ч при 20°C. Раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире, 0-100%) с получением **102-3** (400 мг, 2,38 ммоль, выход 93,32%). МС: $m/z=169$ (M+1).

Стадия 3: 102-4

К смеси **102-3** (400 мг, 2,38 ммоль), ТЭА (721,95 мг, 7,13 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляют метансульфонилхлорид (299,67 мг, 2,62 ммоль) при 25°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 25°C. Затем раствор фильтруют и концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире, 0-50%) с получением **102-4** (600 мг, неочищенное). МС: $m/z=247$ (M+1).

Стадия 4: 102-5

К смеси **102-4** (600 мг, 2,44 ммоль) 4-бромбензолсульфиновой кислоты (807,87 мг, 3,65 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавляют карбонат калия (1,01 г, 7,31 ммоль) при 25°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 18 часов при 90°C. Затем раствор гасят водой (20 мл) и экстрагируют этилацетатом (15 мл x 2). Объединенные органические слои промывают водой (15 мл) и раствором соли (15 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют на роторном испарителе, с получением **102-5** (860 мг, неочищенное). МС: $m/z=372$ (M+1).

Стадия 5: 102-6

К смеси **102-5** (220 мг, 592,59 мкмоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-

1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (180,58 мг, 711,11 мкмоль) и ацетата калия (174,48 мг, 1,78 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляют бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (43,36 мг, 59,26 мкмоль) при 25°C. Реакционный раствор нагревают при 120°C в течение 0,667 ч в микроволновой печи. Смесь фильтруют и фильтрат выпаривают с получением **102-6** (310 мг, неочищенное). МС: $m/z=419$ (M+1).

Стадия 6: **102-7**

К смеси **102-6** (310 мг, 741,07 мкмоль) кислого ацетата (0,5 мл) в ТГФ (20 мл) добавляют перекись водорода (0,3 мл, чистота 30%) при 25°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 25°C. Затем к раствору добавляют сульфит натрия (0,3 г), фильтруют и концентрируют на роторном испарителе с получением **102-7** (250 мг, неочищенное). МС: $m/z=309$ (M+1).

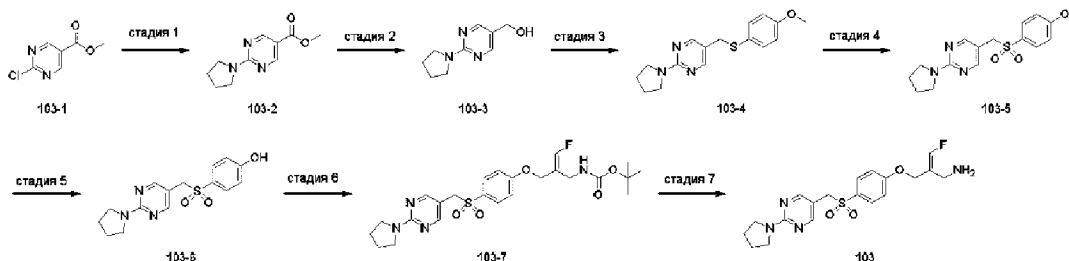
Стадия 7: **102-8**

К смеси **102-7** (250 мг, 810,76 мкмоль), **промежуточного соединения А** (200 мг, 745,93 мкмоль) в MeCN (30 мл) добавляют карбонат цезия (792,48 мг, 2,43 ммоль) при 25°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 90°C. Затем смесь фильтруют, и фильтрат концентрируют на роторном испарителе с получением **102-8** (310 мг, неочищенное). МС: $m/z=496$ (M+1).

Стадия 8: **Соединение 102**

К смеси **102-8** (310 мг, 625,55 мкмоль) в ДХМ (15 мл) добавляют HCl/диоксан (4 М, 3 мл) при 25°C и реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 1 часа. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge® Prep C18 5 мкм 19x150 мм; А: 0,1% HCO₂H вода, В: ацетонитрил; градиент: 5-30% В; GT: 15 мин; поток скорость: 15 мл/мин) с получением **соединения 102** (110 мг, 249,17 мкмоль, выход 39,83%, соль HCO₂H). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,51 (с, 1H), 7,74-7,64 (м, 2H), 7,50 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 7,23 (д, $J=81,0$ Гц, 1H), 7,22-7,13 (м, 2H), 6,93 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 5,10 (п, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,70 (дд, $J=3,7, 1,0$ Гц, 2H), 4,56 (с, 2H), 3,79 (д, $J=2,3$ Гц, 2H), 1,08 (д, $J=6,7$ Гц, 6H) ч/млн МС: $m/z=396,1$ (M+1).

Пример 73: Синтез Соединения 103



Стадия 1: **103-2**

К смеси **103-1** (1,0 г, 5,79 ммоль), ТЭА (1,76 г, 17,38 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляют пирролидин (824,26 мг, 11,59 ммоль, 962,92 мкл) при 25°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 2 часов при 25°C. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат в

петролейном эфире, 0-50% об./об.) с получением **103-2** (1,1 г, 5,31 ммоль, выход 91,60%). МС: $m/z=208,1$ ($M+1$).

Стадия 2: 103-3

К смеси **103-2** (700 мг, 3,38 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляют LiBH_4 (2 М в ТГФ, 6,76 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 часов при 25°C. Затем раствор гасят метанолом (20 мл) при 0°C и перемешивают в течение 0,25 ч при 20°C. Раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (метанол в дихлорметане, 0-10%) с получением **103-3** (410 мг, 2,29 ммоль, выход 67,73%). МС: $m/z=180,1$ ($M+1$).

Стадия 3: 103-4

К смеси **103-3** (410 мг, 2,29 ммоль) и 1-метокси-4-[(4-метоксифенил)дисульфанил]бензола (764,25 мг, 2,75 ммоль) в MeCN (20 мл) добавляют трибутилфосфан (647,99 мг, 3,20 ммоль, 790,23 мкл) при 25°C. Реакционную смесь перемешивают в течение 16 часов при 80°C. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире, 0-50%), с получением **103-4** (510 мг, 1,69 ммоль, выход 73,96%). МС: $m/z=302,1$ ($M+1$).

Стадия 4: 103-5

К смеси **103-4** (510 мг, 1,69 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляют м-ХПБК (1,03 г, 5,08 ммоль, чистота 85%) при 20°C. Смесь перемешивают в течение 1 часа при 20°C. Затем раствор промывают насыщенным водным раствором сульфита натрия (10 мл), насыщенным водным раствором NaHCO_3 (20 мл x 2) и раствором соли (15 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют на роторном испарителе с получением **103-5** (500 мг, неочищенное). МС: $m/z=334,1$ ($M+1$).

Стадия 5: 103-6

К раствору **103-5** (500 мг, 1,50 ммоль) в ДХМ (25 мл) добавляют трибромид бора (1,13 г, 4,50 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 часа при 25°C. Затем раствор гасят метанолом (20 мл) при 0°C и перемешивают в течение 0,25 ч при 20°C. Раствор фильтруют и концентрируют на роторном испарителе с получением **103-6** (310 мг, неочищенное). МС: $m/z=320,1$ ($M+1$).

Стадия 6: 103-7

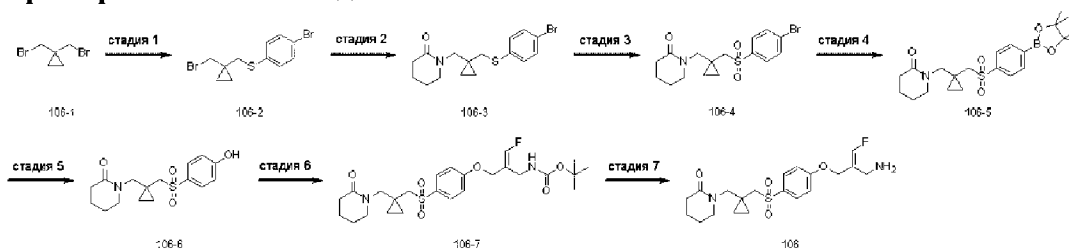
К смеси **103-6** (310 мг, 774,44 мкмоль), промежуточного соединения **A** (160 мг, 596,74 мкмоль) в MeCN (30 мл) добавляют карбонат цезия (756,98 мг, 2,32 ммоль) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 90°C. Затем смесь фильтруют и фильтрат концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире, 0-100%) с получением **103-7** (110 мг, 217,14 мкмоль, выход 28,04%). МС: $m/z=507,2$ ($M+1$).

Стадия 7: Соединение 103

К раствору **103-7** (110 мг, 217,14 мкмоль) в ДХМ (20 мл) добавляют HCl/диоксан (4 М, 2 мл) при 25°C и реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 1 часа. Затем

раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ (колонок: XBridge® Prep C18 5 мкм 19х150 мм; А: 0,2% HCO₂H вода, В: ацетонитрил; градиент: 5-50% В; GT: 25 мин; поток скорость: 15 мл/мин) с получением **соединения 103** (25 мг, 55,25 мкмоль, выход 25,44%, соль HCO₂H). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,52 (с, 1H), 7,64-7,60 (м, 2H), 7,44-7,42 (м, 1H), 7,25 (д, *J*=1,9 Гц, 1H), 7,23 (д, *J*=81,0 Гц, 1H), 7,11 (д, *J*=9,0 Гц, 2H), 4,69 (д, *J*=3,5 Гц, 2H), 4,54 (с, 2H), 3,81 (д, *J*=2,2 Гц, 2H), 3,58 (т, *J*=6,9 Гц, 2H), 3,42 (т, *J*=6,6 Гц, 2H), 2,02-1,87 (м, 4H) ч/млн МС: *m/z*=407,1 (M+1).

Пример 74: Синтез Соединения 106.



Стадия 1: 106-2

К смеси **106-1** (2,41 г, 10,58 ммоль), 4-бромтиофенола (1 г, 5,29 ммоль) в MeCN (60 мл) добавляют карбонат цезия (3,45 г, 10,58 ммоль) при 0°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 25°C. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире, 1-10% об./об.) с получением **106-2** (1 г, 2,98 ммоль, выход 56,26%). МС: *m/z*=336,0 (M+1).

Стадия 2: 106-3

Смесь пиперидин-2-она (294,96 мг, 2,98 ммоль) и 2-метилпропан-2-олата калия (667,76 мг, 5,95 ммоль) в ДМСО (10 мл) перемешивают при 50°C в течение 1 часа. **106-2** (500 мг, 1,49 ммоль) добавляют при 50°C и перемешивают при 50°C в течение 3 часов. Добавляют воду (100 мл), и смесь экстрагируют этилацетатом (100 мл), органический слой отделяют, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют с получением **106-3** (200 мг, 564,49 мкмоль, выход 37,94%). МС: *m/z*=354,3 (M+1).

Стадия 3: 106-4

Смесь **106-3** (200 мг, 564,49 мкмоль) и м-ХПБК (343,80 мг, 1,69 ммоль, чистота 85%) в ДХМ (20 мл) перемешивают при 20°C в течение 1 часа. К смеси добавляют сульфит натрия (0,3 г) и перемешивают в течение 20 мин. Затем раствор фильтруют, концентрируют и очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире, 10-50%, об./об.) с получением **106-4** (150 мг, 388,30 мкмоль, выход 68,79%). МС: *m/z*=386,3 (M+1).

Стадия 4: 106-5

К смеси 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (118,32 мг, 465,96 мкмоль), **106-4** (120 мг, 310,64 мкмоль) и бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (22,73 мг, 31,06 мкмоль) в диоксане (20 мл) добавляют ацетат калия (91,46 мг, 931,91 мкмоль) при 20°C в атмосфере азота.

Реакционный раствор перемешивают в течение 4 часов при 100°C. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе и очищают колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире, 10-50%) с получением **106-5** (90 мг, 207,68 мкмоль, выход 66,85%). МС: $m/z=433,3$ (M+1).

Стадия 5: 106-6

К смеси **106-5** (90 мг, 207,68 мкмоль) в ТГФ (2 мл) и уксусной кислоты (0,5 мл) добавляют перекись водорода (0,5 мл, чистота 30%). Смесь перемешивают при 20°C в течение 1 часа. К смеси добавляют сульфит натрия (0,3 г) и перемешивают в течение 20 мин. Смесь фильтруют и концентрируют, с получением **106-6** (0,5 г, неочищенное). МС: $m/z=323,4$ (M+1).

Стадия 6: 106-7

К смеси **106-6** (0,5 г, 1,55 ммоль) и **промежуточного соединения А** (124,36 мг, 463,81 мкмоль) в MeCN (50 мл) добавляют карбонат цезия (1,51 г, 4,64 ммоль) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 80°C. Затем раствор фильтруют, концентрируют и очищают колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире, 10-20%) с получением **106-7** (160 мг, 313,35 мкмоль, выход 20,27%).

Стадия 7: Соединение 106

Смесь **106-7** (160 мг, 313,35 мкмоль) в HCl/диоксане (4 М, 3,0 мл) перемешивают при 20°C в течение 1 часа. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ (колонок: XBridge® Prep C18 5 мкм 19x150 мм; А: 0,1% HCO₂H вода, В: ацетонитрил; градиент: 5-30% В; GT: 15 мин; поток скорость: 15 мл/мин) с получением **соединения 106** (5 мг, 12,18 мкмоль, выход 1,55%, соль HCO₂H). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,49 (с, 1H), 7,88 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,23 (д, $J=80,0$ Гц, 1H), 7,20 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 4,71 (д, $J=3,6$ Гц, 2H), 3,80 (с, 2H), 3,48 (с, 2H), 3,43 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,35-3,30 (м, 2H), 2,35 (с, 2H), 1,82 (с, 4H), 0,73-0,57 (м, 4H) ч/млн МС: $m/z=411,68$ (M+1).

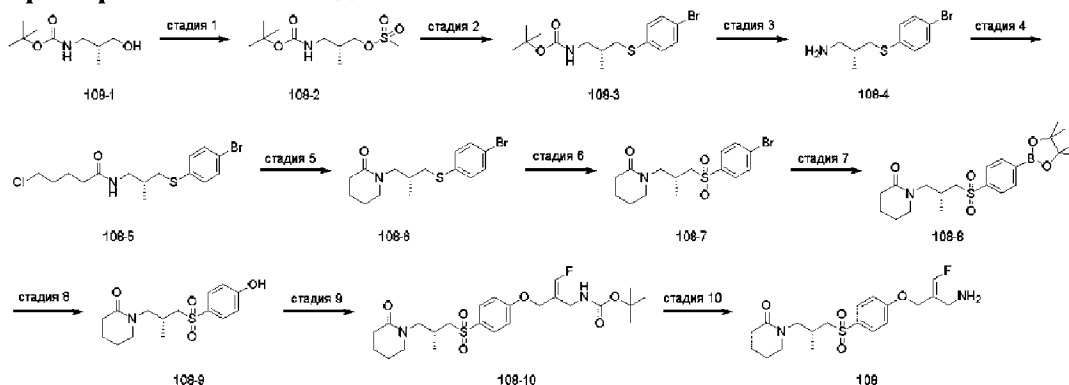
Соединения формулы (I') или (I) в таблице 14 ниже были получены в соответствии с **примером 74** для **соединения 106**.

Таблица 14

Соед. №	Данные ¹ H ЯМР и/или ЖХ/МС
107	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,48 (с, 1H), 7,89 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,24 (д, $J=80,0$ Гц, 1H), 7,22 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 4,72 (д, $J=3,6$ Гц, 2H), 3,81 (д, $J=2,4$ Гц, 2H), 3,65 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,48-3,85 (м, 2H), 3,36 (т, $J=5,6$ Гц, 2H), 2,24 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 1,73 (д, $J=13,6$ Гц, 4H) ч/млн МС: $m/z=371,61$ (M+1).
111	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,51 (с, 1H), 7,92-7,84 (м, 2H), 7,25 (д, $J=80,0$ Гц, 1H), 7,28-7,20 (м, 2H), 4,75-4,71 (м, 2H), 3,81 (д, $J=2,4$ Гц, 2H), 3,31-3,22 (м, 2H), 3,09-2,95 (м, 2H), 2,40-2,28 (м, 3H), 1,91-1,78 (м, 2H), 1,23 (с, 3H), 1,19 (с, 3H), 1,06 (д, $J=7,0$ Гц, 3H) ч/млн МС: $m/z=413,68$ (M+1).

Соед. №	Данные ^1H ЯМР и/или ЖХ/МС
114	^1H ЯМР (400 МГц, метанол -d ₄) δ 8,43 (с, 1H), 7,90-7,83 (м, 1H), 7,27 (д, $J=80,0$ Гц, 1H), 7,11-7,03 (м, 2H), 4,73 (д, $J=3,6$ Гц, 2H), 3,90-3,79 (м, 3H), 3,64-3,60 (м, 4H), 3,04-3,01 (м, 1H)), 2,37-2,24 (м, 4H), 2,22-2,13 (м, 3H), 1,06 (д, $J=6,0$ Гц, 3H) ч/млн МС: $m/z=405,66$ (M+1).
116	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,86 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,19 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,76 (д, $J=80,0$ Гц, 1H), 4,67 (д, $J=3,6$ Гц, 2H), 3,64 (т, $J=4,4$ Гц, 4H), 3,49 (с, 2H), 3,38 (с, 2H), 2,31 (с, 4H), 2,11 (с, 2H), 0,55 (с, 2H), 0,35 (с, 2H) ч/млн МС: $m/z=399,64$ (M+1).

Пример 75: Синтез Соединения 108



Стадия 1: 108-2

К смеси **108-1** (1 г, 5,71 ммоль) и метилсульфонилхлорида (784,49 мг, 6,85 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляют ТЭА (577,49 мг, 5,71 ммоль, 795,44 мкл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 часа при 0°C. Добавляют ДХМ (50 мл) и воду (100 мл), органическую фазу отделяют и сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют с получением **108-2** (1,4 г, 5,53 ммоль, выход 96,84%).

Стадия 2: 108-3

К смеси 4-бромбензолтиола (500 мг, 2,64 ммоль), NaH (101,33 мг, 2,64 ммоль, чистота 60%) в ДМФ (20 мл) добавляют **108-2** (401,93 мг, 1,59 ммоль) при 0°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 4 часов при 30°C. К смеси добавляют насыщенный водный раствор хлорида аммония (100 мл) и этилацетат (100 мл). Органический слой отделяют, и водный слой дополнительно экстрагируют этилацетатом (50 мл x 3). Объединенные органические экстракты сушат над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривают при пониженном давлении и неочищенный продукт очищают колоночной флэш-хроматографией (этилацетат в петролейном эфире, 10-80%), с получением **108-3** (300 мг, 866,35 мкмоль, выход 65,52%). МС: $m/z=346,2$ (M+1).

Стадия 3: 108-4

Смесь **108-3** (300 мг, 866,35 мкмоль) в HCl/диоксане (4 М, 5,0 мл) перемешивают при 25°C в течение 1 часа. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе с получением **108-4** (251 мг, неочищенная соль HCl). МС: $m/z=282,6$ (M+1).

Стадия 4: 108-5

К смеси 5-хлорпентаноилхлорида (157,97 мг, 1,02 ммоль, 131,64 мкл) и ТЭА (257,78 мг, 2,55 ммоль, 355,07 мкл) в ДХМ (20 мл) добавляют **108-4** (240 мг, 849,17 мкмоль, соль HCl) при 0°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 20°C. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт растворяют в этилацетате (80 мл), промывают водой (100 мл x 3), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют с получением **108-5** (300 мг, неочищенное). МС: $m/z=364,7$ (M+1).

Стадия 5: 108-6

Смесь **108-5** (300 мг, 822,53 мкмоль) и 2-метилпропан-2-олат калия (369,19 мг, 3,29 ммоль) в ДМСО (10 мл) перемешивают при 50°C в течение 2 часов. Добавляют воду (100 мл) и экстрагируют этилацетатом (100 мл), органический слой отделяют, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют с получением **108-6** (150 мг, 456,94 мкмоль, выход 55,55%). МС: $m/z=328,2$ (M+1).

Стадия 6: 108-7

Смесь **108-6** (150 мг, 456,94 мкмоль) и м-ХПБК (278,30 мг, 1,37 ммоль, чистота 85%) в ДХМ (20 мл) перемешивают при 20°C в течение 1 часа. К смеси добавляют сульфит натрия (0,3 г) и перемешивают в течение 20 мин. Затем раствор фильтруют, концентрируют и очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире, 10-50%, об./об.) с получением **108-7** (120 мг, 333,09 мкмоль, выход 72,89%). МС: $m/z=360,2$ (M+1).

Стадия 7: 108-8

К смеси 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (126,88 мг, 499,63 мкмоль), **108-7** (120 мг, 333,09 мкмоль) и бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (24,37 мг, 33,31 мкмоль) в диоксане (20 мл) добавляют ацетат калия (98,07 мг, 999,26 мкмоль) при 20°C в атмосфере азота. Реакционный раствор перемешивают в течение 4 часов при 100°C. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе и очищают колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире, 10-50%) с получением **108-8** (110 мг, 270,05 мкмоль, выход 81,08%). МС: $m/z=407,3$ (M+1).

Стадия 8: 108-9

К смеси **108-8** (110 мг, 270,05 мкмоль) в ТГФ (2 мл) и уксусной кислоты (0,5 мл) добавляют перекись водорода (0,5 мл, чистота 30%). Смесь перемешивают при 20°C в течение 1 часа. К смеси добавляют сульфит натрия (0,3 г) и перемешивают в течение 20 мин. Смесь фильтруют и концентрируют с получением **108-9** (400 мг, неочищенное). МС: $m/z=297,3$ (M+1).

Стадия 9: 108-10

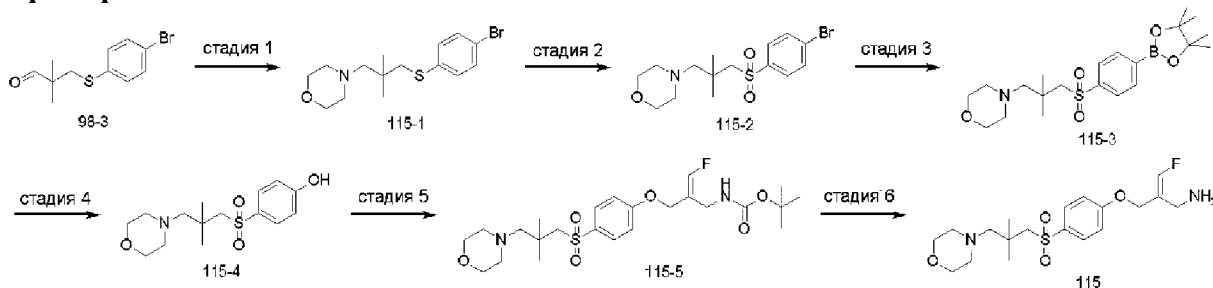
К смеси **108-9** (0,4 г, 1,35 ммоль) и промежуточного соединения **A** (108,20 мг, 403,54 мкмоль) в MeCN (50 мл) добавляют карбонат цезия (1,31 г, 4,04 ммоль) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 80°C. Затем раствор фильтруют, концентрируют и очищают колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат в

петролейном эфире, 10-20%) с получением **108-10** (90 мг, 185,73 мкмоль, выход 13,81%).

Стадия 10: Соединение 108

Смесь **108-10** (90 мг, 185,73 мкмоль) в HCl/диоксане (4 М, 4 мл) перемешивают при 20°C в течение 1 часа. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge® Prep C18 5 мкм 19x150 мм; А: 0,1% HCO₂H вода, В: ацетонитрил; градиент: 5-30% В; GT: 15 мин; поток скорость: 15 мл/мин) с получением **соединения 108** (5 мг, 13,01 мкмоль, выход 7,0%, соль HCO₂H). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 7,86 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,23 (д, *J*=80,0 Гц, 1H), 7,20 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 4,73-4,69 (м, 2H), 3,79-3,75 (м, 2H), 3,25-3,22 (м, 2H), 2,22-2,18 (м, 1H), 1,69 (с, 4H), 1,23 (д, *J*=6,6 Гц, 4H), 1,19 (с, 3H) ч/млн МС: *m/z*=385,65 (M+1).

Пример 76: Синтез Соединения 115



Стадия 1: 115-1

К смеси **98-3** (600 мг, 2,20 ммоль), морфолина (382,68 мг, 4,39 ммоль, 384,22 мкл) в ДХМ (20 мл) добавляют NaBH(OAc)₃ (1,40 г, 6,59 ммоль) при 0°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 4 часов при 25°C. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире, 10-50% об./об.) с получением **115-1** (600 мг, 1,74 ммоль, выход 79,34%). МС: *m/z*=344,3 (M+1).

Стадия 2: 115-2

Смесь **115-1** (600 мг, 1,74 ммоль) и м-ХПБК (1,06 г, 5,23 ммоль, чистота 85%) в ДХМ (50 мл) перемешивают при 25°C в течение 0,5 часа. К смеси добавляют сульфит натрия (14 г) и перемешивают в течение 20 мин. Затем раствор фильтруют, концентрируют и очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире, 3-25%, об./об.) с получением **115-2** (540 мг, 1,43 ммоль, выход 82,35%). МС: *m/z*=376,3 (M+1).

Стадия 3: 115-3

В микроволновую реакционную пробирку объемом 30 мл загружают **115-2** (540 мг, 1,43 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (506,11 мг, 1,99 ммоль), бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (97,22 мг, 132,87 мкмоль) и ацетат калия (391,20 мг, 3,99 ммоль) в диоксане (15 мл). После удаления кислорода путем барботирования азота в реакционный раствор пробирку герметично закрывают и нагревают при 120°C в течение 0,5 ч в микроволновом реакторе Biotage. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией (этилацетат

в петролейном эфире, 0-100%) с получением **115-3** (580 мг, неочищенное). МС: $m/z=423,3$ ($M+1$).

Стадия 4: **115-4**

К смеси **115-3** (500 мг, 1,18 ммоль) в ТГФ (25 мл) и кислого ацетата (0,5 мл) добавляют перекись водорода (1 мл, чистота 30%). Смесь перемешивают при 25°C в течение 1 часа. К смеси добавляют сульфит натрия (0,6 г) и перемешивают в течение 30 мин. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют с получением **115-4** (1,1 г, неочищенное). МС: $m/z=313,4$ ($M+1$).

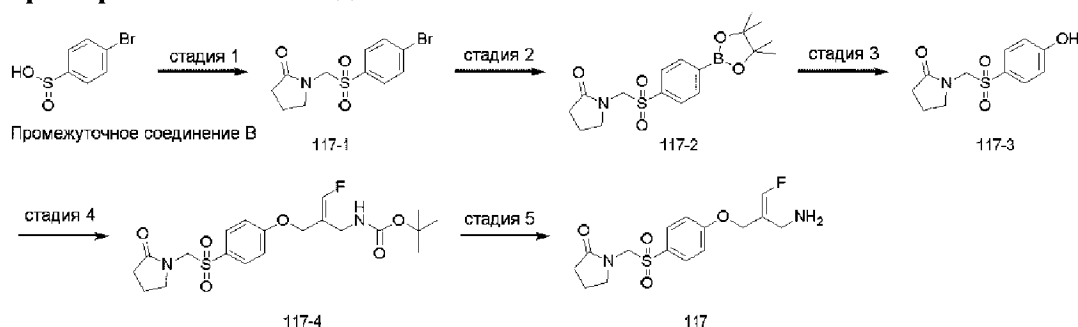
Стадия 5: **115-5**

К смеси **115-4** (1 г, 3,19 ммоль) и промежуточного соединения **A** (342,20 мг, 1,28 ммоль) в MeCN (50 мл) добавляют карбонат цезия (3,12 г, 9,57 ммоль) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 80°C. Затем раствор фильтруют и концентрируют, с получением **115-5** (400 мг, неочищенное).

Стадия 6: Соединение **115**

Смесь **115-5** (400 мг, 799,01 мкмоль) в HCl/диоксане (4 М, 4 мл) перемешивают при 20°C в течение 1 часа. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge® Prep C18 5 мкм 19x150 мм; А: 0,1% HCO₂H вода, В: ацетонитрил; градиент: 5-30% В; GT: 15 мин; скорость потока: 15 мл/мин) с получением соединения **115** (26,3 мг, 58,90 мкмоль, выход 7,37%, соль HCO₂H). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,27 (с, 1H), 7,86 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,25 (д, $J=80,0$ Гц, 1H), 7,21 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 4,72 (д, $J=3,6$ Гц, 2H), 3,83 (д, $J=2,4$ Гц, 2H), 3,64 (т, $J=4,4$ Гц, 4H), 3,26 (д, $J=4,4$ Гц, 2H), 2,58 (т, $J=4,4$ Гц, 4H), 2,38 (с, 2H), 1,10 (с, 6H) ч/млн МС: $m/z=401,63$ ($M+1$).

Пример 77: Синтез Соединения **117**



Стадия 1: **117-1**

Смесь промежуточного соединения **B** (300 мг, 1,36 ммоль), пирролидин-2-она (577,44 мг, 6,79 ммоль) и полиформальдегида (407,46 мг, 13,57 ммоль) в HCO₂H (4 мл) и воде (1 мл) нагревают до 100°C и перемешивают в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры, белое твердое вещество собирают фильтрованием и промывают водой (40 мл) с получением **117-1** (200 мг, 628,56 мкмоль, выход 46,32%). МС: $m/z=318,1$ ($M+1$).

Стадия 2: **117-2**

К смеси **117-1** (200 мг, 628,56 мкмоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-

1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (191,54 мг, 754,27 мкмоль) и бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (45,99 мг, 62,86 мкмоль) в диоксане (10 мл) и добавляют ацетат калия (185,07 мг, 1,89 ммоль) при 20°C в атмосфере азота. Реакционный раствор перемешивают в течение 4 часов при 100°C. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт растворяют в этилацетате (60 мл), промывают водой (100 мл x 3), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют, с получением **117-2** (200 мг, неочищенное). МС: $m/z=365,2$ (M+1).

Стадия 3: 117-3

К смеси **117-2** (200 мг, 547,57 мкмоль) в ТГФ (4 мл) и уксусной кислоты (1 мл) добавляют перекись водорода (1 мл, чистота 30%). Смесь перемешивают при 20°C в течение 1 часа. К смеси добавляют сульфит натрия (0,5 г) и перемешивают в течение 20 мин. Смесь фильтруют и концентрируют, с получением **117-3** (180 мг, неочищенное). МС: $m/z=255,2$ (M+1).

Стадия 4: 117-4

К смеси **117-3** (180 мг, 705,08 мкмоль) и **промежуточного соединения А** (150 мг, 559,45 мкмоль) в MeCN (10 мл) добавляют карбонат цезия (689,19 мг, 2,12 ммоль) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 80°C. Затем раствор фильтруют и концентрируют, с получением **117-4** (80 мг, 180,79 мкмоль, выход 25,64%). МС: $m/z=442,5$ (M+1).

Стадия 5: Соединение 117

Смесь **117-4** (80 мг, 180,79 мкмоль) в HCl/диоксане (4 М, 4,00 мл) перемешивают при 25°C в течение 1 часа. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge® Prep C18 5 мкм 19x150 мм; А: 0,1% HCO₂H вода, В: ацетонитрил; градиент: 2-30% В; GT: 15 мин; поток скорость: 15 мл/мин) с получением **соединения 117** (15 мг, 38,62 мкмоль, выход 21,36%, соль HCO₂H). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,52 (с, 1H), 7,83 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,18 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,21 (д, *J*=80 Гц, 1H), 4,70 (д, *J*=4,0 Гц, 2H), 3,79 (с, 2H), 3,71-3,68 (м, 2H), 3,32-3,29 (м, 2H), 3,23-3,19 (м, 2H), 2,08-2,02 (м, 2H) ч/млн. МС: $m/z=343,0$ (M+1, ИЭР+).

Соединения формулы (I') или (I) в таблице 15 ниже были получены в соответствии с примером 77 для **Соединения 117**.

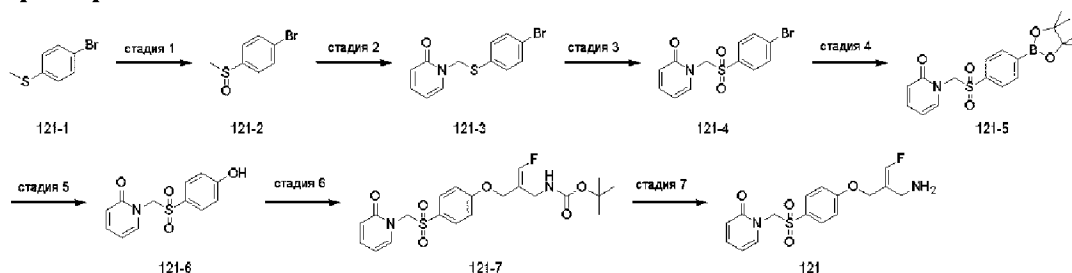
Таблица 15

Соед. №	Данные ¹ H ЯМР и/или ЖХ/МС
118	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,51 (с, 1H), 7,77 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 2H), 7,68-7,59 (м, 3H), 7,48 (т, <i>J</i> =7,4 Гц, 1H), 7,18 (д, <i>J</i> =80,0 Гц, 1H), 7,11 (д, <i>J</i> =8,8 Гц, 2H), 5,07 (с, 2H), 4,83 (с, 2H), 4,66 (д, <i>J</i> =3,6 Гц, 2H), 3,76 (д, <i>J</i> =2,4 Гц, 2H) ч/млн. МС: $m/z=390,71$ (M+1).
119	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,53 (с, 1H), 7,66-7,59 (м, 2H), 7,21 (д, <i>J</i> =80,0 Гц, 1H), 7,16-7,12 (м, 2H), 6,98 (д, <i>J</i> =2,0 Гц, 1H), 6,95-6,83 (м, 2H), 6,75 (д, <i>J</i> =8,1 Гц, 1H), 4,74-4,67 (м, 2H), 4,41 (с, 2H), 3,77 (д, <i>J</i> =2,4 Гц, 2H), 2,90-2,84

Соед. №	Данные ^1H ЯМР и/или ЖХ/МС
	(м, 2H), 2,55 (дд, $J=8,6$, 6,4 Гц, 2H) ч/млн МС: $m/z=40$ 5,3 (M+1).
120	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,64-7,58 (м, 2H), 7,19-7,10 (м, 2H), 7,05-7,02 (м, 2H), 7,14 (д, $J=8$ 0,0 Гц, 1H), 7,01-6,98 (м, 1H), 6,89-6,84 (м, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,60 (д, $J=3,6$, Гц, 2H), 3,69 (д, $J=2,4$ Гц, 2H), 1,49 (кв, $J=4,0$, 3,6 Гц, 2H), 1,42-1,31 (м, 2H) ч/млн МС: $m/z=417,2$ (M+1).
122	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,82 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,24 (д, $J=80,0$ Гц, 1H), 7,14 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 4,89 (с, 2H), 4,70 (д, $J=3,6$ Гц, 2H), 3,81 (д, $J=2,4$ Гц, 2H), 3,29 (с, 3H), 2,87-2,81 (м, 1H), 0,91 (д, $J=6,8$ Гц, 6H) ч/млн МС: $m/z=358,8$ (M+1).
123	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,51 (с, 1H), 7,87 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,23 (д, $J=80,0$ Гц, 1H), 7,19 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 4,71 (д, $J=3,2$ Гц, 4H), 3,80 (д, $J=2,4$ Гц, 2H), 2,35 (т, $J=8,0$ Гц, 2H), 1,96 (т, $J=8,0$ Гц, 2H), 1,35 (с, 6H) ч/млн МС: $m/z=371,6$ (M+1).
124	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,17 (с, 1H), 7,98-7,91 (м, 1H), 7,28 (дд, $J=15,1$, 2,4 Гц, 1H), 7,28 (д, $J=80,9$ Гц, 1H), 7,15-7,05 (м, 1H), 4,79 (д, $J=1,6$ Гц, 2H), 4,73 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 4,65-4,61 (м, 1H), 4,15-4,07 (м, 1H), 3,84 (дд, $J=8,2$, 2,4 Гц, 1H), 2,48-2,39 (м, 2H), 1,92 (т, $J=7,9$ Гц, 2H), 1,35 (с, 6H) ч/млн МС: $m/z=405,57$ (M+1).
125	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,50 (с, 1H), 7,84 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,23 (д, $J=8,0,0$ Гц, 1H), 7,19 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 4,78-4,67 (м, 4H), 3,80 (д, $J=2,4$ Гц, 2H), 3,62 (т, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,90 (т, $J=7,0$ Гц, 2H), 0,98 (с, 6H) ч/млн МС: $m/z=371,6$ (M+1).
126	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,52 (с, 1H), 7,92-7,82 (м, 2H), 7,25 (д, $J=80,0$ Гц, 1H), 7,27- 7,19 (м, 2H), 4,75 (с, 2H), 4,72 (д, $J=3,6$ Гц, 2H), 3,82 (д, $J=2,4$ Гц, 2H), 3,44 (с, 2H), 2,08 (с, 2H), 1,15 (с, 6H) ч/млн МС: $m/z=371,6$ (M+1).
127	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,83 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,25 (д, $J=8,0,0$ Гц, 1H), 7,18 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 4,74 (с, 2H), 4,71 (д, $J=3,6$ Гц, 2H), 3,82 (д, $J=2,4$ Гц, 2H), 3,63 (т, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,94 (т, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,68-1,49 (м, 8H) ч/млн МС: $m/z=397,6$ (M+1).
128	МС: $m/z=415,5$ (M+1).
129	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,51 (с, 1H), 7,83 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,23 (д, $J=81,1$ Гц, 1H), 7,21-7,15 (м, 2H), 4,74-4,67 (м, 2H), 3,80 (д, $J=2,3$ Гц, 2H),

Соед. №	Данные ^1H ЯМР и/или ЖХ/МС
	3,65 (т, $J=5,9$ Гц, 2H), 3,31 (с, 2H), 2,17 (т, $J=6,6$ Гц, 2H), 1,91-1,72 (м, 4H). МС: $m/z=357,00$ ($M+1$).
130	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,28 (с, 3H), 7,82 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,36 (д, $J=8,0,0$ Гц, 1 ЧАС), 7,22 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 4,97 (с, 2H), 4,75 (д, $J=3,6$ Гц, 2H), 3,94 (с, 2H), 3,84 (дд, $J=6,4$, 4,0 Гц, 2H), 3,62 (дд, $J=6,4$, 4,0 Гц, 4H) ч/млн МС: $m/z=359,2$ ($M+1$).
131	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,80 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,99 (д, $J=9,6$ Гц, 2H), 5,01 (с, 2H), 4,70 (д, $J=3,6$ Гц, 2H), 3,95 (с, 2H), 3,92-3,85 (м, 2H), 3,84-3,79 (м, 2H), 3,76 (т, $J=5,0$ Гц, 2H) ч/млн МС: $m/z=377,5$ ($M+1$).
132	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,52 (с, 1H), 7,82 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,21 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,17 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 4,70 (д, $J=3,6$ Гц, 2H), 4,03 (с, 2H), 3,96 (т, $J=5,2$ Гц, 2H), 3,77 (д, $J=6,4$ Гц, 4H), 1,29 (с, 6H) ч/млн МС: $m/z=387,5$ ($M+1$).

Пример 78: Синтез Соединения 121



Стадия 1: 121-2

К смеси **121-1** (2 г, 9,85 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляют м-ХПБК (2,10 г, 10,34 ммоль, чистота 85%) при 20°C. Смесь перемешивают в течение 1 часа при 20°C. Затем раствор промывают насыщенным водным раствором сульфита натрия (10 мл), насыщенным водным раствором NaHCO_3 (20 мл x 2) и раствором соли (15 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире, 0-60%) с получением **121-2** (2,0 г, 9,13 ммоль, выход 92,70%). МС: $m/z=220$ ($M+1$).

Стадия 2: 121-3

К смеси **121-2** (1,0 г, 4,56 ммоль), 2-фторпиридина (1,06 г, 10,95 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляют по каплям ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (1,55 г, 5,48 ммоль, 919,80 мкл) при -50°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 18 часов при 20°C. Затем раствор гасят насыщенным водным раствором NaHCO_3 (5 мл), интенсивно перемешивают в течение примерно 10 минут, разбавляют водой (10 мл), экстрагируют ДХМ (15 мл). Органическую фазу сушат над безводным сульфатом натрия и

концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире, 0-40%), с получением **121-3** (980 мг, 3,31 ммоль, выход 72,49%). МС: $m/z=297$ ($M+1$).

Стадия 3: 121-4

К смеси **121-3** (350 мг, 1,18 ммоль) в ДХМ (25 мл) добавляют м-ХПБК (839,70 мг, 4,14 ммоль, чистота 85%) при 20°C. Смесь перемешивают в течение 4 часов при 20°C. Затем раствор промывают насыщенным водным раствором сульфата натрия (10 мл), насыщенным водным раствором NaHCO_3 (20 мл x 2) и раствором соли (15 мл). Органическую фазу сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют на роторном испарителе с получением **121-4** (370 мг, неочищенное). МС: $m/z=328$ ($M+1$).

Стадия 4: 121-5

К смеси **121-4** (370 мг, 1,13 ммоль) 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (343,55 мг, 1,35 ммоль) и ацетата калия (331,94 мг, 3,38 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляют бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (82,49 мг, 112,74 мкмоль) при 20°C. Реакционный раствор нагревают до 120°C в течение 0,667 ч в микроволновой печи. Смесь фильтруют, и фильтрат концентрируют. Остаточный материал растворяют в ДХМ (15 мл), промывают водой (15 мл) и раствором соли (15 мл), затем органическую фазу концентрируют на роторном испарителе с получением **121-5** (440 мг, неочищенное). МС: $m/z=376$ ($M+1$).

Стадия 5: 121-6

К смеси **121-5** (440 мг, 1,17 ммоль) кислого ацетата (0,3 мл) в ТГФ (10 мл) добавляют перекись водорода (0,5 мл, чистота 30%) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 20°C. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе с получением **121-6** (350 мг, неочищенное). МС: $m/z=264$ ($M-1$).

Стадия 6: 121-7

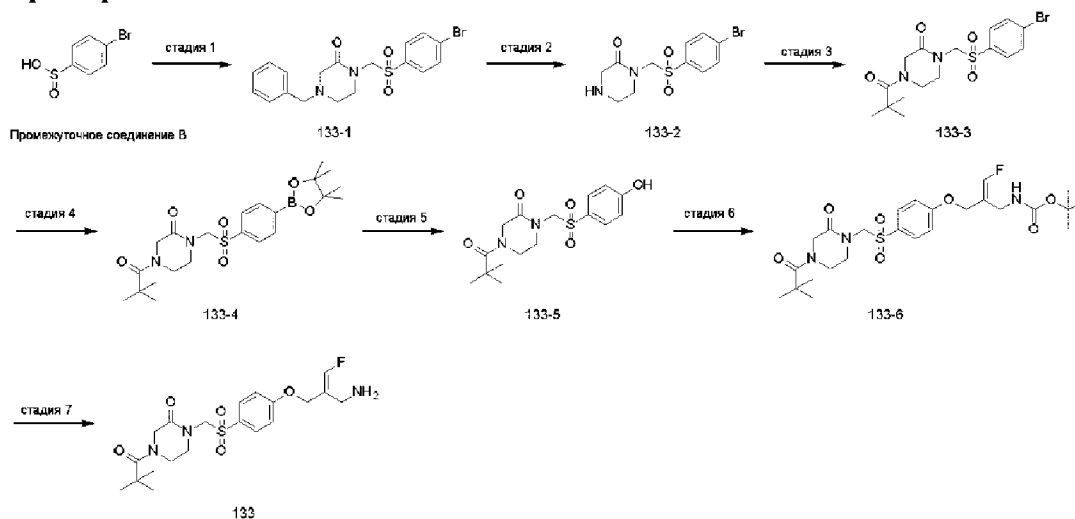
К смеси **121-6** (350 мг, 1,32 ммоль), **промежуточного соединения А** (100 мг, 372,96 мкмоль) в MeCN (30 мл) добавляют карбонат цезия (364,56 мг, 1,12 ммоль) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 90°C. Затем смесь фильтруют и фильтрат концентрируют на роторном испарителе с получением **121-7** (180 мг, неочищенное). МС: $m/z=453$ ($M+1$).

Стадия 7: Соединение 121

К смеси **121-7** (180 мг, 397,79 мкмоль) в ДХМ (20 мл) добавляют HCl/диоксан (4 М, 3 мл) при 20°C и реакционную смесь перемешивают при 20°C в течение 1 часа. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge® Prep C18 5 мкм 19x150 мм; А: 0,1% HCO_2H вода, В: ацетонитрил; градиент: 5-30% В; GT: 15 мин; поток скорость: 15 мл/мин) с получением **соединения 121** (38 мг, 95,38 мкмоль, выход 23,98%, соль HCO_2H). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,51 (с, 1H), 7,70-7,62 (м, 3H), 7,47 (тд, $J=6,8$, 3,3 Гц, 1H), 7,23 (д, $J=81,1$ Гц, 1H), 7,12 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 6,39 (тд, $J=6,8$, 1,4 Гц, 1H), 6,30 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 5,48 (с, 2H),

4,69 (д, $J=3,6$ Гц, 2H), 3,79 (д, $J=2,4$ Гц, 2H) ч/млн МС: $m/z=352,78$ (M+1).

Пример 79: Синтез соединения 133.



Стадия 1: 133-1

Смесь 4-бензилпиперазин-2-она (6,45 г, 33,93 ммоль), **промежуточного соединения А** (5 г, 22,62 ммоль) и полиформальдегида (2,04 г, 67,85 ммоль) в HCO_2H (20 мл) нагревают до 100°C и перемешивают при 100°C в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрируют и очищают колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире, 10-50%), с получением **133-1** (5 г, 11,81 ммоль, выход 52,22%). МС: $m/z=423,3$ (M+1).

Стадия 2: 133-2

К смеси **133-1** (5 г, 11,81 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляют 1-хлорэтилкарбонохлоридат (3,38 г, 23,62 ммоль, 2,58 мл) при 0°C . Реакционный раствор перемешивают в течение 8 часов при 90°C . Затем добавляют MeOH (50 мл), и раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=4:1, об./об.) с получением **133-2** (1 г, 3,0 ммоль, выход 25,41%). МС: $m/z=333,2$ (M+1).

Стадия 3: 133-3

К смеси **133-2** (100 мг, 300,12 мкмоль), 2,2-диметилпропаноилхлорида (72,37 мг, 600,24 мкмоль) в ДХМ (10 мл) добавляют ТЭА (91,11 мг, 900,36 мкмоль, 125,49 мкл) при 0°C . Реакционный раствор перемешивают в течение 2 часов при 25°C . Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=4:1, об./об.) с получением **133-3** (100 мг, 239,63 мкмоль, выход 79,84%). МС: $m/z=317,3$ (M+1).

Стадия 4: 133-4

В микроволновую 30 мл реакционную пробирку загружают 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (91,28 мг, 359,44 мкмоль), **133-3** (100 мг, 239,63 мкмоль), бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (17,53 мг, 23,96 мкмоль) и ацетат калия (70,55 мг, 718,88 мкмоль) в диоксане (5 мл). После удаления кислорода путем

барботирования азота в реакционный раствор пробирку герметично закрывают и нагревают при 120°C в течение 0,5 ч в микроволновом реакторе Biotage. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией (этилацетат в петролейном эфире, 0-100%), с получением соединения **133-4** (80 мг, 172,27 мкмоль, выход 71,89%). МС: $m/z=464,3$ (M+1).

Стадия 5: **133-5**

К смеси **133-4** (80 мг, 172,27 мкмоль) в ТГФ (1 мл) и уксусной кислоты (0,25 мл) добавляют перекись водорода (0,5 мл, чистота 30%). Смесь перемешивают при 25°C в течение 0,5 часа. К смеси добавляют сульфит натрия (0,6 г) и перемешивают в течение 30 мин. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют с получением **133-5** (0,5 г, неочищенное). МС: $m/z=354,4$ (M+1).

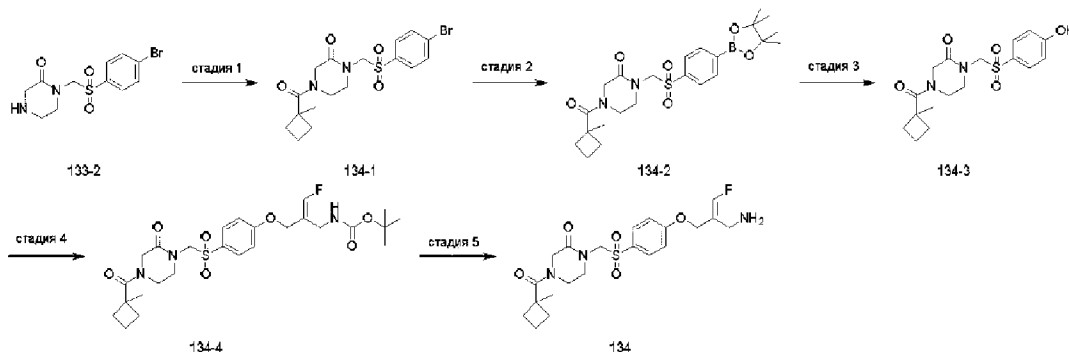
Стадия 6: **133-6**

К смеси **133-6** (0,5 г, 1,41 ммоль) и промежуточного соединения **A** (151,30 мг, 564,30 мкмоль) в MeCN (50 мл) добавляют карбонат цезия (1,38 г, 4,23 ммоль) при 20°C. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 часа при 80°C. Затем раствор фильтруют и концентрируют с получением **133-6** (75 мг, неочищенное). МС: $m/z=541,6$ (M+1).

Стадия 7: Соединение **133**

Смесь **133-6** (75 мг, 138,47 мкмоль) в HCl/диоксане (4 М, 3 мл) перемешивают при 20°C в течение 1 часа. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge® Prep C18 5 мкм 19x150 мм; А: 0,1% HCO₂H вода, В: ацетонитрил; градиент: 5-30% В; GT: 15 мин; поток скорость: 15 мл/мин) с получением соединения **133** (6 мг, 12,31 мкмоль, выход 8,89%, соль HCO₂H). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,52 (с, 1H), 7,82 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,21 (д, *J*=80,0 Гц, 1H), 7,17 (д, *J*=8,6 Гц, 2H), 4,91 (с, 2H), 4,70 (д, *J*=3,6 Гц, 2H), 4,03 (с, 2H), 3,96 (т, *J*=5,2 Гц, 2H), 3,77 (д, *J*=6,4 Гц, 4H), 1,29 (с, 9H) ч/млн МС: $m/z=541,6$ (M+1).

Пример 80: Синтез соединения **134**.



Стадия 1: **134-1**

К смеси **133-2** (120 мг, 360,14 мкмоль), 1-метилциклобутанкарбоновой кислоты (49,33 мг, 432,17 мкмоль) и ТЭА (109,33 мг, 1,08 ммоль, 150,59 мкл) в ДХМ (10 мл) добавляют ГАТУ (205,41 мг, 540,21 мкмоль) при 0°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 2 часов при 25°C. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе.

Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире, 12-50% об./об.) с получением **134-1** (100 мг, 232,92 мкмоль, выход 64,67%). МС: $m/z=429,3$ (M+1).

Стадия 2: 134-2

В 30 мл микроволновую реакционную пробирку загружают 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (88,72 мг, 349,38 мкмоль), **134-1** (100 мг, 232,92 мкмоль), бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (17,04 мг, 23,29 мкмоль) и ацетат калия (68,58 мг, 698,77 мкмоль) в диоксане (10 мл). После удаления кислорода путем барботирования азота в реакционный раствор пробирку герметично закрывают и нагревают при 120°C в течение 0,5 ч в микроволновом реакторе Biotage. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией (этилацетат в петролейном эфире, 0-100%) с получением **134-2** (60 мг, 125,95 мкмоль, выход 54,07%). МС: $m/z=476,3$ (M+1).

Стадия 3: 134-3

К смеси **134-2** (60 мг, 125,95 мкмоль) в ТГФ (1 мл) и уксусной кислоты (0,25 мл) добавляют перекись водорода (0,5 мл, чистота 30%). Смесь перемешивают при 25°C в течение 0,5 часа. К смеси добавляют сульфит натрия (0,6 г) и перемешивают в течение 30 мин. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют, с получением **134-3** (0,5 г, неочищенное). МС: $m/z=366,4$ (M+1).

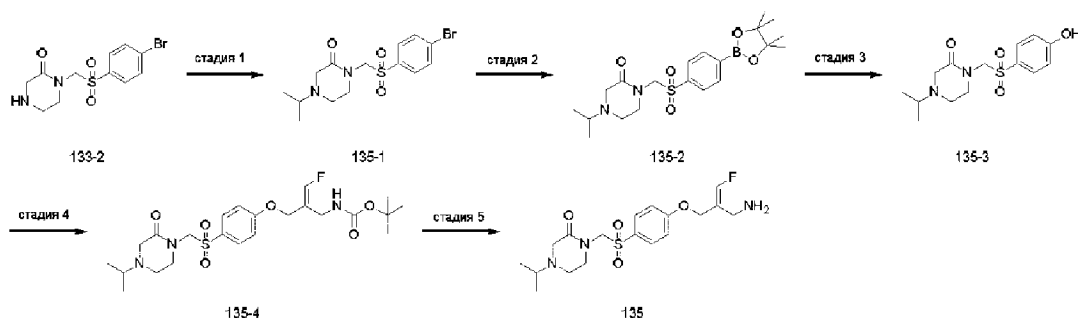
Стадия 4: 134-4

К смеси **134-3** (0,5 г, 1,36 ммоль) и промежуточного соединения **A** (146,34 мг, 545,81 мкмоль) в MeCN (50 мл) добавляют карбонат цезия (1,33 г, 4,09 ммоль) при 20°C. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 часа при 80°C. Затем раствор фильтруют и концентрируют, с получением **134-4** (90 мг, неочищенное).

Стадия 5: Соединение 134

Смесь **134-4** (90 мг, 162,56 мкмоль) в HCl/диоксане (4 М, 3 мл) перемешивают при 20°C в течение 1 часа. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge® Prep C18 5 мкм 19x150 мм; А: 0,1% HCO₂H вода, В: ацетонитрил; градиент: 5-35% В; GT: 15 мин; поток скорость: 15 мл/мин) с получением **соединения 134** (9 мг, 18,02 мкмоль, выход 11,08%, соль HCO₂H). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,50 (с, 1H), 7,82 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,24 (д, *J*=80,0 Гц, 1H), 7,18 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 4,73-4,69 (м, 2H), 4,60-4,57 (м, 2H), 3,94-3,89 (м, 2H), 3,84-3,80 (м, 2H), 3,73 (д, *J*=3,2 Гц, 4H), 2,53-2,49 (м, 2H), 2,06-2,03 (м, 1H), 1,95-1,90 (м, 2H), 1,79-1,76 (м, 1H), 1,43 (с, 3H) ч/млн МС: $m/z=454,6$ (M+1).

Пример 81: Синтез Соединения 135



Стадия 1: 135-1

К смеси 2-йодопропана (459,16 мг, 2,70 ммоль, 270,09 мкл), **133-2** (300 мг, 900,36 мкмоль) в MeCN (10 мл) добавляют ТЭА (273,32 мг, 2,70 ммоль, 376,48 мкл) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 6 часов при 80°C. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире, 20-50% об./об.) с получением **135-1** (100 мг, 266,47 мкмоль, выход 29,60%). МС: $m/z=375,2$ (M+1).

Стадия 2: 135-2

К смеси 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (101,50 мг, 399,70 мкмоль), **135-1** (100 мг, 266,47 мкмоль) и бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (19,50 мг, 26,65 мкмоль) в диоксане (5 мл) добавляют ацетат калия (80,07 мг, 799,40 мкмоль) при 20°C в атмосфере азота. Реакционный раствор перемешивают в течение 4 часов при 100°C. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе и очищают колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире, 10-50% об./об.) с получением **135-2** (80 мг, 189,42 мкмоль, выход 71,09%). МС: $m/z=422,3$ (M+1).

Стадия 3: 135-3

К смеси **135-2** (80 мг, 189,42 мкмоль) в ТГФ (2 мл) и кислотом ацетате (0,5 мл) добавляют перекись водорода (1 мл, чистота 30%). Смесь перемешивают при 25°C в течение 0,5 часа. К смеси добавляют сульфит натрия (0,3 г) и перемешивают в течение 0,5 часа. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют с получением **135-3** (400 мг, неочищенное). МС: $m/z=312,3$ (M+1).

Стадия 4: 135-4

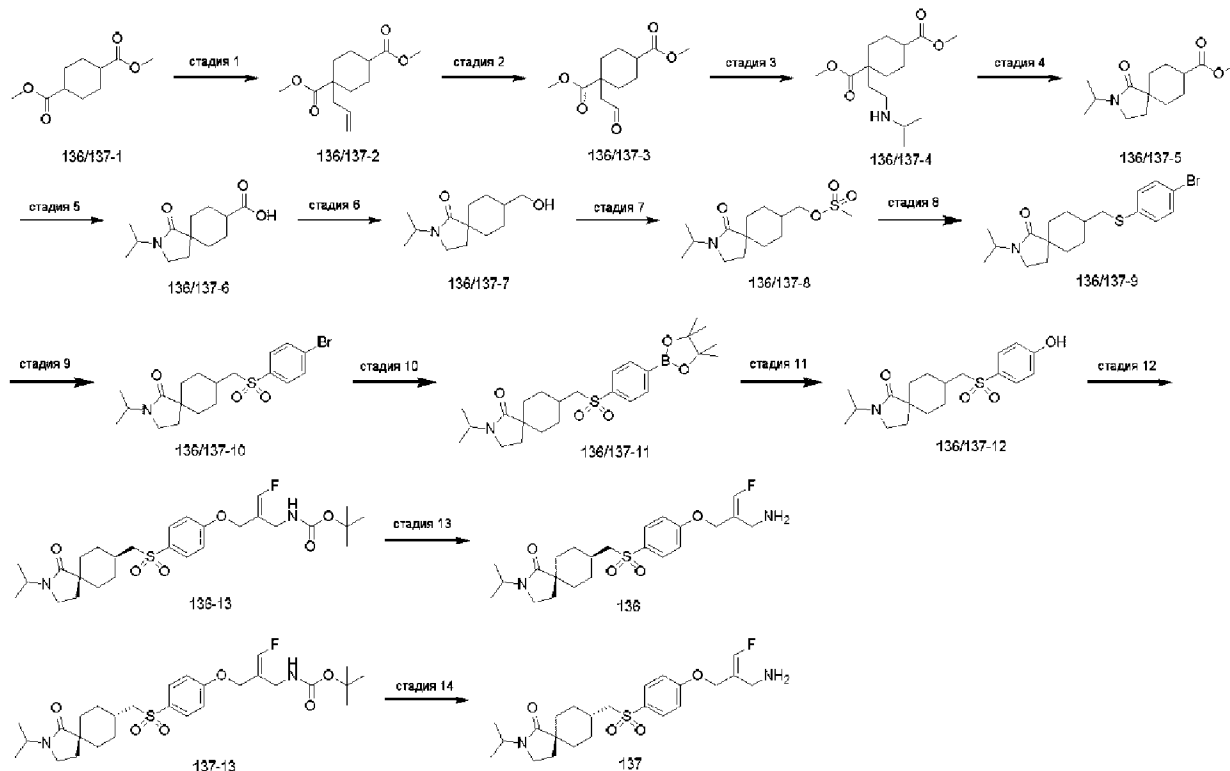
К смеси **135-3** (400 мг, 1,28 ммоль) и **промежуточное соединение А** (137,33 мг, 512,19 мкмоль) в MeCN (20 мл) добавляют карбонат цезия (834,41 мг, 2,56 ммоль) при 20°C. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 часа при 80°C. Затем раствор фильтруют и концентрируют, с получением **135-4** (60 мг, 120,10 мкмоль, выход 9,38%). МС: $m/z=499,5$ (M+1).

Стадия 5: Соединение 135

Смесь **135-4** (60 мг, 120,10 мкмоль) в HCl/диоксане (4 М, 3 мл) перемешивают при 20°C в течение 1 часа. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ (колонок: XBridge® Prep C18 5 мкм 19x150 мм; А: 0,1% HCO₂H вода, В: ацетонитрил; градиент: 5-30% В; GT: 15 мин; поток

скорость: 15 мл/мин) с получением **соединения 135** (3 мг, 7,51 мкмоль, выход 6,25%, соль HCO_2H). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,54 (с, 1H), 7,91-7,85 (м, 2H), 7,21 (д, $J=80,0$ Гц, 1H), 7,19 (д, $J=9,0$ Гц, 2H), 4,72 (д, $J=3,6$ Гц, 2H), 4,61 (д, $J=6,7$ Гц, 2H), 3,91-3,85 (м, 2H), 3,77 (д, $J=2,4$ Гц, 2H), 3,61-3,55 (м, 2H), 3,49 (с, 1H), 3,14 (с, 1H), 2,23-2,16 (м, 1H), 1,22-1,18 (д, $J=8,0$ Гц, 6H) ч/млн МС: $m/z=400,1$ ($M+1$).

Пример 82: Синтез соединений 136 и 137



Стадия 1: 136/137-2

К смеси N-изопропилпропан-2-амин (606,44 мг, 5,99 ммоль, 844,62 мкл) в ТГФ (30 мл) добавляют бутиллитий (2,5 М, 2,40 мл) в атмосфере N_2 при -78°C . Раствор перемешивают в течение 15 минут, нагревают до 0°C и перемешивают еще 1 час, затем повторно охлаждают до -78°C . Затем добавляют **136/137-1** (1 г, 4,99 ммоль, 900,90 мкл) в ТГФ (2 мл) и реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 1 часа с последующим добавлением смеси НМРА (671,22 мг, 3,75 ммоль, 651,67 мкл) и 3-йодпроп-1-ена (1,01 г, 5,99 ммоль, 547,12 мкл). Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при -78°C . Затем баню с сухим льдом удаляют и продолжали перемешивание, позволяя реакционной смеси нагреться до комнатной температуры ($\sim 25^\circ\text{C}$) в течение 1 часа. Реакционную смесь выливают в ледяную воду (20 мл) и этилацетат (30 мл). Два слоя разделяют, и водный слой экстрагируют этилацетатом (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывают раствором соли (50 мл x 3), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют на роторном испарителе с получением неочищенного **136/137-2** (1,2 г, 4,99 ммоль, выход 99,99%). Неочищенный продукт используют на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 5,71-5,62 (м, 1H), 5,07-4,97 (м, 2H), 3,68 (с, 3H), 3,64 (с, 3H), 2,36-2,22 (м, 3H), 2,21-2,19 (м, 2H), 1,94-

1,84 (м, 2H), 1,58-1,42 (м, 2H), 1,22-1,14 (м, 2H) ч/млн

Стадия 2: 136/137-3

К смеси **136/137-2** (1,2 г, 4,99 ммоль) в воде (15 мл) и 2-пропанола (30 мл) добавляют водный раствор периодата натрия (2,67 г, 12,48 ммоль) в воде (15 мл), с последующим добавлением дигидрата осмата (VI) калия (184,0 мг, 499,39 мкмоль). Реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 2 часов. Реакционную смесь выливают в ледяную воду (20 мл) и этилацетат (30 мл). Два слоя разделяют, и водный слой экстрагируют этилацетатом (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывают раствором соли (50 мл x 3), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют на роторном испарителе с получением неочищенного соединения **136/137-3** (0,9 г, 3,71 ммоль, выход 74,39%). МС: $m/z=243,1$ (M+1).

Стадия 3: 136/137-4

К смеси **136/137-3** (0,9 г, 3,71 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляют пропан-2-амин (263,50 мг, 4,46 ммоль, 381,34 мкл). Реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 0,5 ч с последующим добавлением цианоборогидрида натрия (350,17 мг, 5,57 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 2 часов. Реакционную смесь выливают в ледяную воду (20 мл) и этилацетат (30 мл). Два слоя разделяют и водный слой экстрагируют этилацетатом (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывают раствором соли (50 мл x 3), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют на роторном испарителе с получением неочищенного продукта, который очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире: 0 ~ 20%, об./об.) с получением **136/137-4** (1,2 г, неочищенный продукт). МС: $m/z=286,2$ (M+1).

Стадия 4: 136/137-5

К смеси **136/137-4** (1,2 г, 4,20 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляют карбонат калия (1,16 г, 8,41 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 80°C и перемешивают в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют на роторном испарителе с получением неочищенного продукта, который очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире: 0 ~ 30%, об./об.) с получением **136/137-5** (200 мг, 789,46 мкмоль, выход 18,77%). МС: $m/z=254,2$ (M+1).

Стадия 5: 136/137-6

К смеси **136/137-5** (200 мг, 789,46 мкмоль) в воде (5 мл) и ТГФ (5 мл) добавляют моногидрат гидроксида лития (165,63 мг, 3,95 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 3 часов. Затем pH реакционной смеси доводят до ~5 с помощью 1 М HCl и смесь экстрагируют этилацетатом (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывают раствором соли (20 мл x 3), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют на роторном испарителе с получением **136/137-6** (180 мг, 752,16 мкмоль, выход 95,28%). МС: $m/z=240,2$ (M+1).

Стадия 6: 136/137-7

К смеси **136/137-6** (180 мг, 752,16 мкмоль) в ТГФ (5 мл) по каплям добавляют боран-тетрагидрофурановый комплекс (1 М, 1,13 мл) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную

смесь перемешивают в течение 2 часов при 25°C. Затем к реакционной смеси по каплям добавляют MeOH (20 мл) при 0~25°C. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 0,5 ч и концентрируют на роторном испарителе, с получением **136/137-7** (180 мг, неочищенное). МС: $m/z=226,2$ ($M+1$).

Стадия 7: 136/137-8

К смеси неочищенного соединения **136/137-7** (180 мг, 798,84 мкмоль), триэтиламина (242,50 мг, 2,40 ммоль, 334,03 мкл) в ДХМ (15 мл) добавляют ангидрид метансульфокислоты (208,74 мг, 1,20 ммоль) при 0°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 2 часов при 25°C. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе с получением **136/137-8** (250 мг, неочищенное). МС: $m/z=304,2$ ($M+1$).

Стадия 8: 136/137-9

К смеси неочищенного **136/137-8** (250 мг, 823,95 мкмоль), карбоната цезия (671,15 мг, 2,06 ммоль) и йодида калия (68,39 мг, 411,97 мкмоль) в ДМФ (10 мл) добавляют 4-бромбензолтиол (311,57 мг, 1,65 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревают при 65°C в течение 4 часов. Добавляют этилацетат (50 мл) и воду (50 мл), органический слой промывают раствором соли (50 мл x 4), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют с получением неочищенного соединения, которое очищают колоночной хроматографией (этилацетат в петролейном эфире: 0~25%, об/об) с получением **136/137-9** (200 мг, 504,56 мкмоль, выход 61,24%). МС: $m/z=396,1$ ($M+1$).

Стадия 9: 136/137-10

Смесь **136/137-9** (200 мг, 504,56 мкмоль) и м-ХПБК (307,31 мг, 1,51 ммоль, чистота 85%) в ДХМ (20 мл) перемешивают при 20°C в течение 2 часов. Na_2SO_3 (5 г) добавляют к смеси и перемешивают в течение 20 минут. Затем к раствору добавляют ДХМ (50 мл) и воду (50 мл). Органический слой промывают водным раствором $NaHCO_3$ (50 мл x 3), раствором соли (50 мл x 3), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют, с получением неочищенного продукта, который очищают колоночной хроматографией (этилацетат в петролейном эфире: 0~35%, об/об) с получением **136/137-10** (190 мг, 443,53 мкмоль, выход 87,90%). МС: $m/z=428,1$ ($M+1$).

Стадия 10: 136/137-11

Смесь 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5-триметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (127,69 мг, 532,23 мкмоль), **136/137-10** (190 мг, 443,53 мкмоль), бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (32,45 мг, 44,35 мкмоль) и ацетата калия (130,58 мг, 1,33 ммоль) в диоксане (5 мл) нагревают при 80°C в течение 2 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением **136/137-11** (250 мг, неочищенное).

Стадия 11: 136/137-12

К смеси неочищенного **136/137-11** (250 мг, 525,82 мкмоль), кислого ацетата (630,98 мкмоль, 0,3 мл) в ТГФ (5 мл) добавляют перекись водорода (330,0 мг, 2,91 ммоль, 0,3 мл, чистота 30%) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 0,5 ч при 20°C.

Затем раствор концентрируют на роторном испарителе с получением неочищенного продукта, который очищают колоночной хроматографией (MeOH в ДХМ: 0 ~ 15%, об./об.) с получением **136/137-12** (144 мг, 394,0 мкмоль, 74,93% выход).

Стадия 12: 136/137-13

К смеси **136/137-12** (144 мг, 394,0 мкмоль), **промежуточного соединения А** (114,09 мг, 425,52 мкмоль) в ацетонитриле (8 мл) добавляют карбонат калия (108,91 мг, 787,99 мкмоль) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 90°C. Затем смесь фильтруют и концентрируют на роторном испарителе с получением неочищенного продукта, который очищают *препаративной* ТСХ (петролейный эфир:этилацетат=1:1) с получением **136-13** (или **137-13**, 100 мг, 180,93 мкмоль, выход 45,92%) и **137-13** (или **136-13**, 50 мг, 90,47 мкмоль, выход 22,96%). МС: m/z=497,2 (M+ 1-56).

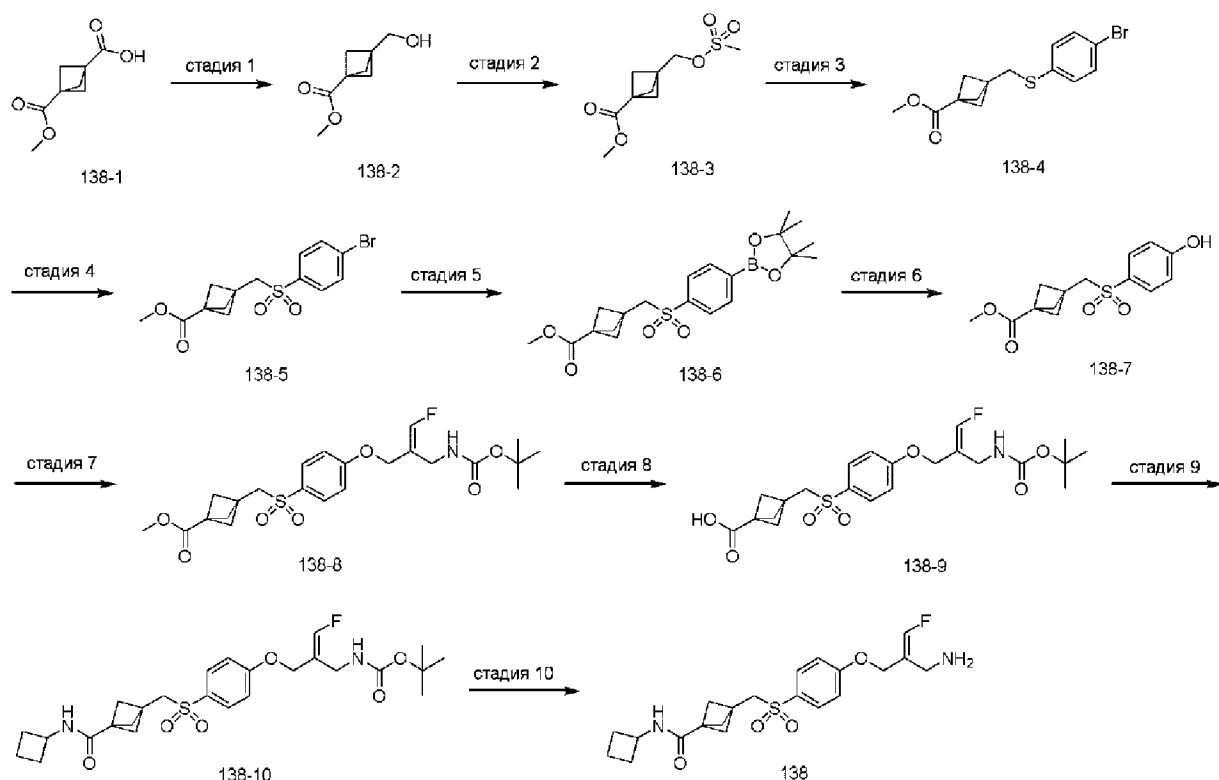
Стадия 13: Соединение 136 или 137

К смеси **136 -13** (или 137-13, 100 мг, 180,93 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляют HCl/диоксан (4 М, 2 мл) при 20°C и перемешивают в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтруют. Фильтровальную лепешку суспендируют с ацетонитрилом (3 мл) в течение 15 минут и фильтруют. Твердое вещество сушат лиофилизацией (вода:ацетонитрил=4:1, 20 мл) с получением **соединения 136** или **соединения 137** (68,1 мг, 139,04 мкмоль, выход 76,85%, соль HCl). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,88 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,27 (д, J=80,0 Гц, 1H), 7,23 (д, J=8,6 Гц, 2H), 4,73 (д, J=3,5 Гц, 2H), 4,24-4,15 (м, 1H), 3,86-3,81 (м, 2H), 3,30-3,21 (м, 4H), 2,12 (дд, J=8,8, 4,2 Гц, 1H), 1,86 (т, J=6,9 Гц, 2H), 1,79-1,62 (м, 6H), 1,31-1,25 (м, 2H), 1,12 (д, J=6,8 Гц, 6H) ч/млн МС: m/z=453,3 (M+1).

Стадия 14: Соединение 137 или 136.

К смеси **137 -13** (или 136-13, 50 мг, 90,47 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляют HCl/диоксан (4 М, 2,0 мл) при 20°C и перемешивают в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтруют. Фильтровальную лепешку суспендируют с ацетонитрилом (3 мл) в течение 15 минут и фильтруют. Твердое вещество сушат лиофилизацией (вода:ацетонитрил=4:1, 20 мл) с получением **соединения 137** или **соединения 136** (32 мг, 65,43 мкмоль, выход 72,3%, соль HCl). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,92-7,86 (м, 2H), 7,28 (с, J=80,0 Гц, 1H), 7,28-7,21 (м, 2H), 4,74 (д, J=3,5 Гц, 2H), 4,24-4,18 (м, 1H), 3,85 (д, J=2,3 Гц, 2H), 3,30 (д, J=5,6 Гц, 2H), 3,13 (д, J=6,0 Гц, 2H), 1,93 (т, J=6,9 Гц, 2H), 1,88-1,80 (м, 2H), 1,78-1,72 (м, 1H), 1,59-1,51 (м, 2H), 1,47-1,37 (м, 2H), 1,30-1,25 (м, 1H), 1,25-1,19 (м, 1H), 1,13 (д, J=6,8 Гц, 6H) ч/млн МС: m/z=453,2 (M+1).

Пример 83: Синтез соединения 138



Стадия 1: 138-2

К смеси **138-1** (1 г, 5,88 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляют по каплям комплекс боран-тетрагидрофуран (1 М, 17,63 мл) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 часов при 25°C. Затем к реакционной смеси по каплям добавляют MeOH (20 мл) при 0~25°C. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре (~25°C) в течение 0,5 ч и концентрируют на роторном испарителе, с получением неочищенного продукта **138-2** (900 мг, 5,76 ммоль, выход 98,06%).

Стадия 2: 138-3

К смеси **138-2** (900 мг, 5,76 ммоль), триэтиламина (1,75 г, 17,29 ммоль, 2,41 мл) в ДХМ (20 мл) добавляют ангидрид метансульфокислоты (1,51 г, 8,64 ммоль) при 0°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 2 часов при 25°C. Затем раствор концентрируют и очищают колоночной хроматографией (этилацетат в петролейном эфире: 0 ~ 40%, об./об.) с получением **138-3** (1,25 г, 5,34 ммоль, выход 92,59%).

Стадия 3: 138-4

К раствору 4-бромбензолтиола (2,52 г, 13,34 ммоль) добавляют карбонат цезия (5,22 г, 16,01 ммоль) и иодид калия (442,87 мг, 2,67 ммоль) в ДМФ (10 мл) **138-3** (1,25 г, 5,34 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревают при 55°C в течение 3 часов. Этилацетат (100 мл) и H₂O (50 мл) добавляют, органический слой промывают раствором соли (50 мл x 4), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют до неочищенного продукта, который очищают колоночной хроматографией (этилацетат в петролейном эфире, 0 ~ 15%) с получением **138-4** (1,2 г, 3,67 ммоль, выход 68,73%).

Стадия 4: 138-5

Смесь **138-4** (1,2 г, 3,67 ммоль) и м-ХПБК (2,23 г, 11,00 ммоль, чистота 85%) в ДХМ

(20 мл) перемешивают при 20°C в течение 2 часов. Na_2SO_3 (5 г) добавляют к смеси и перемешивают в течение 20 минут. Затем к раствору добавляют ДХМ (100 мл) и воду (100 мл). Органический слой промывают водным раствором NaHCO_3 (50 мл x 3), раствором соли (50 мл x 3), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют, концентрируют, с получением неочищенный продукт, который очищают колоночной хроматографией (этилацетат в петролейном эфире: 0 ~ 40%) с получением **138-5** (920 мг, 2,56 ммоль, выход 69,84%).

Стадия 5: **138-6**

В 30 мл микроволновую реакционную пробирку загружают **138-5** (920 мг, 2,56 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (780,40 мг, 3,07 ммоль), бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (187,39 мг, 256,10 мкмоль) и ацетат калия (754,01 мг, 7,68 ммоль) в диоксане (10 мл). После удаления O_2 путем барботирования N_2 в реакционный раствор пробирку герметично закрывают и нагревают при 120°C в течение 0,5 ч в микроволновом реакторе Biotage. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением **138-6** (1,5 г, неочищенное). Неочищенный продукт используют непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 6: **138-7**

К смеси неочищенного **138-6** (1,5 г, 3,69 ммоль) и уксусной кислоты (3,69 ммоль, 0,4 мл) в ТГФ (3 мл) добавляют перекись водорода (440,0 мг, 3,88 ммоль, 0,4 мл, чистота 30%) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 0,5 ч при 20°C. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе с получением неочищенного продукта, который очищают колоночной хроматографией (этилацетат в петролейном эфире: 0~65%), с получением **138-7** (600 мг, 2,02 ммоль, выход 54,84%).

Стадия 7: **138-8**

К смеси **138-7** (600 мг, 2,02 ммоль), **промежуточного соединения А** (651,45 мг, 2,43 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляют карбонат цезия (1,32 г, 4,05 ммоль) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 95°C. Затем смесь фильтруют и фильтрат концентрируют на роторном испарителе с получением неочищенного продукта, который очищают колоночной хроматографией (этилацетат в петролейном эфире: 0 ~ 45%, об./об.) с получением **138-8** (430 мг, 889,26 мкмоль, выход 43,92%).

Стадия 8: **138-9**

К смеси **138-8** (430 мг, 889,26 мкмоль) в воде (6 мл) и ТГФ (6 мл) добавляют моногидрат гидроксида лития (373,13 мг, 8,89 ммоль) при 20°C. Реакционный раствор нагревают до 55°C и перемешивают в течение 8 часов. Затем pH смеси доводят до ~5 с помощью 1 М HCl . Реакционную смесь экстрагируют этилацетатом (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывают раствором соли (20 мл x 2), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют, с получением **138-9** (350 мг, 745,44 мкмоль, выход 83,83%).

Стадия 9: **138-10**

К смеси циклобутанамина (63,62 мг, 894,52 мкмоль, 76,37 мкл), **138-9** (350 мг, 745,44 мкмоль) в ДХМ (10 мл) добавляют ГАТУ (340,13 мг, 894,52 мкмоль) и триэтиламин (226,29 мг, 2,24 ммоль, 311,7 мкл) при 25°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 2 часов при 25°C. Реакционную смесь концентрируют с получением неочищенного соединения, которое очищают колоночной хроматографией (этилацетат в петролейном эфире: 0 ~ 100%, об./об.) с получением **138-10** (300 мг, 574,02 мкмоль, выход 77,0%).

Стадия 10: Соединение 138.

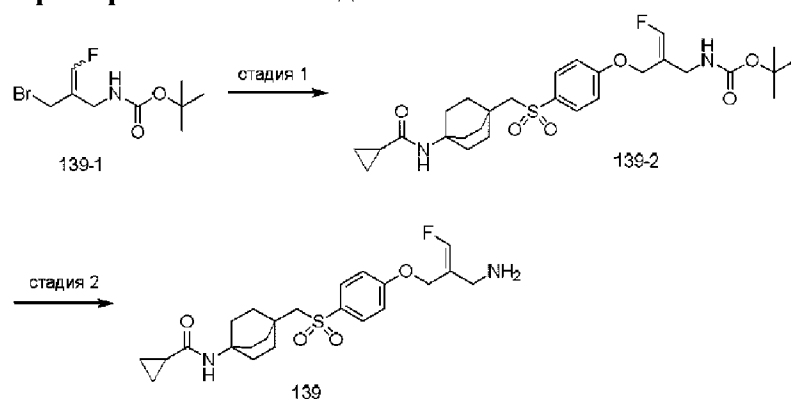
Смесь **138-10** (300 мг, 574,02 мкмоль) и хлористоводородной кислоты/диоксана (4 М, 1 мл) перемешивают в течение 1 часа при 20°C. Смесь концентрируют, суспендируют в CH₃CN (6 мл) и фильтруют. Осадок растворяют в воде и лиофилизируют с получением соединения **138** (147,9 мг, 322,24 мкмоль, выход 56,14%, соль HCl). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 7,92-7,85 (м, 2H), 7,28 (д, *J*=84,0 Гц, 1H), 7,27-7,20 (м, 2H), 4,73 (дд, *J*=3,6, 1,0 Гц, 2H), 4,30-4,20 (м, 1H), 3,84 (д, *J*=2,3 Гц, 2H), 3,49 (с, 2H), 2,25-2,15 (м, 2H), 2,04-1,93 (м, 8H), 1,75-1,62 (м, 2H) ч/млн МС: *m/z*=423,3 (M+1).

Соединения формулы (Г') или (I) в таблице 16 ниже были получены согласно **Примеру 83** для *соединения 138* (с использованием **139-1** вместо *промежуточного соединения А*)

Таблица 16

Соед. №	Данные ¹ H ЯМР и/или ЖХ/МС
140	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,54 (с, 1H), 7,88 (д, <i>J</i> =8,9 Гц, 2H), 7,23 (д, <i>J</i> =8,9 Гц, 2H), 7,11 (д, <i>J</i> =84,0 Гц, 1H), 4,90 (с, 2H), 4,30-4,26 (м, 1H), 3,64 (д, <i>J</i> =3,0 Гц, 2H), 3,10 (с, 2H), 2,29-2,20 (м, 2H), 2,04-1,93 (м, 2H), 1,84-1,66 (м, 14H) ч/млн МС: <i>m/z</i> =465,3 (M+1).
141	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,55 (с, 1H), 7,88 (д, <i>J</i> =8,8 Гц, 2H), 7,23 (д, <i>J</i> =8,8 Гц, 2H), 7,11 (д, <i>J</i> =84,0 Гц, 1H), 6,41 (с, 1H), 4,90 (с, 2H), 3,63 (д, <i>J</i> =3,0 Гц, 2H), 3,09 (с, 2H), 1,78-1,74 (м, 12H), 1,32 (с, 9H) ч/млн МС: <i>m/z</i> =467,3 (M+1).

Пример 84: Синтез соединения 139



Стадия 1: 139-2

К смеси **76-3** (60 мг, 165,08 мкмоль), **139-1** (57,54 мг, 214,60 мкмоль, Z/E=1/1,

синтезированной в соответствии со способами, известными в данной области техники, такими как способы, описанные в WO 2013/163675 A1) в ацетонитриле (10 мл) добавляют карбонат цезия (161,36 мг, 495,24 мкмоль) при 25°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 90°C. Затем смесь фильтруют и фильтрат концентрируют на роторном испарителе с получением неочищенного продукта, который очищают колоночной хроматографией (петролейный эфир:этилацетат=1:2) с получением **139-2** (32 мг, 58,11 мкмоль, 35,2% урожай).

Стадия 2: Соединение 139

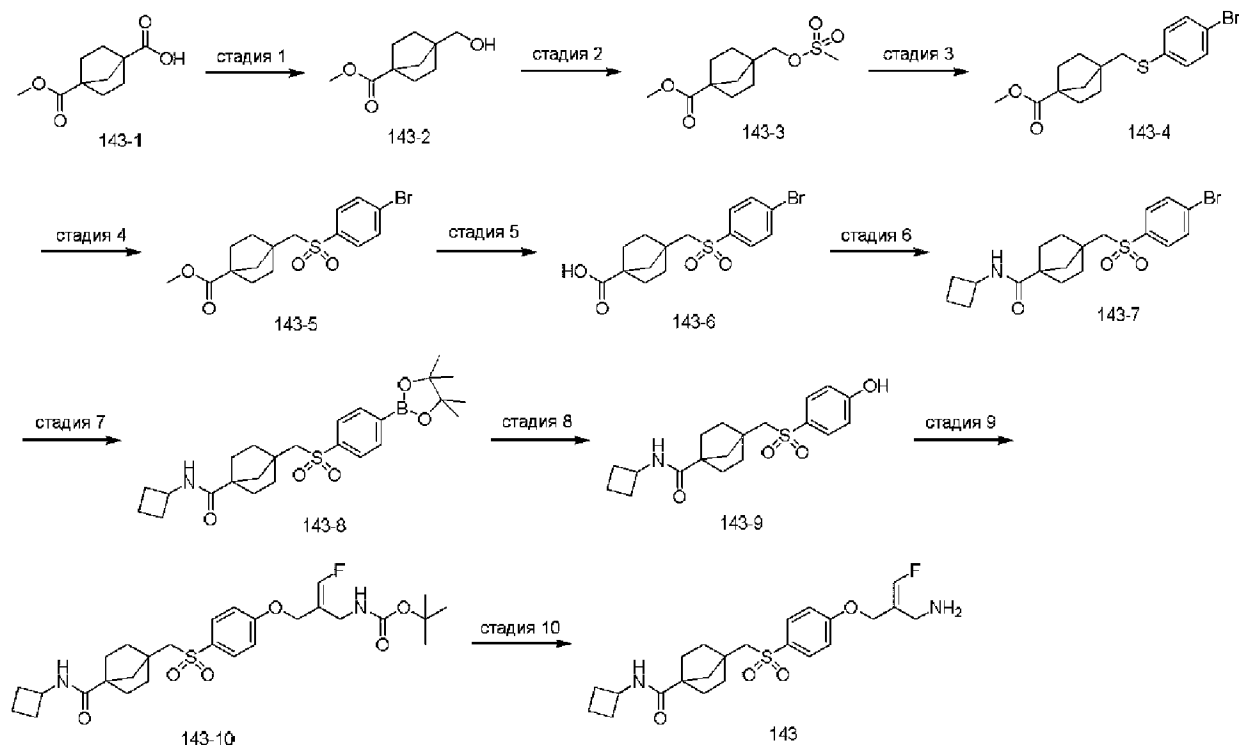
К смеси **139-2** (32 мг, 58,11 мкмоль) в дихлорметане (10 мл) добавляют HCl/диоксан (4M, 1 мл) при 25°C и перемешивают в течение 2 часов. Затем раствор концентрируют с получением неочищенного продукта, который очищают препаративной ВЭЖХ (колонок: XBridge® Prep C18 5 мкм 19x150 мм; А: 0,2% HCO₂H вода, В: ацетонитрил; градиент: 5-75% В; GT: 18 мин; скорость потока: 15 мл/мин) с получением **соединения 139** (15,3 мг, 33,96 мкмоль, выход 58,44%, соль HCOOH). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,52 (с, 1H), 7,93-7,85 (м, 2H), 7,29-7,20 (м, 2H), 7,12 (д, J=80,0 Гц, 1H), 4,93 (с, 2H), 3,68 (д, J=3,1 Гц, 2H), 3,08 (с, 2H), 1,98-1,87 (м, 6H), 1,84-1,74 (м, 6H), 1,53 (тд, J=8,1, 4,0 Гц, 1H), 0,75 (дт, J=4,7, 3,0 Гц, 2H), 0,70-0,63 (м, 2H) ч/млн МС: m/z=451,2 (M+1).

Соединения формулы (I') или (I) в таблице 17 ниже были сделаны в соответствии с **Примером 84** для **соединения 139**.

Таблица 17

Соед. №	Данные ¹ H ЯМР и/или ЖХ/МС
142	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,51 (с, 1H), 7,92-7,85 (м, 2H), 7,26-7,20 (м, 2H), 7,12 (д, J=80,0 Гц, 1H), 6,33 (с, 1H), 4,92 (д, J=2,9 Гц, 2H), 3,68 (д, J=2,9 Гц, 2H), 3,09 (с, 2H), 1,93-1,88 (м, 6H), 1,81-1,74 (м, 6H), 1,14 (с, 9H) ч/млн МС: m/z=467,3 (M+1).

Пример 85: Синтез соединения 143.



Стадия 1: 143-2

К смеси **143-1** (480 мг, 2,42 ммоль) в ТГФ (10 мл) по каплям добавляют комплекс боран-тетрагидрофуран (1 М, 3,63 мл) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 часов при 25°C. Затем к реакционной смеси по каплям добавляют MeOH (20 мл) при 0~25°C. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре (~25°C) в течение 0,5 ч и концентрируют на роторном испарителе с получением неочищенного **143-2** (450 мг).

Стадия 2: 143-3

К смеси неочищенного соединения **143-2** (450 мг, 2,44 ммоль), триэтиламина (741,49 мг, 7,33 ммоль, 1,02 мл) в ДХМ (15 мл) добавляют ангидрид метансульфокислоты (638,24 мг, 3,66 ммоль) при 0°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 2 часов при 25°C. Затем раствор концентрируют на роторном испарителе с получением **143-3** (660 мг, неочищенное).

Стадия 3: 143-4

К раствору 4-бромбензотиола (951,41 мг, 5,03 ммоль) в атмосфере азота добавляют карбонат цезия (2,05 г, 6,29 ммоль) и иодид калия (208,83 мг, 1,26 ммоль) в ДМФ (10 мл) в виде неочищенного соединения **143-3** (660 мг, 2,52 ммоль). Реакционную смесь нагревают при 65°C в течение 4 часов. Этилацетат (50 мл) и H₂O (50 мл), органический слой промывают раствором соли (50 мл x 4), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют до остатка, который очищают колоночной хроматографией (этилацетат в петролейном эфире: 0 ~ 8%, об/об) с получением **143-4** (540 мг, 1,52 ммоль, выход 60,41%).

Стадия 4: 143-5

Смесь **143-4** (540 мг, 1,52 ммоль) и м-ХПБК (925,72 мг, 4,56 ммоль, чистота 85%) в ДХМ (20 мл) перемешивают при 20°C в течение 2 часов. Na₂SO₃ (5 г) добавляют к смеси и

перемешивают в течение 20 минут. Затем к раствору добавляют ДХМ (50 мл) и воду (50 мл). Органический слой промывают водным раствором NaHCO_3 (50 мл x 3), раствором соли (50 мл x 3), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют, концентрируют, с получением неочищенный продукт, который очищают колоночной хроматографией (этилацетат в петролейном эфире: 0 ~ 20%, об/об) с получением **143-5** (530 мг, 1,37 ммоль, выход 90,04%).

Стадия 5: 143-6

К смеси **143-5** (530 мг, 1,37 ммоль) в ТГФ (20 мл) и воде (20 мл) добавляют моногидрат гидроксида лития (574,22 мг, 13,68 ммоль) при 20°C. Реакционный раствор нагревают при 55°C в течение 8 часов. Затем pH смеси доводят до ~5 с помощью 1 М HCl. Реакционную смесь экстрагируют этилацетатом (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывают раствором соли (20 мл x 2), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют, с получением **143-6** (500 мг, 1,34 ммоль, выход 97,88%).

Стадия 6: 143-7

Смесь **143-6** (200 мг, 535,82 мкмоль), диизопропилэтиламина (138,50 мг, 1,07 ммоль, 186,66 мкл), ГАТУ (244,48 мг, 642,98 мкмоль), циклобутанамина (57,16 мг, 803,73 мкмоль, 68,62 мкл) и ДХМ (20 мл) перемешивают при 20°C в течение 16 часов. Затем смесь концентрируют на ротаторном испарителе с получением неочищенного продукта, который очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире: 0 ~ 60%, об./об.) с получением **143-7** (200 мг, 469,08 мкмоль, выход 87,54%).

Стадия 7: 143-8

Смесь **143-7** (200 мг, 469,08 мкмоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (142,94 мг, 562,90 мкмоль), бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (34,32 мг, 46,91 мкмоль) и ацетата калия (138,11 мг, 1,41 ммоль) в диоксане (5 мл) нагревают при 80°C в течение 2 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, фильтруют и концентрируют, с получением **143-8** (240 мг, неочищенное).

Стадия 8: 143-9

К смеси **143-8** (240 мг, 506,94 мкмоль) и кислого ацетата (608,32 мкмоль, 0,2 мл) в ТГФ (5 мл) добавляют перекись водорода (220,0 мг, 1,94 ммоль, 0,2 мл, чистота 30%) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 0,5 ч при 20°C. Затем раствор концентрируют с получением неочищенного продукта, который очищают колоночной хроматографией (MeOH в ДХМ: 0 ~ 15%, об./об.) с получением **143-9** (150 мг, 412,69 мкмоль, выход 81,41%).

Стадия 9: 143-10

К смеси **143-9** (150 мг, 412,69 мкмоль), **промежуточного соединения А** (119,50 мг, 445,70 мкмоль) в ацетонитриле (8 мл) добавляют карбонат калия (114,08 мг, 825,38 мкмоль) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 70°C. Затем смесь фильтруют и фильтрат концентрируют с получением неочищенного продукта, который очищают колоночной хроматографией (этилацетат в петролейном эфире: 0 ~ 70%, об/об) с получением **143-10** (170 мг, 308,71 мкмоль, выход 74,80%).

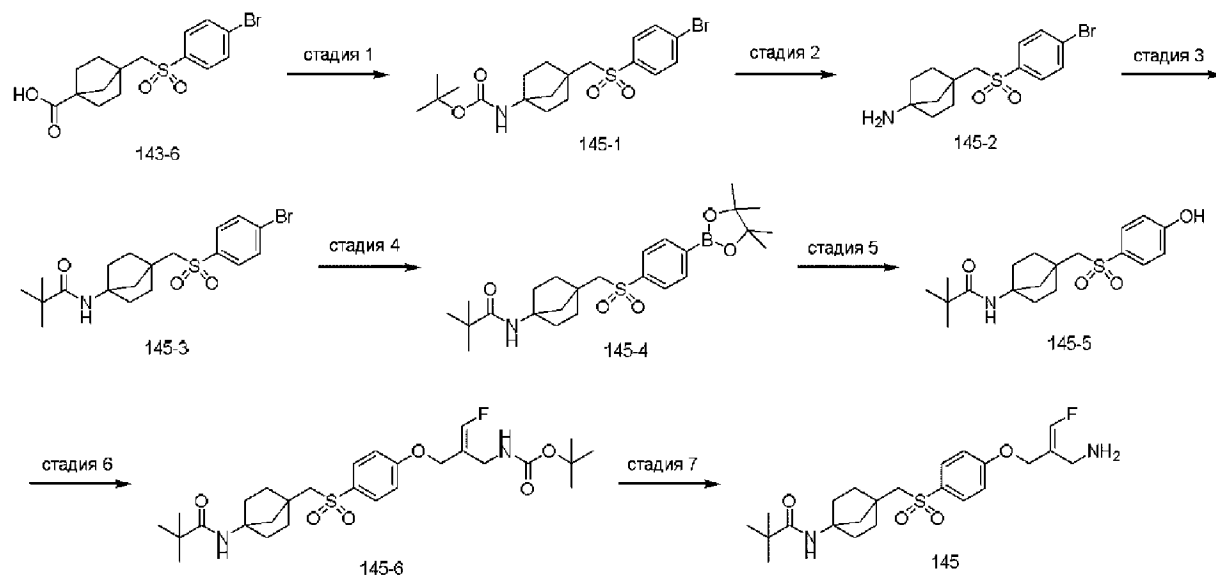
Стадия 10: Соединение 143

К раствору **143-10** (170 мг, 308,71 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляют HCl/диоксан (4М, 2 мл) при 20°C и перемешивают в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтруют. Фильтровальную лепешку суспендируют с ацетонитрилом (3 мл) в течение 15 минут и фильтруют. Фильтровальную лепешку сушат при пониженном давлении с помощью масляного насоса в течение 8 часов при 45°C с получением **Соединения 143** (150 мг, 307,99 мкмоль, выход 99,77%, соль HCl). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 7,94-7,84 (м, 2H), 7,27 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,28-7,20 (м, 2H), 4,74 (д, *J*=3,5 Гц, 2H), 4,30 (т, *J*=8,3 Гц, 1H), 3,84 (д, *J*=2,3 Гц, 2H), 3,51 (с, 2H), 2,29-2,17 (м, 2H), 2,08-1,93 (м, 2H), 1,88-1,57 (м, 12H) ч/млн МС: *m/z*=451,2 (M+1).

Соединения формулы (Г') или (I) в таблице 18 ниже были сделаны в соответствии с **Пример 85** для *соединения 143*.

Таблица 18

Соед. №	Данные ¹ H ЯМР и/или ЖХ/МС
144	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 7,91-7,85 (м, 2H), 7,27 (д, <i>J</i> =8 0,0 Гц, 1H), 7,26-7,20 (м, 2H), 4,77-4,71 (м, 2H), 3,95-3,89 (м, 1H), 3,87-3,82 (м, 2H), 3,27 (д, <i>J</i> =6,4 Гц, 2H), 2,22 (д, <i>J</i> =8,6 Гц, 2H), 1,74-1,48 (м, 8H), 1,11 (д, <i>J</i> =6,6 Гц, 6H) ч/млн МС: <i>m/z</i> =427,3 (M+H) (цис и транс смесь)

Пример 86: Синтез соединения 145**Стадия 1: 145 -1**

К раствору **143-6** (300 мг, 803,73 мкмоль) в толуоле (5 мл) и *t*-BuOH (0,2 мл) добавляют триэтиламин (105,73 мг, 1,04 ммоль, 145,63 мкл) и DPPA (254,11 мг, 1,04 ммоль, 198,52 мкл) при 20°C в атмосфере азота. Реакционный раствор нагревают до 70°C и перемешивают в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрируют с получением неочищенного продукта, который очищают колоночной хроматографией (этилацетат в петролейном эфире: 0 ~ 20%, об./об.) с получением **145-1** (200 мг, 450,06 мкмоль, выход 56,0%). МС: *m/z*=388,2 (M+ 1-56).

Стадия 2: 145-2

К смеси **145-1** (200 мг, 450,06 мкмоль) в ДХМ (10 мл) добавляют HCl/диоксан (4М, 4 мл) при 20°C и перемешивают в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрируют с получением **145-2** (180 мг, неочищенная соль HCl). МС: $m/z=344,2$ (M+1).

Стадия 3: 145-3

К смеси **145-2** (180 мг, 472,78 мкмоль, соль HCl) и триэтиламина (143,52 мг, 1,42 ммоль, 197,69 мкл) в ДХМ (10 мл) добавляют 2,2-диметилпропаноилхлорид (114,01 мг, 945,56 мкмоль, 115,75 мкл) при 25°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 2 часов при 25°C. Смесь концентрируют и очищают колоночной хроматографией (этилацетат в петролейном эфире: 0 ~ 45%, об./об.) с получением **145-3** (170 мг, 396,84 мкмоль, выход 83,94%).

Стадия 4: 145-4

Смесь **145-3** (170 мг, 396,84 мкмоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (120,93 мг, 476,21 мкмоль), бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (29,04 мг, 39,68 мкмоль) и ацетата калия (116,84 мг, 1,19 ммоль) в диоксане (8 мл) нагревают при 80°C в течение 2 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, фильтруют и концентрируют с получением **145-4** (200 мг, неочищенное).

Стадия 5: 145-5

К смеси **145-4** (200 мг, 420,66 мкмоль) и ацетатной кислоты (504,79 мкмоль, 0,2 мл) в ТГФ (5 мл). Добавляют перекись водорода (220,0 мг, 1,94 ммоль, 0,2 мл, чистота 30%) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 0,5 ч при 20°C. Затем раствор концентрируют с получением неочищенного продукта, который очищают колоночной хроматографией (MeOH в ДХМ: 0 ~ 15%, об./об.) с получением **145-5** (110 мг, 300,97 мкмоль, выход 71,55%). МС: $m/z=366,2$ (M+1).

Стадия 6: 145-6

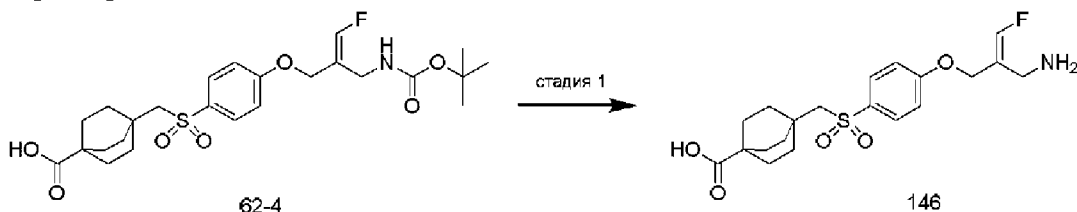
К смеси **145-5** (110 мг, 300,97 мкмоль), **промежуточного соединения А** (87,15 мг, 325,05 мкмоль) в ацетонитриле (8 мл) добавляют карбонат калия (83,19 мг, 601,94 мкмоль) при 20°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 часа при 90°C. Затем смесь фильтруют и фильтрат концентрируют с получением неочищенного продукта, который очищают колоночной хроматографией (этилацетат в петролейном эфире: 0 ~ 70%, об./об.) с получением **145-6** (20 мг, 36,19 мкмоль, выход 12,02%).

Стадия 7: Соединение 145

К смеси **145-6** (20 мг, 36,19 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляют HCl/диоксан (4 М, 266,67 мкл) при 20°C и перемешивают в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтруют. Фильтровальную лепешку суспендируют с ацетонитрилом (3 мл) в течение 15 минут и фильтруют. Фильтровальную лепешку сушат при пониженном давлении с помощью масляного насоса в течение 8 часов при 45°C с получением **соединения 145** (2,1 мг, 4,29 мкмоль, выход 11,87%, соль HCl). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 7,93-7,86 (м, 2H), 7,27 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,25-7,20 (м, 2H), 4,73 (дд, *J*=3,6, 1,1 Гц, 2H), 3,84 (д, *J*=2,2

Гц, 2Н), 3,48 (с, 2Н), 1,86-1,73 (м, 8Н), 1,66-1,58 (м, 2Н), 1,15 (с, 9Н) ч/млн МС: $m/z=453,3$ (M+1).

Пример 87: Синтез соединения 146



Стадия 1: Соединение 146

К раствору **62-4** (1,50 мг, 293,20 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляют HCl/диоксан (1 мл, 4 М) при 2,5°C и перемешивают в течение 1,8 часов. Затем раствор концентрируют с получением неочищенного продукта, который очищают *препаративной* ВЭЖХ (колонка: XBridge® Prep C18 5 мкм 19x150 мм; А: 0,2% HCO₂H вода, В: ацетонитрил; градиент: 5-60% В; GT: 18 мин; скорость потока: 15 мл/мин) с получением **соединения 146** (33 мг, 80,20 мкмоль, выход 27,35%, соль HCOOH). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,76 (д, $J=8,8$ Гц, 2Н), 7,16-7,09 (м, 2Н), 7,14 (д, $J=8,4,0$ Гц, 1Н), 4,61 (д, $J=3,5$ Гц, 2Н), 3,07 (с, 2Н), 2,61 (с, 2Н), 2,30 (с, 2Н), 1,93 (кв, $J=7,2, 6,6$ Гц, 4Н), 1,55 (д, $J=3,9$ Гц, 8Н) ч/млн МС: $m/z=412,3$ (M+1).

Пример 88. Анализ активности SSAO

Аминооксидазную активность рекомбинантных изоформ hSSAO, hMAO-A и hMAO-B измеряют с использованием набора для анализа MAO-Glo (Promega, V1402). Десять нл тестируемых соединений (с ДМСО в качестве носителя, 0,1% об./об. для hSSAO, hMAO-A и hMAO-B) добавляют в планшеты для анализа с помощью Echo и предварительно инкубируют с 5 мкл фермента в течение 3,0 мин при комнатной температуре перед добавлением 5 мкл люминогенного субстрата. Концентрация субстрата составляет 40 мкМ для рекомбинантного SSAO человека, 40 мкМ для рекомбинантного MAO-A человека и 4 мкМ для рекомбинантного MAO-B человека. Анализы hSSAO и hMAO-A проводят в реакционном буфере MAO-A из набора, и анализ MAO-B проводят в реакционном буфере MAO-B. Окисление субстрата проводят в течение 1 часа перед добавлением обнаруживающего реагента в соответствии с протоколом производителя. IC₅₀ значение тестируемых соединений рассчитывают путем подгонки кривой доза-эффект с использованием процедуры 4 параметрической нелинейной регрессии. Как показано в Таблице 19, соединения демонстрируют эффективность ингибирования hSSAO («А» означает >0 нМ и ≤20 нМ; «В» означает >20 нМ и ≤100 нМ; «С» означает >100 нМ и ≤500 нМ, «D» означает >500 нМ).

Таблица 19: Активность SSAO соединений по применению

Соединение №	Активность SSAO (IC ₅₀ , нМ)
BI 1467335 (PXS-4728A)	A
1	A

2	B
3 или 4	B
4 или 3	B
5	A
6	B
7	A
8	B
9	A
10	B
11	B
12	B
13	B
14	B
15	A
16	B
17	B
18	A
19	A
20	A
21 или 22	B
22 или 21	B
23 или 24	B
24 или 23	A
25	B
26	B
27	B
28	A
29	B
30	A
31	B
32	B
33	B
34	B
35	B

36	B
37	A
38	A
39	A
40	B
41	B
42	B
43	C
44	B
45	B
46	B
47	C
48	B
49	B
50	B
51	B
52	B
53	B
54	B
55	B
56	B
57	B
58	C
59	B
60	B
61	A
62	B
63	B
64	A
65	A
66	A
67	A
68	A
69	A

70	B
71	A
72	A
73	B
74	B
75	A
76	A
77	A
78	B
79	A
80	A
81	A
82	A
83	A
84	A
85	B
86	A
87	A
88	A
89	C
90	A
91	A
92	A
93 или 94	Д
94 или 93	B
95	C
96	A
97	B
98	B
99	B
100	B
101	B
102	A
103	B

104 или 105	B
105 или 104	B
106	B
107	A
108	B
109 или 110	B
110 или 109	B
111	B
112 или 113	B
113 или 112	A
114	B
115	B
116	B
117	C
118	B
119	B
120	B
121	B
122	B
123	B
124	B
125	B
126	C
127	C
128	C
129	B
130	B
131	B
132	B
133	C
134	C
135	B
136 или 137	B
137 или 136	B

138	B
139	A
140	A
141	B
142	A
143	B
144	B
145	B
146	B

Пример 89: Анализ Крии мозга

Анализ Крии мозга состоит из анализа гематоэнцефалического барьера (BBB) и анализа связывания белка, который проводят на мышах ICR. Анализы связывания белков проводят в 96-луночных планшетах с использованием равновесного диализа против лизата головного мозга и плазмы для расчета $f_{u(\text{мозг})}$ и $f_{u(\text{плазма})}$, соответственно. Анализы BBB проводят на мышах при внутривенной дозе 1 мг/кг. Образцы плазмы и головного мозга собирают через 5 минут после введения дозы для анализа концентрации соединений ($C_{\text{плазма}}$ и $C_{\text{мозг}}$). Значение Крии испытуемых соединений рассчитывают по уравнению:

$$\text{Крии} = \frac{C_{\text{мозг}}}{C_{\text{плазма}}} \times \frac{f_{u(\text{мозг})}}{f_{u(\text{плазма})}} \quad (1)$$

Как показано в Таблице 20, соединения по настоящей заявке являются селективными в отношении hSSAO по сравнению с hMAO-A или hMAO-B («А» означает <10 мкМ; «В» означает ≥ 10 и ≤ 30 мкМ; «С» означает > 30 мкМ). Кроме того, результаты в таблице 21 демонстрируют, что соединения плохо проникают в головной мозг.

Таблица 20. Активность MAO-A и MAO-B типовых соединений по заявке

Соединение №	Активность MAO-A (IC ₅₀ , мкМ)	Активность MAO-B (IC ₅₀ , мкМ)
BI 1467335 (PXS-4728A)	C	A
1	C	A
2	C	A
3 или 4	C	B
4 или 3	C	B
5	C	A

6	A	A
7	A	A
8	B	A
9	A	A
10	C	A
11	C	A
12	B	A
13	B	B
14	B	B
15	A	A
16	C	C
17	C	B
18	C	B
19	B	A
20	B	B
21 или 22	B	A
22 или 21	B	A
23 или 24	C	A
24 или 23	C	A
25	C	A
26	C	A
27	C	C

28	C	B
29	C	C
30	C	B
31	C	A
32	C	C
33	C	A
34	C	A
35	C	B
36	C	A
37	C	C
38	A	A
39	A	A
40	B	A
41	C	C
42	C	C
43	B	B
44	C	C
45	C	A
46	C	C
47	C	C
48	C	C
49	C	C

50	C	C
51	C	C
52	C	A
53	C	C
54	C	C
55	C	B
56	C	B
57	B	A
58	C	C
59	C	C
60	C	C
61	C	B
62	C	B
63	C	C
64	C	B
65	C	B
66	C	B
67	C	C
68	C	C
69	C	B
70	C	B
71	C	B

72	C	C
73	C	C
74	C	C
75	C	B
76	C	B
77	C	C
78	C	C
79	C	C
80	C	B
81	C	C
82	C	C
83	C	B
84	C	B
85	C	B
86	C	A
87	C	A
88	C	A
89	C	B
90	C	B
91	C	B
92	C	B
93 или 94	C	C

94 или 93	C	C
95	C	C
96	C	B
97	C	C
98	C	B
99	B	C
100	B	C
101	C	A
102	C	A
103	C	A
104 или 105	C	C
105 или 104	C	C
106	C	C
107	C	A
108	C	A
109 или 110	C	A
110 или 109	C	A
111	C	B
112 или 113	C	C
113 или 112	C	C
114	C	C
115	C	C

116	C	C
117	C	C
118	A	A
119	B	C
120	C	C
121	C	A
122	C	A
123	C	C
124	C	C
125	C	A
126	C	B
127	C	A
128	C	C
129	C	B
130	C	C
131	C	C
132	C	A
133	B	A
134	B	A
135	C	C
136 или 137	C	C
137 или 136	C	C

138	C	A
139	C	A
140	C	C
141	C	C
142	C	C
143	C	A
144	C	A
145	A	B
146	C	C

Таблица 21: Значение Крии мозга (t=5 мин) типовых соединений по заявке

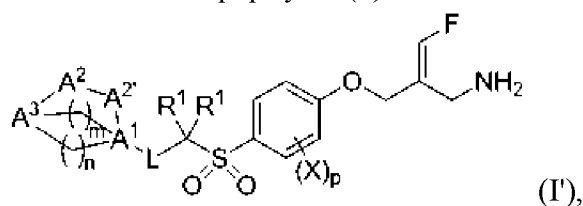
Соединение №	Крии (мышь, t=5 мин)
ВІ 1467335 (PXS-4728A)	0,23
44	0,025
62	0,034
65	0,018
70	0,010
91	0,077

ЭКВИВАЛЕНТЫ

Специалисты в данной области распознают или смогут установить, используя не более чем рутинные эксперименты, многочисленные эквиваленты конкретным вариантам осуществления, конкретно описанным в настоящем документе. Предполагается, что такие эквиваленты входят в объем следующей формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I'):



или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где:

каждый X независимо представляет собой Cl или F;

p равно 0, 1, 2 или 3;

L отсутствует, представляет собой -O-, (C_1-C_4) алкилен, замещенный (C_1-C_4) алкилен, -O- (C_1-C_4) алкилен, замещенный -O- (C_1-C_4) алкилен, (C_1-C_4) алкилен-O- или замещенный (C_1-C_4) алкилен-O-, где замещенный (C_1-C_4) алкилен, замещенный -O- (C_1-C_4) алкилен или замещенный (C_1-C_4) алкилен-O- замещен одним или несколькими L^1 ;

каждый L^1 независимо представляет собой (C_1-C_4) алкил, F или CF_3 ; или два L^1 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-5-членное циклоалкильное кольцо;

каждый R^1 независимо представляет собой H, F, метил, этил или CF_3 ;

R^2 представляет собой (C_1-C_4) алкил, замещенный одним или несколькими (C_1-C_4) алкокси, (C_1-C_4) алкокси, $\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$, фенил, (C_3-C_8) циклоалкил, гетероциклил, содержащий одно или два 3-6-членных кольца и 1-3 гетероатома, выбранных из N и O, или гетероарил, содержащий одно или два 5-6-членных кольца, и от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O, где фенил, циклоалкил, гетероциклил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R^5 ;

R^3 представляет собой H, метил или этил;

R^4 представляет собой (C_1-C_4) алкил или (C_3-C_{10}) циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими R^8 ; или

R^3 и R^4 вместе с атомом(ами), к которому они присоединены, образуют 3-6-членное кольцо, необязательно содержащее один дополнительный гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный одним или несколькими R^5 ;

каждый R^5 независимо представляет собой (C_1-C_4) алкил, (C_1-C_4) алкокси, гидроксид, циано, оксо, $\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^{7'}$, $\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $\text{NR}^3\text{S}(\text{O})_2\text{R}^4$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^4$, (C_1-C_4) алкил, замещенный одним или несколькими гидрокси или R^6 , (C_3-C_{10}) циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими гидрокси или R^6 , или гетероциклил, содержащий одно или два 3-6-членных кольца и 1-3 гетероатома, выбранных из N и O и необязательно замещенный одним или несколькими гидрокси или R^6 ; или два R^5 вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, образуют 3-5-членное насыщенное или 5- или 6-членное ароматическое кольцо, необязательно содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N и O;

каждый R^6 независимо представляет собой $\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ или $\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^7$;

каждый R^7 независимо представляет собой

ОН, (C_1-C_4) алкокси, (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним или несколькими (C_1-C_4) алкокси, CF_3 , F или (C_3-C_{10}) циклоалкил,

(C_3-C_{10}) циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими R^8 , или фенил, необязательно замещенный одним или несколькими R^8 ;

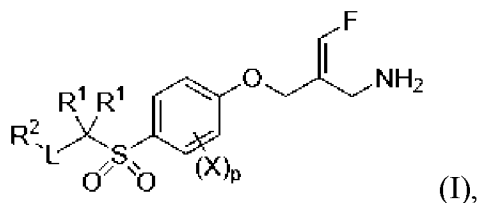
каждый R^7 независимо представляет собой H, метил или этил; или

R^7 и R^7 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное кольцо, необязательно содержащее один дополнительный гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный одним или несколькими R^8 ; или

R^3 и R^7 вместе с атомом(ами), к которому они присоединены, образуют 3-6-членное кольцо, необязательно содержащее один дополнительный гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный одним или несколькими R^8 ; и

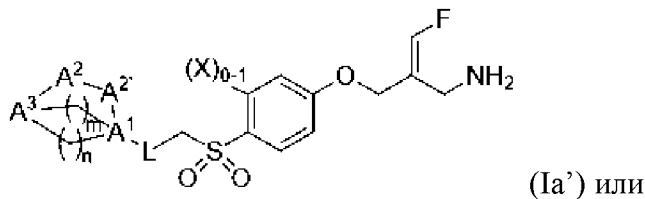
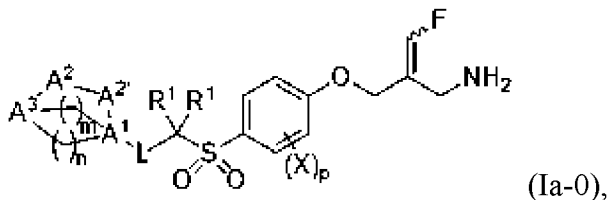
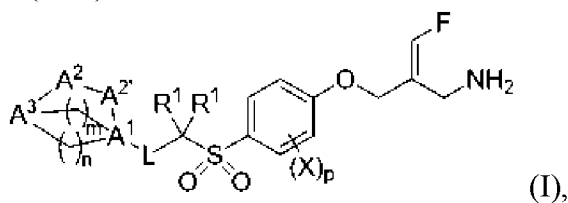
каждый R^8 независимо представляет собой (C_1-C_4) алкил, (C_1-C_4) алкокси, CF_3 , OH или F.

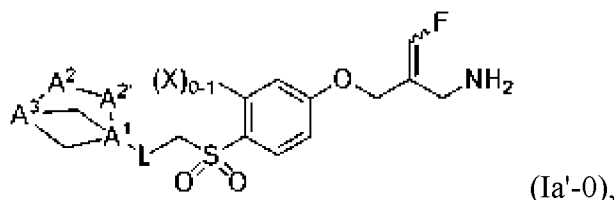
2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что соединение имеет формулу (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер.

3. Соединение по п.1, отличающееся тем, что соединение имеет формулу (Ia), (Ia-0), (Ia') или (Ia'-0):





или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где:

A^1 представляет собой N или $CR^{5'}$;

$R^{5'}$ представляет собой H, (C_1-C_4) алкил, (C_1-C_4) алкокси, гидроксид или циано;

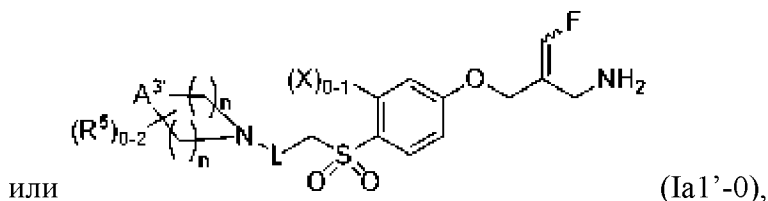
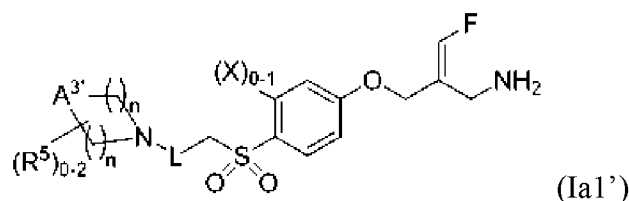
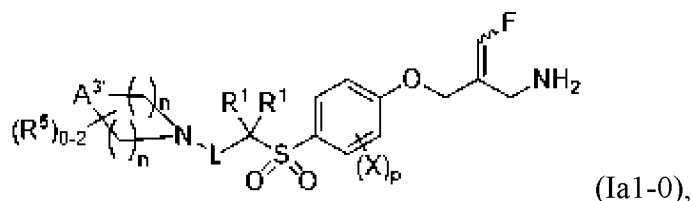
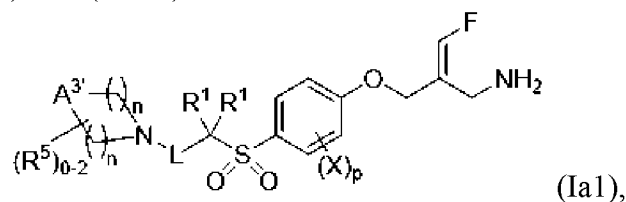
A^2 и $A^{2'}$ независимо отсутствуют, представляют собой CH_2 , CHR^5 , $C(R^5)_2$, NH, NR^5 или O, при условии, что по меньшей мере, один из A^2 и $A^{2'}$ не отсутствует, и что $A^2-A^{2'}$ не является O-O, O-NH, O- NR^5 , NH-O, NH-NH, NH- NR^5 , NR^5 -O, NR^5 -NH или NR^5 - NR^5 ;

A^3 представляет собой CH_2 , CHR^5 , $C(R^5)_2$, NH, NR^5 или O, когда m равно 0, или CH или CR^5 , когда m равно 1 или 2, при условии, что A^2-A^3 не является O-O, O-NH, O- NR^5 , NH-O, NH-NH, NH- NR^5 , NR^5 -O, NR^5 -NH или NR^5 - NR^5 ;

m равно 0, 1 или 2; и

n равно 1 или 2.

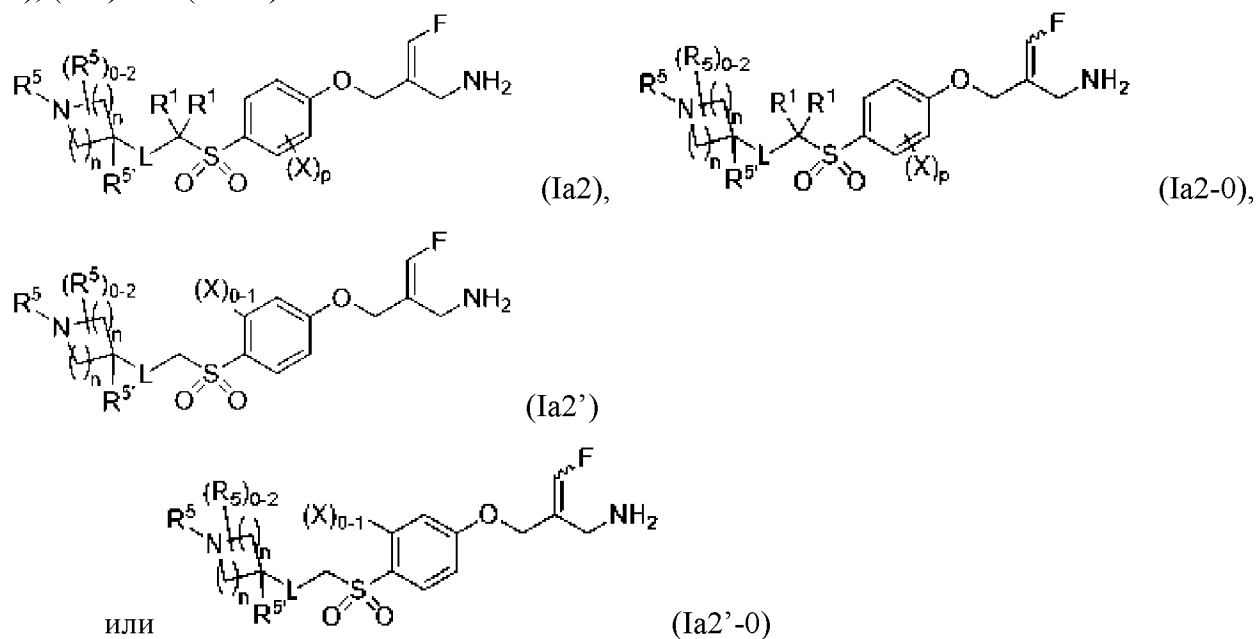
4. Соединение по п.3, отличающееся тем, что соединение имеет формулу (Ia1), (Ia1-0), (Ia1') или (Ia1'-0):



или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где A^3 представляет собой CH_2 , CHR^5 , $C(R^5)_2$, NH, NR^5 или O.

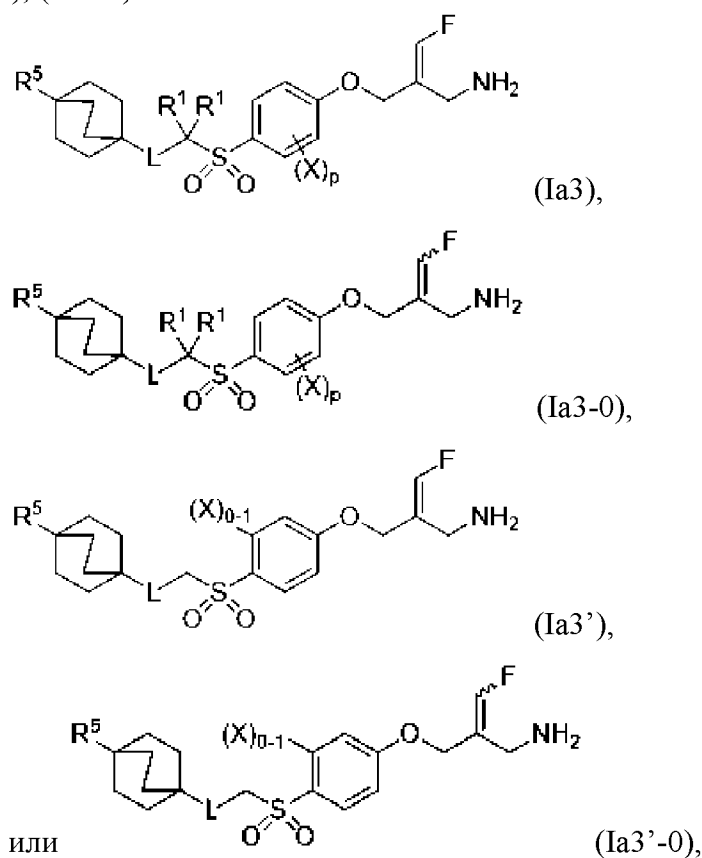
5. Соединение по п.3, отличающееся тем, что соединение имеет формулу (Ia2), (Ia2-

0), (Ia2') или (Ia2'-0):



или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер.

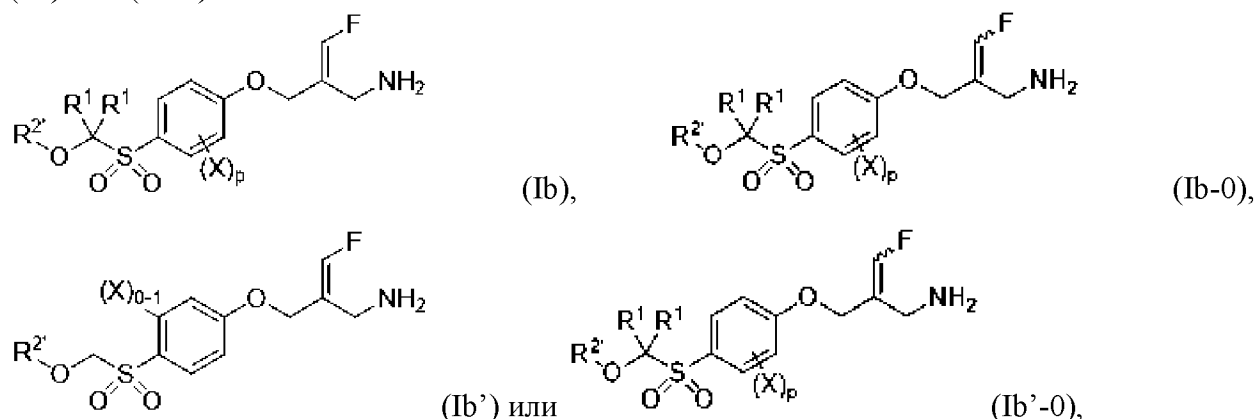
6. Соединение по п.3, отличающееся тем, что соединение имеет формулу (Ia3), (Ia3-0), (Ia3'), (Ia3'-0):



или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер.

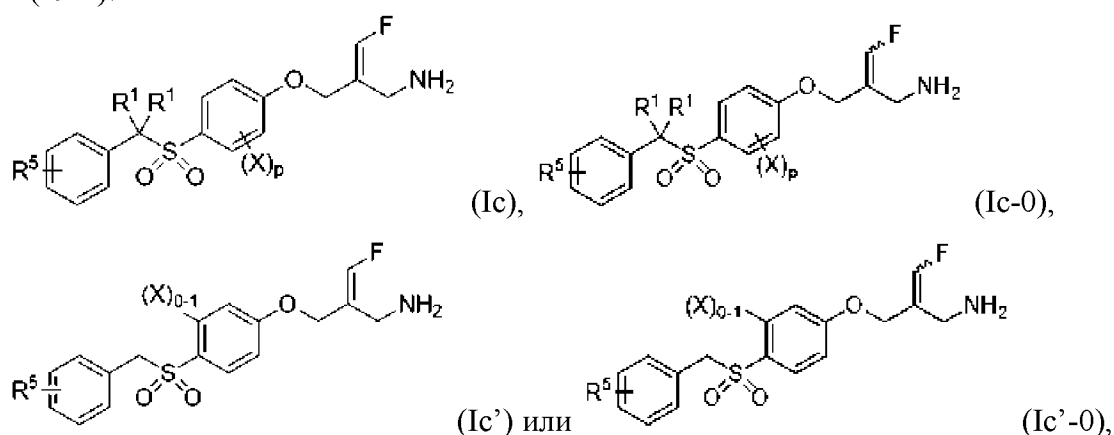
7. Соединение по п.1, отличающееся тем, что соединение имеет формулу (Ib), (Ib-0),

(Ib') или (Ib'-0):



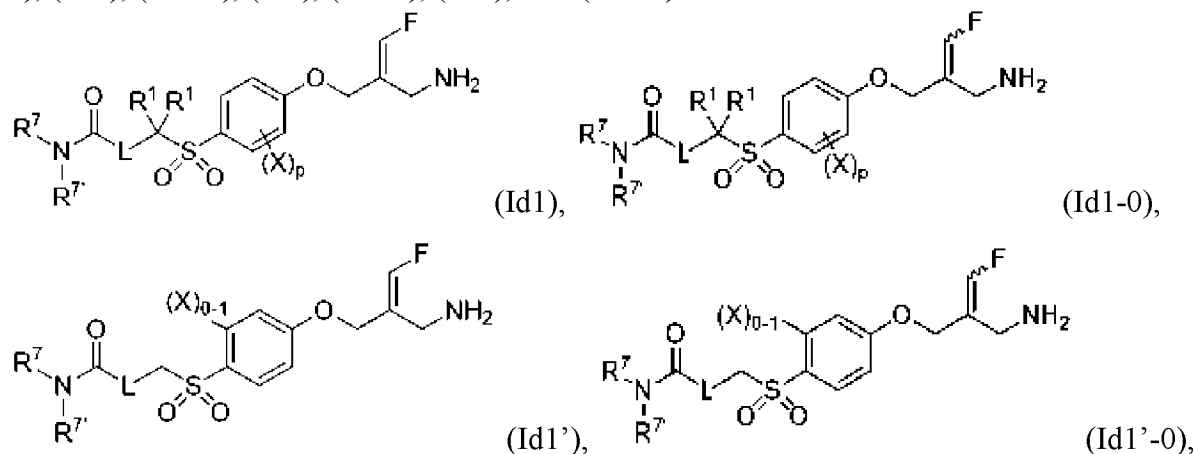
и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, пролекарства, стереоизомеры и таутомеры, где $R^{2'}$ представляет собой (C_1 - C_4) алкил, замещенный одним или несколькими (C_1 - C_4) алкокси, (C_1 - C_4) алкокси, $NR^3C(O)R^4$, $C(O)NR^3R^4$ или гетероцикл, содержащий одно или два 3-6-членных кольца и 1-3 гетероатома, выбранных из N и O, где гетероцикл необязательно замещен один или несколько R^5 .

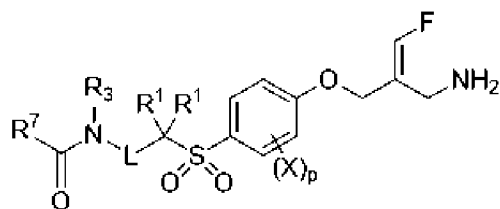
8. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что соединение имеет формулу (Ic), (Ic-0), (Ic') или (Ic'-0):



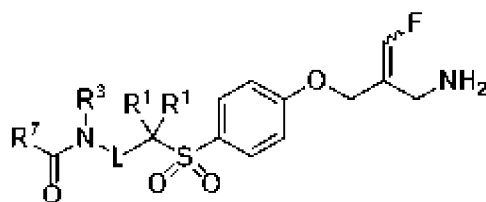
и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, пролекарства, стереоизомеры и таутомеры.

9. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что соединение имеет формулу (Id1), (Id1-0), (Id1'), (Id1'-0), (Id2), (Id2-0), (Id2'), или (Id2'-0):

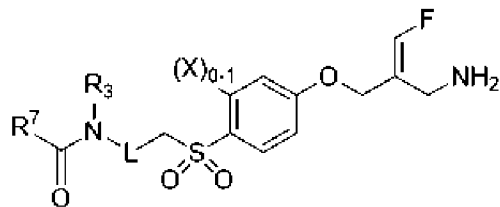




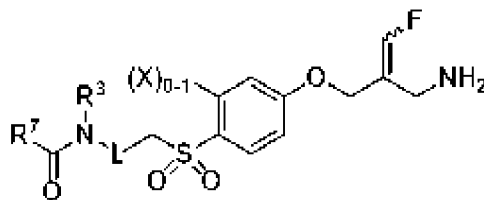
(Id2),



(Id2-0),



(Id2') или



(Id2'-0),

и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, пролекарства, стереоизомеры и таутомеры.

10. Соединение по любому из предыдущих пунктов, отличающееся тем, что L отсутствует, представляет собой -O-, (C₁-C₄) алкилен, замещенный (C₁-C₄) алкилен, (C₁-C₄) алкилен-O- или замещенный (C₁-C₄) алкилен-O-.

11. Соединение по любому из предыдущих пунктов, отличающееся тем, что L отсутствует, представляет собой -O-, (C₁-C₂) алкилен, замещенный (C₁-C₂) алкилен, (C₁-C₂) алкилен-O- или замещенный (C₁-C₂) алкилен-O-.

12. Соединение по любому из предыдущих пунктов, отличающееся тем, что L отсутствует или -O-.

13. Соединение по любому из пп.1-12, отличающееся тем, что каждый L¹ независимо представляет собой (C₁-C₄) алкил, F или CF₃.

14. Соединение по любому из пп.1-13, отличающееся тем, что каждый L¹ независимо представляет собой метил или этил.

15. Соединение по любому из пп.1-12, отличающееся тем, что два L¹ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют циклопропил, циклобутил или цикlopентил.

16. Соединение по любому из пп. 1-15, отличающееся тем, что каждый R¹ представляет собой H.

17. Соединение по любому из пп.1-15, отличающееся тем, что каждый R¹ независимо представляет собой F, метил, этил или CF₃.

18. Соединение по любому из пп.1-17, отличающееся тем, что R² представляет собой (C₁-C₄) алкил, замещенный одним или несколькими (C₁-C₄) алкокси.

19. Соединение по любому из пп.1-17, отличающееся тем, что R² представляет собой (C₁-C₄) алкокси.

20. Соединение по любому из пп.1-17, отличающееся тем, что R² представляет собой NR³C(O)R⁴ или C(O)NR³R⁴.

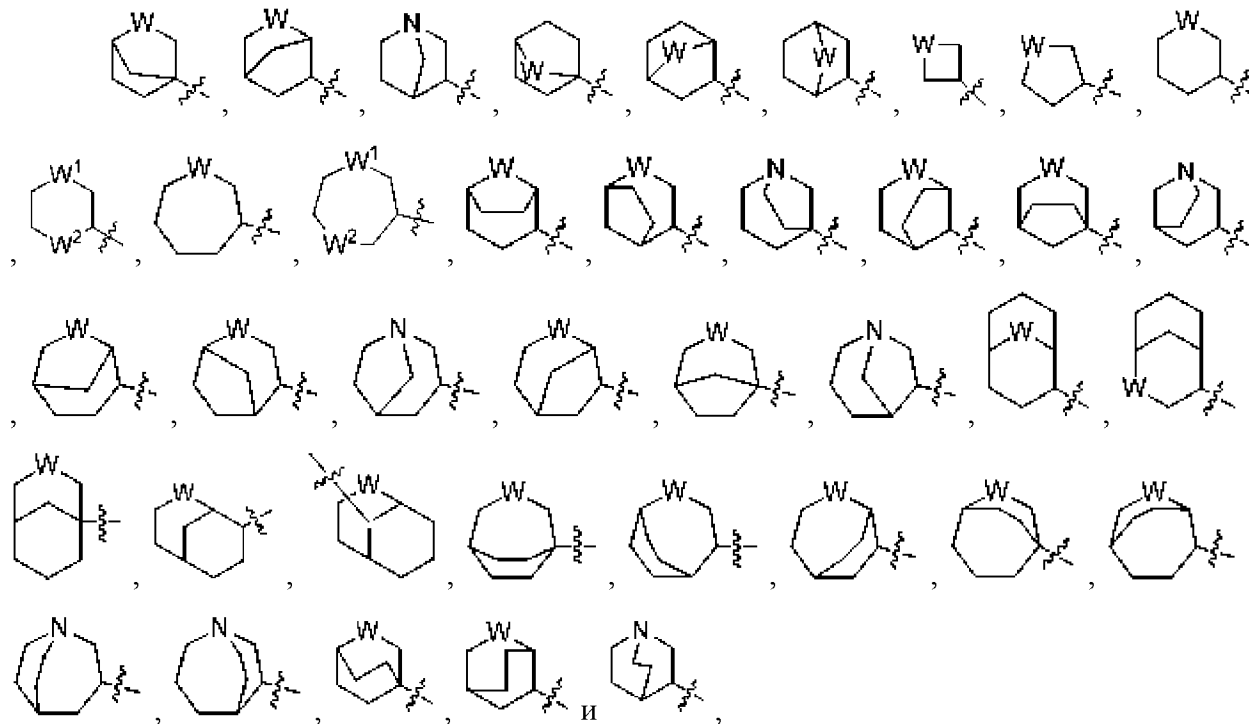
21. Соединение по любому из пп.1-17, отличающееся тем, что R² представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими R⁵.

22. Соединение по любому из пп.1-17, отличающееся тем, что R² представляет собой

(C₃-C₈) циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими R⁵.

23. Соединение по любому из пп.1-17, отличающееся тем, что R² представляет собой гетероциклил, необязательно замещенный одним или несколькими R⁵.

24. Соединение по любому из пп. 1-17 и 23, отличающееся тем, что R² представляет собой гетероциклил, выбранный из:



каждый из W, W¹ и W² независимо представляет собой CH₂, CHR⁵, C(R⁵)₂, O, S, NH или NR⁵, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R⁵.

25. Соединение по любому из пп.1-17, отличающееся тем, что R² представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими R⁵.

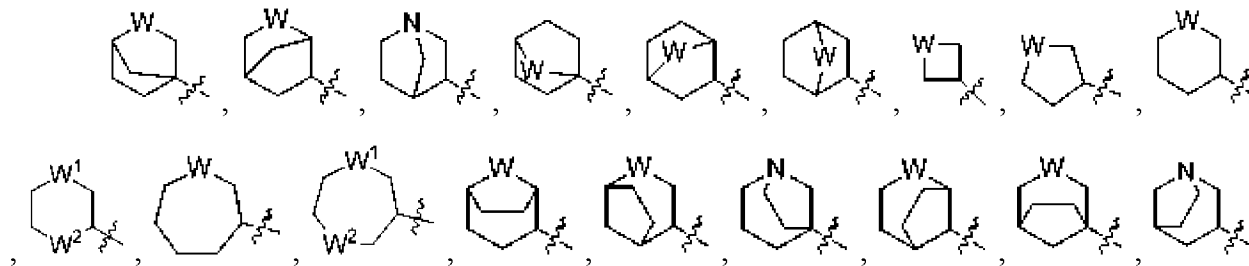
26. Соединение по любому из пп.1-17, отличающееся тем, что R^{2'} представляет собой (C₁-C₄) алкил, замещенный одним или несколькими (C₁-C₄) алкокси.

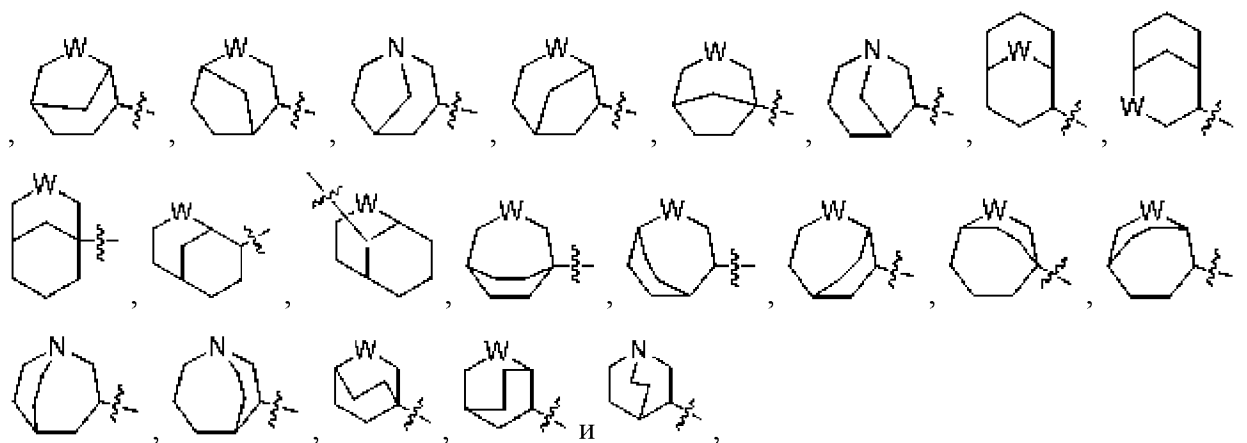
27. Соединение по любому из пп.1-17, отличающееся тем, что R^{2'} представляет собой (C₁-C₄) алкокси.

28. Соединение по любому из пп.1-17, отличающееся тем, что R^{2'} представляет собой NR³C(O)R⁴ или C(O)NR³R⁴.

29. Соединение по любому из пп.1-17, отличающееся тем, что R^{2'} представляет собой гетероциклил, необязательно замещенный одним или несколькими R⁵.

30. Соединение по любому из пп. 1-17 и 29, отличающееся тем, что R^{2'} представляет собой гетероциклил, выбранный из:





каждый из W, W¹ и W² независимо представляет собой CH₂, CHR⁵, C(R⁵)₂, O, S, NH или NR⁵, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R⁵.

31. Соединение по любому из пп. 1-30, отличающееся тем, что R³ представляет собой H.

32. Соединение по любому из пп. 1-31, отличающееся тем, что R⁴ представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил.

33. Соединение по любому из пп. 1-31, отличающееся тем, что R⁴ представляет собой (C₃-C₁₀) циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими R⁸.

34. Соединение по любому из пп. 1-30, отличающееся тем, что R³ и R⁴ вместе с атомом(ами), к которому они присоединены, образуют 3-6-членное кольцо, необязательно содержащее один дополнительный гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный одним или несколькими R⁵.

35. Соединение по любому из пп. 1-34, отличающееся тем, что по меньшей мере, один R⁵ представляет собой (C₁-C₄) алкил, (C₁-C₄) алкокси, гидроксид, циано, оксо, C(O)R⁷, C(O)NR⁷R^{7'}, NR³C(O)R⁷, NR³S(O)₂R⁴, S(O)₂R⁴ или (C₁-C₄) алкил, замещенный одним или более гидроксид или R⁶.

36. Соединение по любому из пп. 1-35, отличающееся тем, что по меньшей мере, один R⁵ представляет собой (C₁-C₄) алкил, (C₁-C₄) алкокси, гидроксид, циано, оксо или (C₁-C₄) алкил, замещенный одним или несколькими гидроксид или R⁶.

37. Соединение по любому из пп. 1-36, отличающееся тем, что по меньшей мере, один R⁵ представляет собой метил, метокси, гидроксид или циано.

38. Соединение по любому из пп. 1-34, отличающееся тем, что по меньшей мере один R⁵ представляет собой C(O)R⁷, C(O)NR⁷R^{7'}, NR³C(O)R⁷, NR³S(O)₂R⁴ или S(O)₂R⁴.

39. Соединение по любому из пп. 1-35 и 38, отличающееся тем, что по меньшей мере один R⁵ представляет собой C(O)R⁷, C(O)NR⁷R^{7'} или NR³C(O)R⁷.

40. Соединение по любому из пп. 1-34, отличающееся тем, что по меньшей мере один R⁵ представляет собой (C₃-C₁₀) циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими гидроксид или R⁶, или гетероцикл, содержащий один или два 3-6- кольца и от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O и необязательно замещенных одним или несколькими гидроксид или R⁶.

41. Соединение по любому из пп. 1-34, отличающееся тем, что по меньшей мере два R^5 вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, образуют 3-5-членное насыщенное или 5- или 6-членное ароматическое кольцо, необязательно содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из N и O.

42. Соединение по любому из пп. 1-34, отличающееся тем, что по меньшей мере два R^5 вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, образуют фенильное кольцо.

43. Соединение по любому из пп. 1-34, отличающееся тем, что по меньшей мере два R^5 вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, образуют 3-5-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N и O.

44. Соединение по любому из пп. 1-43, отличающееся тем, что $R^{5'}$ представляет собой H.

45. Соединение по любому из пп. 1-43, отличающееся тем, что $R^{5'}$ представляет собой (C_1-C_4) алкил, (C_1-C_4) алкокси, гидроксиль или циано.

46. Соединение по любому из пп. 1-45, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^6 представляет собой $NR^3C(O)R^7$.

47. Соединение по любому из пп. 1-45, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^6 представляет собой $C(O)NR^3R^7$.

48. Соединение по любому из пп. 1-47, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^7 представляет собой (C_1-C_4) алкокси, (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним или несколькими (C_1-C_4) алкилами, алкокси, CF_3 , F или (C_3-C_{10}) циклоалкил.

49. Соединение по любому из пп. 1-47, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^7 представляет собой метил или этил.

50. Соединение по любому из пп. 1-47, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^7 представляет собой (C_3-C_{10}) циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими R^8 .

51. Соединение по любому из пп. 1-47, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^7 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими R^8 .

52. Соединение по любому из пп. 1-47, отличающееся тем, что R^7 и $R^{7'}$ вместе с атомом(ами), к которому они присоединены, образуют 3-6-членное кольцо, необязательно содержащее один дополнительный гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещены одним или несколькими R^8 .

53. Соединение по любому из пп. 1-30, 32 и 36-47, отличающееся тем, что R^3 и R^7 вместе с атомом(ами), к которому они присоединены, образуют 3-6-членное кольцо, необязательно содержащее один дополнительный гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный одним или несколькими R^8 .

54. Соединение по любому из пп. 1-53, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^8 представляет собой (C_1-C_4) алкил или (C_1-C_4) алкокси.

55. Соединение по любому из пп. 1-54, отличающееся тем, что p равно 0 или 1.

56. Соединение по любому из пп. 1-55, отличающееся тем, что p равно 0.

57. Соединение по любому из пп. 1-55, отличающееся тем, что p равно 1.

58. Соединение по любому из пп. 1-57, отличающееся тем, что X представляет собой

F.

59. Соединение по любому из пп. 1-57, отличающееся тем, что X представляет собой

Cl.

60. Соединение по любому из пп. 1-59, отличающееся тем, что m равно 0, 1 или 2.

61. Соединение по любому из пп. 1-60, отличающееся тем, что m равно 0.

62. Соединение по любому из пп. 1-60, отличающееся тем, что m равно 1.

63. Соединение по любому из пп. 1-60, отличающееся тем, что m равно 2.

64. Соединение по любому из пп. 1-63, отличающееся тем, что n равно 1 или 2.

65. Соединение по любому из пп. 1-64, отличающееся тем, что n равно 1.

66. Соединение по любому из пп. 1-64, отличающееся тем, что n равно 2.

67. Соединение по п. 1, выбранное из Таблицы 1.

68. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-67 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, и фармацевтически приемлемый разбавитель, эксципиент или носитель.

69. Способ модулирования SSAO, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-67 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера.

70. Способ лечения SSAO-опосредованного нарушения, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-67 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера.

71. Соединение по любому из пп. 1-67 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер для применения при лечении SSAO-опосредованного нарушения или модуляции SSAO.

72. Применение соединения по любому из пп. 1-67 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера для лечения SSAO-опосредованного нарушения или модулирования SSAO.

73. Соединение по любому из пп. 1-67 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер для применения в производстве лекарственного средства для лечения SSAO-опосредованного нарушения или модулирования SSAO.

74. Применение соединения по любому из пп. 1-67 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера в производстве лекарственного средства для лечения SSAO-опосредованного нарушения или модулирования SSAO.

75. Способ по п. 70, соединение для применения по п. 71 или 73 или применение по п. 72 или 74, отличающийся тем, что SSAO-опосредованное нарушение представляет собой

воспаление, воспаление печени, нейровоспаление, фиброз, фиброз печени, фиброз легких, почечный фиброз, заболевание печени, неалкогольную жировую болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, сердечно-сосудистое заболевание, атеросклероз, инсульт или его осложнения, инфаркт миокарда, заболевание почек, аутоиммунное заболевание, нарушение обмена веществ или боль.