

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 045319

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.11.15

(21) Номер заявки
202190690

(22) Дата подачи заявки
2019.10.01

(51) Int. Cl. C07F 5/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/69 (2006.01)

(54) БОРСОДЕРЖАЩИЕ ИНГИБИТОРЫ PDE4

(31) 62/741,868; 62/889,599

(32) 2018.10.05; 2019.08.21

(33) US

(43) 2021.08.18

(86) PCT/IB2019/058355

(87) WO 2020/070651 2020.04.09

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ПФАЙЗЕР ИНК. (US)

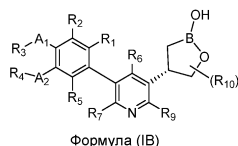
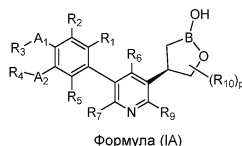
(72) Изобретатель:
Строхбач Джозеф Уолтер, Блейкмор
Дэвид Клайв, Джонс Питер, Лимбург
Дэвид Кристофер, Одеринде Мартинс
Сандэй, Торелла Руббен Федерико,
Йео Теан Йоу (US), Акама Цутому
(JP), Джейкобс Роберт Томс, Перри
Мэттью Александер, Платтнер
Джейкоб Джон, Чжоу Яшин (US)

(74) Представитель:
Суюндуков М.Ж. (KZ)

(56) US-A1-2009291917
WO-A2-2006089067

TREVOR W. BUTCHER ET AL.:
"Regioselective Copper-Catalyzed Boracarboxylation
of Vinyl Arenes", ORGANIC LETTERS,
vol. 18, no. 24, 16 December 2016
(2016-12-16), pages 6428-6431, XP055640413, US,
ISSN: 1523-7060, DOI:10.1021/acs.orglett.6b03326,
scheme 1; compound 2c

(57) Представленное изобретение касается борсодержащих соединений формулы (IA) или формулы (IB)



или их фармацевтически приемлемых солей, которые ингибируют фосфодиэстеразу 4 (PDE4). Изобретение также охватывает фармацевтические композиции, содержащие данные соединения, и их применение для приготовления лекарственного средства для лечения заболеваний, состояний или расстройств, которые нормализуются за счет ингибирования PDE4.

B1

045319

045319

B1

Область изобретения

Представленное изобретение касается фармацевтически активных борсодержащих соединений, ингибирующих фосфодиэстеразу 4 (PDE4), фармацевтических композиций, содержащих данные соединения, и применения данных соединений для лечения или предупреждения заболеваний, состояний или расстройств, которые нормализуются за счет ингибирования PDE4.

Предпосылки создания изобретения

Воспаление представляет собой главный компонент многочисленных заболеваний и лица с такими заболеваниями часто демонстрируют высокие уровни регуляторов воспаления, включающие, но не ограничивающиеся этим, следующие цитокины IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-12, IL-13, IL-17, IL-18, IL-23, IL-31, IL-33, TNF- α , IFN- α , IFN- β , и IFN- γ . Неограничивающий перечень болезненных состояний, которые являются непосредственно связанными с воспалительными цитокинами, включают атопический дерматит, при котором воспалительные цитокины индуцируют воспаление; псориаз, при котором воспалительные цитокины индуцируют дерматит; артрит, при котором воспалительные цитокины могут привести к поражению синовиальной мембраны и разрушению суставного хряща и кости; фиброз, при котором воспалительные цитокины могут атаковать травмированную ткань; волчанку, при которой воспалительные цитокины могут усиливать отложения и повреждения иммунного; аллергии, при которой воспалительные цитокины могут индуцировать воспаление, продуцирование IgE и конгестию; фибромиалгию, при которой воспалительные цитокины являются повышенными у пациентов; и хирургические осложнения, при которых воспалительные цитокины могут предотвратить заживление.

Другие заболевания, связанные с хроническим воспалением, включают рак; сердечный приступ, при котором хроническое воспаление способствует коронарному атеросклерозу; болезнь Альцгеймера, при которой хроническое воспаление негативно влияет на клетки мозга; застойную сердечную недостаточность, при которой хроническое воспаление вызывает истощение сердечной мышцы; инсульт, при котором хроническое воспаление способствует тромбоэмболическим событиям; и стеноз аортального клапана, при котором хроническое воспаление повреждает сердечные клапаны. Артериосклероз, остеопороз, болезнь Паркинсона, бактериальная инфекция, вирусная инфекция, воспалительное заболевание кишечника, включая болезнь Крона и язвенный колит, а также рассеянный склероз (типичное заболевание, связанное с аутоиммунным воспалением) также являются связанными с воспалением. Современные способы, доступные для лечения таких воспалительных заболеваний могут быть неудовлетворительными из-за отсутствия достаточной эффективности и/или наличия побочных эффектов, связанных с лекарственным средством. Следовательно, существует потребность в новых терапевтических способах, модулирующих воспалительный процесс, вовлеченный в заболевание, состояния, и расстройства, раскрытых в данном документе.

В частности, атопический дерматит (AD) представляет собой воспалительное заболевание кожи, которое, как правило, проявляется в раннем детстве, но может проявляться в подростковом или взрослом возрасте, и после или хронического, или рецидивирующего/ремитирующего прогрессирования заболевания. Пациенты с AD демонстрируют кожный зуд и проявляют восприимчивость к кожным вторичным бактериальным, вирусным и грибковым инфекциям. Пациенты с AD могут также продемонстрировать нарушенную барьерную функцию, которая приводит к активации кератиноцитов и других иммунных клеток. Ряд воспалительных цитокинов принимает участие в симптомах, характерных для AD включая, но не ограничиваясь этим, IL-1 IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-12, IL-13, IL-17, IL-18, IL-22, IL-23, IL-31, IL-33, IL-36, и TNF- α . Воспалительные цитокины способствуют продуцированию различных хемоаттрактантов или хемокинов, которые поддерживают рекрутинг лейкоцитов к сайтам заболевания. Хемокины, способствующие воспалению у пациентов AD, включают, но не ограничиваются этим, CCL1, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL11, CCL13, CCL17, CCL18, CCL20, CCL22, CCL26 и CCL27.

Существуют ограниченные терапевтические возможности для лечения AD. Местное применение противовоспалительных стероидов использовалось в лечении AD, особенно в случае обострений заболевания. Стероиды подавляют активацию и пролиферацию воспалительных клеток, а также кератиноцитов и фибробластов. Однако стероиды могут вызывать неблагоприятные местные побочные эффекты, включающие, но не ограничивающиеся этим, атрофию кожи, телеангиэктазию (аномальное расширение капиллярных сосудов), нарушение эпидермального барьера, стрии, розацею, акне, гипертрихоз, гипопигментацию, задержку заживления раны и изменения в эластичности кожи. Смягчающие средства, включая вазелин и увлажняющие средства, которые продаются без рецепта, использовались для уменьшения применения местных стероидов.

Местное применение мевалоновой кислоты и никотинамида использовалось для улучшения проницаемости эпидермального барьера благодаря продуцированию холестерина и керамиды. Местные ингибиторы кальцинейрина (TCI), такие как такролимус и пимекролимус, использовались в лечении AD. Циклоспорин А (CyA) использовался в качестве иммунодепрессанта для ингибирования кальцинейрин-фосфатазы, тем самым, приводя к снижению уровня IL-2 и ингибированию пролиферации Т-клеток. Системное лечение включает гуманизированные моноклональные антитела, такие как омализумаб, эфализу-

маб и этанерцепт, дупилумаб, которые нацелены на сывороточные IgE, LFA-1, TNF- α , и IL-4 γ соответственно [Rahman, Inf. & All. 2011, 10, 486]. Дополнительная экзема, кожные заболевания и состояния включают дерматит рук, контактный дерматит, аллергический контактный дерматит, раздражающий контактный дерматит, нейродерматит, периоральный дерматит, застойный дерматит, дисгидротическую экзему, ксеротический дерматит, нуммулярный дерматит, себорейный дерматит, дерматит век, пеленочный дерматит, дерматомиозит, красный плоский лишай, склероатрофический лишай, гнездовую алопецию, витилиго, розацею, буллезный эпидермоз, фолликулярный кератоз, себорейную экзему, пузырчатку, вульвовагинит, акне, хроническую спонтанную крапивницу, хроническую идиопатическую крапивницу, хроническую физическую крапивницу, хроническую физическую крапивницу, заболевание Фогта-Коянаги-Харада, невус/невоидную опухоль Саттона, постлевооспалительную гипопигментацию, сенильную лейкодерию, индуцированную химическим веществом/лекарственным средством лейкодерию, кожную красную волчанку, дискоидную волчанку, ладонно-подошвенный пустулез, пемфигоид, синдром Свита, и гнойничковый гидраденит [Eyerich and Eyerich, J. Eur. Ac. Derm. Ven., 32, 692 (2018)].

Псориаз представляет собой иммуно-опосредованное хроническое кожное заболевание, которое существует в нескольких различных формах, включая бляшечный псориаз, пустулезный псориаз, ногтевой псориаз, псориаз сгибательных поверхностей, каплевидный псориаз, псориаз артрита, эритродермический псориаз, и инверсный псориаз. Бляшечный псориаз (псориаз обычный) представляет собой наиболее распространенную форму псориаза, которая, как правило, появляется в виде участков поднятой красной кожи, покрытых чешуйчатым белым накоплением (пустулы). Пустулезный псориаз выглядит как поднятые горбики, которые являются наполненными неинфекционным гноем (гнойнички). Кожа под окружающими гнойниками является красной и нежной. Пустулезный псориаз может локализоваться, как правило, на руках и ногах, или генерализоваться с распространенными пятнами, которые возникают на любом участке тела. Ногтевой псориаз вызывает различные изменения внешнего вида ногтей пальцев на руках и ногах. Данные изменения включают обесцвечивание под ногтевой пластиной, косточки на ногтях, линии, которые идут по ногтям, утолщение кожи под ногтем, разрыхление (онихолиз) и рассывание ногтя. Псориаз сгибательных поверхностей (инверсный псориаз) выглядит как гладкие воспаленные участки кожи. Это происходит в кожных складках, особенно вокруг половых органов (между бедрами и пахом), подмышках, под избыточным весом живота (паннус), и под молочными железами (инфрамамарная складка). Он усиливается трением и потом, уязвимым к грибковым инфекциям. Каплевидный псориаз характеризуется многочисленными мелкими овальными пятнами. Данные пятна псориаза появляются на больших участках тела, таких как туловище, конечности и кожа головы. Псориаз артрита включает воспаление суставов и соединительной ткани. Псориаз артрита может поражать любой сустав, но чаще всего встречается в суставах пальцев рук и пальцев ног. Псориаз артрита может в результате привести к отеку пальцев на руках и пальцев на ногах, известного как дактилит. Псориаз артрита также может поражать бедра, колени и позвоночник (спондилит). Эритродермический псориаз предусматривает широкое воспаление и отслоение кожи на большей части поверхности тела. Это может сопровождаться сильным зудом, отеком и болью. Это часто является результатом обострения нестабильного псориаза налета, особенно после резкой отмены системного лечения. Современная терапия, доступная для лечения псориаза, включает местное лечение, фототерапию и системное применение. Лечение или является косметически нежелательным, неудобным для длительного использования, или имеет ограниченную эффективность.

Воспалительное заболевание кишечника (IBD) описывает группу кишечных расстройств, включающих воспаление пищеварительного тракта, включая язвенный колит и заболевание Крона. Язвенный колит (UC) вызывает периодическое и хроническое воспаление и язвы на слизистой оболочке толстой кишки (толстой кишки). Болезнь Крона (CD) характеризуется воспалением слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, который может проникать в смежные ткани. Пациенты с IBD могут иметь диарею, боль в животе, усталость и потерю веса, и данные состояния могут быть тяжелыми и изнурительными. Поскольку симптомы варьируются в зависимости от уровня и продолжительности воспаления, агент, который модулирует указанное воспаление, будет полезным для лечения IBD.

Фосфодиэстеразы (PDE) представляют семейство ферментов, катализирующих гидролиз разных циклических нуклеозидных монофосфатов, включая циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) и циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ). PDE регулируют уровень циклических нуклеотидов в клетках и поддерживают циклический нуклеотидный гомеостаз за счет гидролиза таких циклических монопнуклеотидов, что в результате приводит к прекращению их функции передачи. Ферменты PDE могут быть сгруппированы в семейства в соответствии с их специфичностью относительно гидролиза цАМФ и/или цГМФ, их чувствительностью к регуляции кальцием и кальмодулином и их селективным ингибированием различными соединениями.

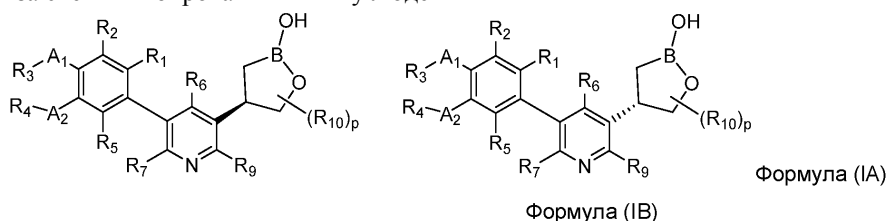
Подсемейство ферментов PDE4 состоит из четырех генов, которые продуцируют 4 изоформы фермента PDE4, обозначенные PDE4A, PDE4B, PDE4C и PDE4D [Wang et al., Biochem. Biophys. Res. Comm., 234, 320 (1997)]. Кроме того, были обнаружены различные варианты сплайсинга каждой изоформы PDE4. Изоферменты PDE4 специфически инактивируют цАМФ, катализируя его гидролиз к аденозин 5'-монофосфату (АМФ).

Регуляция активности цАМФ является важной во многих биологических процессах, включая воспаление.

Соединения по представленному изобретению ингибируют фосфодиэстеразы, включая PDE4, и модулируют уровни воспалительных цитокинов и поэтому являются полезными в лечении воспалительных расстройств, таких как атопический дерматит, экзема, псориаз, артрит, астма, фиброз, волчанка, аллергия, фибромиалгия, заживление ран, язвенный колит, болезнь Крона, воспалительное заболевание кишечника, и воспаление в результате хирургических осложнений.

Сущность изобретения

Представленное изобретение предусматривает соединения формулы (IA) или формулы (IB), которые ингибируют PDE4 и являются приемлемыми для лечения или предупреждения расстройств, которые нормализуются за счет ингибирования PDE4 у людей



или их фармацевтически приемлемые соли, в которых

B представляет собой бор;

A₁ и A₂ независимо представляют собой O или S;

R₁, R₂ и R₅ независимо представляют собой H, дейтерий, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)алкокси-d₁₋₁₃, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкил-d₁₋₁₃, циано, галоген или галоген(C₁-C₆)алкил;

R₃ и R₄ представляют собой независимо (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкил-d₁₋₁₃, (C₃-C₈)циклоалкил, галоген(C₁-C₆)алкил, или гидрокси(C₁-C₆)алкил;

R₆, R₇ и R₉ представляют собой независимо, H, дейтерий, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкил-d₁₋₁₃ или галоген(C₁-C₆)алкил; и p представляет собой 0.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (IA) или формулы (IB) и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, разбавитель или носитель.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает применение соединения формулы (IA) или формулы (IB), или их фармацевтически приемлемых солей для приготовления лекарственного средства для лечения расстройства, выбранного из группы, состоящей из атопического дерматита, дерматита рук, контактного дерматита, нейродермита, периорального дерматита, застойного дерматита, дисгидротической экземы, ксеротического дерматита, нуммулярного дерматита, себорейного дерматита, дерматит век, пеленочного дерматита, дерматомиозита, красного плоского лишая, склероатрофического лишая, очаговой алопеции, витилиго, розацеи, буллезного эпидермоза, волосяного кератоза, себорейной экземы, пузырчатки, вульвовагинита, акне, хронической спонтанной крапивницы, хронической идиопатической крапивницы, хронической физической крапивницы, болезни Вогта-Коянаги-Харада, невуса Саттона/невуса, поствоспалительной гипопигментации, сенильной лейкодермии, химической/лекарственной лейкодермии, кожной красной волчанки, дискоидной волчанки, ладонно-подошвенного пустулеза, пемфигоида, синдрома Свита, гнойного гидраденита и псориаза.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1 представляет собой рентгеновскую структуру (графическое изображение ORTEP) кристаллического (R)-4-(5-(3-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола (пример 3).

Фиг. 2 представляет собой рентгеновскую структуру (графическое изображение ORTEP) кристаллического (R) 4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола (пример 4).

Фиг. 3 представляет собой рентгеновскую структуру (графическое изображение ORTEP) кристаллического (S)-4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола (пример 5).

Фиг. 4 представляет собой рентгеновскую структуру (графическое изображение ORTEP) кристаллического (R) 4-(5-(3-этокси-4-метоксифенил)-6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола (пример 19).

Фиг. 5 представляет собой порошковый рентгеновский дифракционный анализ кристаллического (R)-4-(5-(3-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола (пример 3).

Фиг. 6 представляет собой порошковый рентгеновский дифракционный анализ кристаллического (R)-4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола (пример 4).

Фиг. 7 представляет собой порошковый рентгеновский дифракционный анализ кристаллического (S)-4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола (пример 5).

Фиг. 8 представляет собой порошковый рентгеновский дифракционный анализ кристаллического (-)-4-(5-(2-(дифторметил)-3-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола (пример 10).

Фиг. 9 представляет собой порошковый рентгеновский дифракционный анализ кристаллического (R)-4-(5-(3-этокси-4-метоксифенил)-6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола (пример 19).

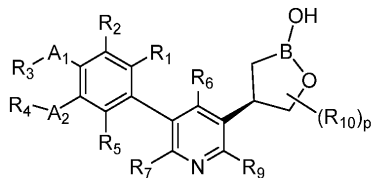
Фиг. 10 представляет собой порошковый рентгеновский дифракционный анализ кристаллической (4-метокси-3-пропоксифенил)бороновой кислоты.

Фиг. 11 представляет собой порошковый рентгеновский дифракционный анализ кристаллического 3-бром-5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридина.

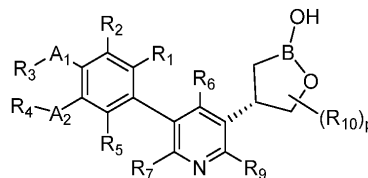
Фиг. 12 представляет собой порошковый рентгеновский дифракционный анализ кристаллического 3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридина.

Детальное описание изобретения

Представленное изобретение предусматривает соединения формулы (IA) или формулы (IB), которые ингибируют PDE4 и являются приемлемыми для лечения или предупреждения расстройств, которые нормализуются за счет ингибирования PDE4 у людей



Формула (IA)



Формула (IB)

или их фармацевтически приемлемые соли, в которых

В представляет собой бор;

A₁ и A₂ независимо представляют собой О или S;

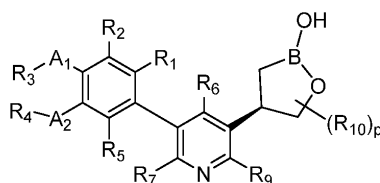
R₁, R₂ и R₅ независимо представляют собой H, дейтерий, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)алкокси-d₁₋₁₃, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкил-d₁₋₁₃, циано, галоген или галоген (C₁-C₆)алкил;

R₃ и R₄ представляют собой независимо (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкил-d₁₋₁₃, (C₃-C₈)циклоалкил, галоген(C₁-C₆)алкил или гидрокси(C₁-C₆)алкил;

R₆, R₇ и R₉ представляют собой независимо, H, дейтерий, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкил-d₁₋₁₃ или галоген(C₁-C₆)алкил; и

р представляет собой 0.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает соединения формулы (IA)



Формула (IA)

или его фармацевтически приемлемую соль, где

В представляет собой бор;

A₁ и A₂ представляют собой независимо О или S;

R₁, R₂ и R₅ представляют собой независимо H, дейтерий, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)алкокси-d₁₋₁₃, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкил-d₁₋₁₃, циано, галоген или галоген (C₁-C₆)алкил,

R₃ и R₄ представляют собой независимо (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкил-d₁₋₁₃, (C₃-C₈)циклоалкил, галоген(C₁-C₆)алкил, или гидрокси(C₁-C₆)алкил;

R₆, R₇ и R₉ представляют собой независимо, H, дейтерий, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкил-d₁₋₁₃ или галоген(C₁-C₆)алкил; и

р представляет собой 0.

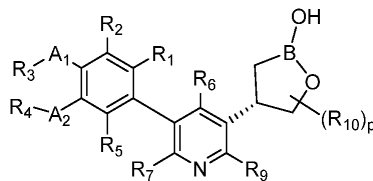
В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает соединения формулы (IA), или их фармацевтически приемлемые соли, в которых В представляет собой бор; A₁ и A₂ представляют собой О; R₁, R₂ и R₅ независимо представляют собой H, циано, галоген, или галоген(C₁-C₆)алкил; R₃ и R₄ независимо представляют собой (C₁-C₆)алкил, (C₃-C₈)циклоалкил, галоген(C₁-C₆)алкил или гидрокси(C₁-C₆)алкил; R₆, R₇ и R₉ независимо представляют собой H, (C₁-C₆)алкил, галоген(C₁-C₆)алкил; и р представляет собой 0.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает соединения формулы (IA), или их фармацевтически приемлемые соли, в которых В представляет собой бор; A₁ и A₂ представляют собой О; R₁, R₂ и R₅ представляют собой H; R₃ и R₄ независимо представляют собой (C₁-C₆)алкил, (C₃-C₈)циклоалкил, галоген(C₁-C₆)алкил или гидрокси(C₁-C₆)алкил; R₆, R₇ и R₉ представляют собой H или (C₁-C₃)алкил; и р представляет собой 0.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает соединения формулы (IA), или их фармацевтически приемлемые соли, в которых В представляет собой бор; A₁ и A₂ представляют собой О; R₁, R₂ и R₅ представляют собой H; R₃ и R₄ независимо представляют собой

(C₁-C₃)алкил; R₆, R₇, и R₉ представляют собой H или (C₁-C₃)алкил; и р представляет собой 0.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает соединения формулы (IB)



Формула (IB)

или их фармацевтически приемлемые соли, в которых В представляет собой бор; A₁ и A₂ независимо представляют собой O или S; R₁, R₂ и R₅ независимо представляют собой H, дейтерий, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)алкокси-d₁₋₁₃, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкил-d₁₋₁₃, циано, галогенили галоген(C₁-C₆)алкил; R₃ и R₄ независимо представляют собой (C₁-C₃)алкил, (C₁-C₆)алкил-d₁₋₁₃, (C₃-C₈)циклоалкил, галоген(C₁-C₆)алкил или гидрокси(C₁-C₆)алкил; R₆, R₇ и R₉ независимо представляют собой H, дейтерий, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкил-d₁₋₁₃ или галоген(C₁-C₆)алкил; и р представляет собой 0.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает соединения формулы (IB), или их фармацевтически приемлемые соли, в которых В представляет собой бор; A₁ и A₂ представляют собой O; R₁, R₂ и R₅ независимо представляют собой H, циано, галоген или галоген(C₁-C₆)алкил; R₃ и R₄ независимо представляют собой (C₁-C₆)алкил, (C₃-C₈)циклоалкил, галоген(C₁-C₆)алкил, или гидрокси(C₁-C₆)алкил; R₆, R₇ и R₉ независимо представляют собой H (C₁-C₆)алкил или галоген(C₁-C₆)алкил; и р представляет собой 0.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает соединения формулы (IB), или их фармацевтически приемлемые соли, в которых В представляет собой бор; A₁ и A₂ представляют собой O; R₁, R₂ и R₅ представляют собой H; R₃ и R₄ независимо представляют собой (C₁-C₆)алкил, (C₃-C₈)циклоалкил, галоген(C₁-C₆)алкил или гидрокси(C₁-C₆)алкил; R₆, R₇, и R₉ представляют собой H или (C₁-C₆)алкил; и р представляет собой 0.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает соединения формулы (IB), или их фармацевтически приемлемые соли, в которых В представляет собой бор; A₁ и A₂ представляют собой O; R₁, R₂ и R₅ представляют собой H; R₃ и R₄ независимо представляют собой (C₁-C₆)алкил; R₆, R₇, и R₉ представляют собой H или (C₁-C₆)алкил; и р представляет собой 0.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает следующие соединения:

(S) 4-(2-(4-метокси-3-пропоксифенил)-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(6-(3-этокси-4-метоксифенил)пиразин-2-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(6-(3-этокси-4-метоксифенил)пиразин-2-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; 4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборол-2(5H)-ол;

(R) 4-(6-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-2-ил)-1,2-оксаборинан-2-ол; (S) 4-(6-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-2-ил)-1,2-оксаборинан-2-ол; (R) 4-(6-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-2-ил)-3-метил-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(6-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-2-ил)-3-метил-1,2-оксаборолан-2-ол; 4-(6-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-2-ил)-3-метил-1,2-оксаборол-2(5H)-ол; (R) 4-(6-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-2-ил)-4-метил-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(6-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-2-ил)-4-метил-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(6-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридазин-4-ил)-5-метил-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(6-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридазин-4-ил)-5-метил-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(гидроксиметил)-4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(гидроксиметил)-4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол;

(R) 4-(5-(3-(2-фторэтокси)-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(5-(3-(2-фторэтокси)-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(3'-(3-фторпропокси)-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(3'-(3-фторпропокси)-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 3'-(2-гидрокси-1,2-оксаборолан-4-ил)-4-метокси-3-пропокси-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил; (S) 3'-(2-гидрокси-1,2-оксаборолан-4-ил)-4-метокси-3-пропокси-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил; (R) 3'-(2-гидрокси-2,5-дигидро-1,2-оксаборол-4-ил)-4-метокси-3-пропокси-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил; (S) 3'-(2-гидрокси-2,5-дигидро-1,2-оксаборол-4-ил)-4-метокси-3-пропокси-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил; (R) 4-(5-(2-фтор-4-метокси-5-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(5-(2-фтор-4-метокси-5-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(6-(гидроксиметил)-2-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиримидин-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(6-(гидроксиметил)-2-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиримидин-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(2-(3-этокси-4-метоксифенил)тиазол-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(2-(3-этокси-4-метоксифенил)тиазол-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (2R)-2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-3-(4,4,6-триметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)пропан-1-ол; (2S)-2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-3-(4,4,6-триметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)пропан-1-ол;

(R) 4-(5-метокси-6-пропокси-[2,3'-бипиридин]-5'-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(5-метокси-6-пропокси-[2,3'-бипиридин]-5'-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(3'-(2-фторэтокси)-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(3'-(2-фторэтокси)-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(4-(гидроксиметил)-6-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-2-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(4-(гидроксиметил)-6-(4-

метокси-3-пропоксифенил)пиридин-2-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(6-(3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил)пиридин-2-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(6-(3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил)пиридин-2-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(5-(4-метокси-3-(тиэтан-3-илокси)фенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(5-(4-метокси-3-(тиэтан-3-илокси)фенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(5-(5-этокси-4-метокси-2-метилфенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(5-(5-этокси-4-метокси-2-метилфенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(5-(3-этокси-4-метоксифенил)-1,2,4-тиадиазол-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(5-(3-этокси-4-метоксифенил)-1,2,4-тиадиазол-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(5-(3-этокси-2-фтор-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(5-(3-этокси-2-фтор-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(3'-изопропокси-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(3'-изопропокси-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(3'-этокси-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(3'-этокси-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(5-(4-метокси-3-((тетрагидротиофен-3-ил)окси)фенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(5-(4-метокси-3-((тетрагидротиофен-3-ил)окси)фенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(5-(2-фтор-4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(5-(2-фтор-4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R)-4-(6-((S)-1-гидроксиэтил)-2-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиримидин-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R)-4-(6-((R)-1-гидроксиэтил)-2-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиримидин-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S)-4-(6-((S)-1-гидроксиэтил)-2-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиримидин-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S)-4-(6-((R)-1-гидроксиэтил)-2-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиримидин-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)-4-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)-4-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 6-(6-(2-гидрокси-1,2-оксаборолан-4-ил)пиридин-2-ил)-3-метокси-2-пропоксибензонитрил; (S) 6-(6-(2-гидрокси-1,2-оксаборолан-4-ил)пиридин-2-ил)-3-метокси-2-пропоксибензонитрил; (R) 4-(4'-метокси-3'-пропокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(4'-метокси-3'-пропокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(2-(5-этокси-2-фтор-4-метоксифенил)тиазол-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(2-(5-этокси-2-фтор-4-метоксифенил)тиазол-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(3-(4-(циклопентилокси)-5-метоксипиримидин-2-ил)фенил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(3-(4-(циклопентилокси)-5-метоксипиримидин-2-ил)фенил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(5-(3-этокси-4-метокси-2-(трифторметил)фенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(5-(3-этокси-4-метокси-2-(трифторметил)фенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(5-(3,4-дизтоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(5-(3,4-дизтоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(5-(3-(циклопентилокси)-4-(метилтио)фенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(5-(3-(циклопентилокси)-4-

(метилтио)фенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(2-(4-метокси-3-пропоксифенил)-6-(метоксиметил)пиримидин-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(2-(4-метокси-3-пропоксифенил)-6-(метоксиметил)пиримидин-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(5-(4-этокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(5-(4-этокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(5-(2-фтор-3,4-диметоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(5-(2-фтор-3,4-диметоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(4'-метокси-3'-(пентилокси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(4'-метокси-3'-(пентилокси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(5-(4-(метилтио)-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(5-(4-(метилтио)-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(6-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиразин-2-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(6-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиразин-2-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(2'-фтор-4'-метокси-3'-пропокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(2'-фтор-4'-метокси-3'-пропокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 3'-(2-гидрокси-1,2-оксаборолан-4-ил)-4,5-диметокси-[1,1'-бифенил]-3-карбонитрил; (S) 3'-(2-гидрокси-1,2-оксаборолан-4-ил)-4,5-диметокси-[1,1'-бифенил]-3-карбонитрил; (R) 3-этокси-5-(5-(2-гидрокси-1,2-оксаборолан-4-ил)пиридин-3-ил)-2-метоксибензонитрил; (S) 3-этокси-5-(5-(2-гидрокси-1,2-оксаборолан-4-ил)пиридин-3-ил)-2-метоксибензонитрил; 4-(3-(6-этокси-5-метоксипиридин-2-ил)фенил)-1,2-оксаборолан-2(5H)-ол; (R) 4-(3-(6-этокси-5-метоксипиридин-2-ил)фенил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(3-(6-этокси-5-метоксипиридин-2-ил)фенил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(3-(4,5-диметоксипиримидин-2-ил)фенил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(3-(4,5-диметоксипиримидин-2-ил)фенил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(6-(3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил)пиразин-2-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(6-(3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил)пиразин-2-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(6-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-2-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(6-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-2-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; 4-(3'-(циклопентилокси)-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,2-оксаборолан-2(5H)-ол; (R) 4-(3'-(циклопентилокси)-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(3'-(циклопентилокси)-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол (R) 4-(6-(3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил)-5-фторпиридин-2-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(6-(3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил)-5-фторпиридин-2-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(2-(3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил)-6-метоксипиримидин-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(2-(3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил)-6-метоксипиримидин-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) этил 2-(6-(2-гидрокси-1,2-оксаборолан-4-ил)-2-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиримидин-4-ил)ацетат; (S) этил 2-(6-(2-гидрокси-1,2-оксаборолан-4-ил)-2-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиримидин-4-ил)ацетат; (R) 2-(6-(2-гидрокси-1,2-оксаборолан-4-ил)-2-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиримидин-4-ил)уксусную кислоту; (S) 2-(6-(2-гидрокси-1,2-оксаборолан-4-ил)-2-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиримидин-4-ил)уксусную кислоту; (R)

4-(5-фтор-6-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-2-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(5-фтор-6-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-2-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(6-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридазин-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(6-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридазин-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(4-(дифторметил)-5-(3-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(4-(дифторметил)-5-(3-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(5-(5-этокси-2-фтор-4-метоксифенил)-4-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(5-(5-этокси-2-фтор-4-метоксифенил)-4-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(5-(3-этокси-4-(метилтио)фенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(5-(3-этокси-4-(метилтио)фенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(5-(3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(5-(3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)-1,2,4-тиадиазол-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)-1,2,4-тиадиазол-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(5-(3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(5-(3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(2'-фтор-4',5'-диметокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(2'-фтор-4',5'-диметокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 2-этокси-6-(6-(2-гидрокси-1,2-оксаборолан-4-ил)пиридин-2-ил)-3-метоксибензонитрил; (S) 2-этокси-6-(6-(2-гидрокси-1,2-оксаборолан-4-ил)пиридин-2-ил)-3-метоксибензонитрил; (R) 4-(3-(5,6-диметоксипиридин-2-ил)фенил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(3-(5,6-диметоксипиридин-2-ил)фенил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 6-(5-(2-гидрокси-1,2-оксаборолан-4-ил)пиридин-3-ил)-2,3-диметоксибензонитрил; (S) 6-(5-(2-гидрокси-1,2-оксаборолан-4-ил)пиридин-3-ил)-2,3-диметоксибензонитрил; (R) 4-(2-(2-фтор-4-метокси-5-пропоксифенил)-6-(гидроксиметил)пиримидин-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(2-(2-фтор-4-метокси-5-пропоксифенил)-6-(гидроксиметил)пиримидин-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; 4-(3-(5-метокси-6-пропоксипиридин-2-ил)фенил)-1,2-оксаборол-2(5H)-ол; (R) 4-(3-(5-метокси-6-пропоксипиридин-2-ил)фенил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(3-(5-метокси-6-пропоксипиридин-2-ил)фенил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(3',4',5'-триметокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(3',4',5'-триметокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(6-(4-метокси-3-пропоксифенил)-4-метилпиридин-2-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(6-(4-метокси-3-пропоксифенил)-4-метилпиридин-2-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(2-(3,4-диметоксифенил)тиазол-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(2-(3,4-диметоксифенил)тиазол-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(3-(5,6-диметоксипиридин-3-ил)фенил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(3-(5,6-диметоксипиридин-3-ил)фенил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(6-(2-фтор-3,4-диметоксифенил)пиридин-2-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(6-(2-фтор-3,4-диметоксифенил)пиридин-2-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(5-(3-этокси-2,6-дифтор-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(5-(3-этокси-2,6-дифтор-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-

(3'-(циклопропилметокси)-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(3'-(циклопропилметокси)-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(3'-этокси-2'-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(3'-этокси-2'-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(5-(2,4-диметокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(5-(2,4-диметокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(5-(4-метокси-3-((тетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)окси)фенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(5-(4-метокси-3-((тетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)окси)фенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(5-(3-этокси-4-метоксифенил)-6-этилпиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(5-(3-этокси-4-метоксифенил)-6-этилпиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(3'-этокси-4'-(метилтио)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(3'-этокси-4'-(метилтио)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(5-(3-хлор-5-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(5-(3-хлор-5-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(3-(4,5-диметоксипиридин-2-ил)фенил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(3-(4,5-диметоксипиридин-2-ил)фенил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(4-(3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил)-6-метоксипиримидин-2-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(4-(3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил)-6-метоксипиримидин-2-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 3'-(2-гидрокси-1,2-оксаборолан-4-ил)-3,4-диметокси-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил; (S) 3'-(2-гидрокси-1,2-оксаборолан-4-ил)-3,4-диметокси-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил; (R) 4-(5-метокси-4-пропокси-[2,3'-бипиридин]-5'-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(5-метокси-4-пропокси-[2,3'-бипиридин]-5'-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(2-(гидроксиметил)-6-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(2-(гидроксиметил)-6-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(5-(3-циклопропокси-4-метоксифенил)-1,2,4-тиадиазол-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(5-(3-циклопропокси-4-метоксифенил)-1,2,4-тиадиазол-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(4'-этокси-3'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(4'-этокси-3'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(3'-изобутоксид-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(3'-изобутоксид-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(3'-циклобутоксид-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(3'-циклобутоксид-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(2-(3-этокси-4-метоксифенил)-6-метоксипиримидин-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(2-(3-этокси-4-метоксифенил)-6-метоксипиримидин-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(5-(4-этокси-3-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(5-(4-этокси-3-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 3-этокси-3'-(2-гидрокси-1,2-оксаборолан-4-ил)-4-метокси-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил; (S) 3-этокси-3'-(2-гидрокси-1,2-оксаборолан-4-ил)-4-метокси-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил; (R) 4-(6-(2-гидроксиэтокси)-2-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиримидин-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(6-(2-гидроксиэтокси)-2-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиримидин-4-ил)-1,2-

оксаборолан-2-ол; (R) 4-(6-(3,4-диметоксифенил)пиридин-2-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(6-(3,4-диметоксифенил)пиридин-2-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(4-(гидроксиметил)-6-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиримидин-2-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(4-(гидроксиметил)-6-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиримидин-2-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(6-(3-этокси-2-фтор-4-метоксифенил)пиридин-2-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(6-(3-этокси-2-фтор-4-метоксифенил)пиридин-2-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(1-(4-метокси-3-пропоксифенил)-1Н-пиразол-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(1-(4-метокси-3-пропоксифенил)-1Н-пиразол-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(5-(3-метокси-4-(метилтио)фенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(5-(3-метокси-4-(метилтио)фенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(6-(3-этокси-4-(метилтио)фенил)пиридин-2-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(6-(3-этокси-4-(метилтио)фенил)пиридин-2-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(5-(3-этокси-4-метоксифенил)-4,6-диметилпиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(5-(3-этокси-4-метоксифенил)-4,6-диметилпиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(3'-метокси-4'-(метилтио)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(3'-метокси-4'-(метилтио)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(3',4'-диметокси-5-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(3',4'-диметокси-5-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(2'-фтор-3',4'-диметокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(2'-фтор-3',4'-диметокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(2-(3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(2-(3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(2-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиримидин-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(2-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиримидин-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(6-(2-фтор-4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-2-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(6-(2-фтор-4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-2-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(6-(2-фтор-4-метокси-3-пропоксифенил)пиразин-2-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(6-(2-фтор-4-метокси-3-пропоксифенил)пиразин-2-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(5-(4-этокси-2-фтор-3-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(5-(4-этокси-2-фтор-3-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(6'-метокси-2-метил-5'-пропокси-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(6'-метокси-2-метил-5'-пропокси-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(6-(3-этокси-4-метоксифенил)-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(6-(3-этокси-4-метоксифенил)-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(6-этокси-2-(3-этокси-4-метоксифенил)пиримидин-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(6-этокси-2-(3-этокси-4-метоксифенил)пиримидин-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(6-метокси-2-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиримидин-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(6-метокси-2-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиримидин-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 2-(циклопентилокси)-6-(6-(2-гидрокси-1,2-оксаборолан-4-ил)пиридин-2-ил)-3-метоксибензонитрил; (S) 2-(циклопентилокси)-6-(6-(2-гидрокси-1,2-оксаборолан-4-ил)пиридин-2-ил)-3-метоксибензонитрил; 4-(2-(3,4-диметоксифенил)пиридин-4-ил)-1,2-оксаборол-2(5H)-ол; 4-(5-(3-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборол-2(5H)-ол; (R) 4-(3-фтор-6-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-2-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(3-фтор-6-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-2-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(5-метокси-2'-метил-6-пропокси-[2,3'-бипиридин]-5'-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(5-метокси-2'-метил-6-пропокси-[2,3'-бипиридин]-5'-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(3',4'-диметокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (S) 4-(3',4'-диметокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; (R) 4-(6-(3-этокси-4-метоксифенил)пиридин-2-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол; и

(S) 4-(6-(3-этокси-4-метоксифенил)пиридин-2-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол;

или их фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (IA), формулы (IB) или их фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, разбавитель, или носитель.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения воспалительного заболевания у человека, включающий введение человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (IA), формулы (IB) или их фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения воспалительного заболевания у человека, включающий местное введение человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (IA), формулы (IB) или их фармацевтически приемлемой соли, в виде трансдермального пластыря, мази, лосьона, крема, или геля.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения атопического дерматита, дерматита рук, контактного дерматита, аллергического контактного дерматита, раздражающего контактного дерматита, нейродерматита, периорального дерматита, застойного дерматита, дисгидротической экземы, ксеротического дерматита, нуммулярного дерматита, себорейного дерматита, дерматита век, пеленочного дерматита, дерматомиозита, красного плоского лишая, склероатрофического лишая, гнездовой алопеции, витилиго, розацеи, буллезного эпидермоза, фолликулярного кератоза, себорейной экземы, пузырчатки, вульвовагинита, акне, хронической спонтанной крапивницы, хронической идиопатической крапивницы, хронической физической крапивницы, заболевания Фогта-Коянаги-Харада, невуса/невоидной опухоли Саттона, поствоспалительной гипопигментации, сенильной лейкодермии, лейкодермии индуцированной химическим веществом/лекарственным средством, кожной красной волчанки, дискоидной волчанки, ладонно-подошвенного пустулеза, пемфигоида, синдрома Свита, гнойничкового гидраденита, псориаза, бляшечного псориаза, пустулезного псориаза, ногтевого псориаза, псориаза сгибательных поверхностей, каплевидного псориаза, псориатического артрита, эритродермического псориаза, или инверсного псориаза у человека, включающий введение человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (IA), формулы (IB) или их фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения атопического дерматита, дерматиту рук, контактного дерматита, аллергического контактного дерматита, раздражающего контактного дерматита, нейродерматита, периорального дерматита, застойного дерматита, дисгидротической экземы, ксеротического дерматита, нуммулярного дерматита, себорейного дерматита, дерматита век, пеленочного дерматита, дерматомиозита, красного плоского лишая, склероатрофического лишая, гнездовой алопеции, витилиго, розацеи, буллезного эпидермоза, фолликулярного кератоза, себорейной экземы, пузырчатки, вульвовагинита, акне, кожной красной волчанки, дискоидной волчанки, ладонно-подошвенного пустулеза, пемфигоида, синдрома Свита, гнойничкового гидраденита, псориаза, бляшечного псориаза, пустулезного псориаза, ногтевого псориаза, псориаза сгибательных поверхностей, каплевидного псориаза, псориатического артрита, эритродермического псориаза, или инверсного псориаза у человека, включающий местное введение человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (IA), формулы (IB) или их фармацевтически приемлемой соли, в виде трансдермального пластыря, мази, лосьона, крема, или геля.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения артрита, астмы, фиброза, волчанки, аллергии, фибромиалгии, заживление ран, или воспаления в результате хирургических осложнений у человека, включающий введение человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (IA), формулы (IB) или их фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения артрита, астмы, фиброза, волчанки, аллергии, фибромиалгии, заживление ран, или воспаления в результате хирургических осложнений у человека, включающий местное введение человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (IA), формулы (IB) или их фармацевтически приемлемой соли в виде трансдермального пластыря, мази, лосьона, крема, или геля.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения воспалительного заболевания кишечника, язвенного колита или болезни Крона у человека, включающий введение человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (IA), формулы (IB) или их фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает применение соединения формулы (IA), формулы (IB) или его фармацевтически приемлемой соли, в производстве лекарственного средства для лечения воспалительного заболевания у человека.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает применение соединения формулы (IA), формулы (IB) или его фармацевтически приемлемой соли, в производстве лекарственного средства для лечения атопического дерматита, дерматита рук, контактного дерматита, аллергического контактного дерматита, раздражающего контактного дерматита, нейродерматита, периорального дерматита, застойного дерматита, дисгидротической экземы, ксеротического дерматита, ноиммулярного дерматита, себорейного дерматита, дерматита век, пеленочного дерматита, дерматомиозита, красного плоского лишая, склероатрофического лишая, гнездовой алопеции, витилиго, розацеи, буллезного эпидермоза, фолликулярного кератоза, себорейной экземы, пузырчатки, вульвовагинита, акне, хронической спонтанной крапивницы, хронической идиопатической крапивницы, хронической физической крапивницы, заболевания Фогта-Коянаги-Харада, невуса/невоидной опухоли Саттона, постлевопалительной гипопигментации, сенильной лейкодермии, лейкодермии индуцированной химическим веществом/лекарственным средством, кожной красной волчанки, дискоидной волчанки, ладонно-подошвенного пустулеза, пемфигоида, синдрома Свита, гнойничкового гидраденита, псориаза, бляшечного псориаза, пустулезного псориаза, ногтевого псориаза, псориаза сгибательных поверхностей, каплевидного псориаза, псориазического артрита, эритродермического псориаза, или инверсного псориаза у человека.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает применение соединения формулы (IA), формулы (IB) или его фармацевтически приемлемой соли, в производстве лекарственного средства для лечения артрита, астмы, фиброза, волчанки, аллергии, фибромиалгии, заживления ран, или воспаления в результате хирургических осложнений у человека.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает применение соединения формулы (IA), формулы (IB) или его фармацевтически приемлемой соли, в производстве лекарственного средства для лечения воспалительного заболевания кишечника, язвенного колита, или болезни Крона у человека.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает кристаллический (R)-4-(5-(3-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает кристаллический (R)-4-(5-(3-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, имеющий рентгеновскую порошковую дифракционную картину, содержащую дифракционные пики $10,5 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, и $24,9 \pm 0,2$ градусов два тета.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает кристаллический (R)-4-(5-(3-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, имеющий рентгеновскую порошковую дифракционную картину, содержащую дифракционные пики $10,5 \pm 0,2$, $12,3 \pm 0,2$, $13,5 \pm 0,2$, $15,8 \pm 0,2$, $16,0 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, и $24,9 \pm 0,2$ градусов два тета.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает кристаллический (R)-4-(5-(3-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, имеющий рентгеновскую порошковую дифракционную картину, содержащую дифракционные пики $10,5 \pm 0,2$, $12,3 \pm 0,2$, $13,5 \pm 0,2$, $15,8 \pm 0,2$, $16,0 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $21,5 \pm 0,2$, $22,9 \pm 0,2$, $24,4 \pm 0,2$, $24,9 \pm 0,2$, $25,4 \pm 0,2$, $26,5 \pm 0,2$, $27,8 \pm 0,2$, и $30,2 \pm 0,2$ градусов два тета.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает кристаллический (R)-4-(5-(3-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, имеющий рентгеновскую порошковую дифракционную картину, содержащую от 3 до 10 дифракционных пиков, приведенные в табл. 7.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает кристаллический (R)-4-(5-(3-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, имеющий рентгеновскую порошковую дифракционную картину, содержащую дифракционные пики, приведенные в табл. 7.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает кристаллический (R)-4-(5-(3-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, имеющий рентгеновскую порошковую дифракционную картину, как изображено на фиг. 5.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую кристаллический (R)-4-(5-(3-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, разбавитель, или носитель.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения воспалительного заболевания у человека, включающий введение человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества кристаллического (R)-4-(5-(3-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения атопического дерматита, дерматита рук, контактного дерматита, аллергического контактного дерматита, раздражающего контактного дерматита, нейродерматита, периорального дерматита, застойного дерматита, дисгидротической экземы, ксеротического дерматита, ноиммулярного дерматита, себорейного дерматита, дерматита век, пеленочного дерматита, дерматомиозита, красного плос-

кого лишая, склероатрофического лишая, гнездовой алопеции, витилиго, розацеи, буллезного эпидермоза, фолликулярного кератоза, себорейной экземы, пузырчатки, вульвовагинита, акне, хронической спонтанной крапивницы, хронической идиопатической крапивницы, хронической физической крапивницы, заболевания Фогта-Коянаги-Харада, невуса/невоидной опухоли Саттона, послевоспалительной гипопигментации, сенильной лейкодермии, лейкодермии индуцированной химическим веществом/лекарственным средством, кожной красной волчанки, дискоидной волчанки, ладонно-подошвенного пустулеза, пемфигоида, синдрома Свита, гнойничкового гидраденита, псориаза, бляшечного псориаза, пустулезного псориаза, ногтевого псориаза, псориаза сгибательных поверхностей, каплевидного псориаза, псориазического артрита, эритродермического псориаза, или инверсного псориаза у человека, включающий введение человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества кристаллического (R)-4-(5-(3-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения атопического дерматита, дерматита рук, контактного дерматита, аллергического контактного дерматита, раздражающего контактного дерматита, нейродерматита, периорального дерматита, застойного дерматита, дисгидротической экземы, ксеротического дерматита, ноиммулярного дерматита, себорейного дерматита, дерматита век, пеленочного дерматита, дерматомиозита, красного плоского лишая, склероатрофического лишая, гнездовой алопеции, витилиго, розацеи, буллезного эпидермоза, фолликулярного кератоза, себорейной экземы, пузырчатки, вульвовагинита, акне, хронической спонтанной крапивницы, хронической идиопатической крапивницы, хронической физической крапивницы, заболевания Фогта-Коянаги-Харада, невуса/невоидной опухоли Саттона, послевоспалительной гипопигментации, сенильной лейкодермии, лейкодермии индуцированной химическим веществом/лекарственным средством, кожной красной волчанки, дискоидной волчанки, ладонно-подошвенного пустулеза, пемфигоида, синдрома Свита, гнойничкового гидраденита, псориаза, бляшечного псориаза, пустулезного псориаза, ногтевого псориаза, псориаза сгибательных поверхностей, каплевидного псориаза, псориазического артрита, эритродермического псориаза, или инверсного псориаза у человека, включающий местное введение человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества кристаллического (R)-4-(5-(3-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола в виде трансдермального пластыря, мази, лосьона, крема, или геля.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения артрита, астмы, фиброза, волчанки, аллергии, фибромиалгии, заживления ран, или воспаления в результате хирургических осложнений у человека, включающий введение человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества кристаллического (R)-4-(5-(3-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения артрита, астмы, фиброза, волчанки, аллергии, фибромиалгии, заживления ран, или воспаления в результате хирургических осложнений у человека, включающий местное введение человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества кристаллического (R)-4-(5-(3-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола в виде трансдермального пластыря, мази, лосьона, крема, или геля.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения воспалительного заболевания кишечника, язвенного колита или болезни Крона у человека, включающий введение человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества кристаллического (R)-4-(5-(3-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает применение кристаллического (R)-4-(5-(3-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола в производстве лекарственного средства для лечения воспалительного заболевания у человека.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает применение кристаллического (R)-4-(5-(3-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола в производстве лекарственного средства для лечения атопического дерматита, дерматита рук, контактного дерматита, аллергического контактного дерматита, раздражающего контактного дерматита, нейродерматита, периорального дерматита, застойного дерматита, дисгидротической экземы, ксеротического дерматита, ноиммулярного дерматита, себорейного дерматита, дерматита век, пеленочного дерматита, дерматомиозита, красного плоского лишая, склероатрофического лишая, гнездовой алопеции, витилиго, розацеи, буллезного эпидермоза, фолликулярного кератоза, себорейной экземы, пузырчатки, вульвовагинита, акне, хронической спонтанной крапивницы, хронической идиопатической крапивницы, хронической физической крапивницы, заболевания Фогта-Коянаги-Харада, невуса/невоидной опухоли Саттона, послевоспалительной гипопигментации, сенильной лейкодермии, лейкодермии индуцированной химическим веществом/лекарственным средством, кожной красной волчанки, дискоидной волчанки, ладонно-подошвенного пустулеза, пемфигоида, синдрома Свита, гнойничкового гидраденита, псориаза, бляшечного псориаза, пустулезного псориаза, ногтевого псориаза, псориаза сгибательных поверхностей, каплевидного псориаза, псориазического артрита, эритродермического псориаза, или инверсного псориаза у человека.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает применение кристаллического (R)-4-(5-(3-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола в производстве лекарственного средства для лечения артрита, астмы, фиброза, волчанки, аллергии, фибромиалгии, заживления ран, или воспаления в результате хирургических осложнений у человека.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает применение кристаллического (R)-4-(5-(3-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола в производстве лекарственного средства для лечения воспалительного заболевания кишечника, язвенного колита, или болезни Крона у человека.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает кристаллический (R)-4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает кристаллический (R)-4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, имеющий рентгеновскую порошковую дифракционную картину, содержащую дифракционные пики $11,0 \pm 0,2$, $22,9 \pm 0,2$, и $25,1 \pm 0,2$ градусов два тета.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает кристаллический (R)-4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, имеющий рентгеновскую порошковую дифракционную картину, содержащую дифракционные пики $11,0 \pm 0,2$, $11,4 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $22,9 \pm 0,2$, $25,1 \pm 0,2$, и $26,4 \pm 0,2$ градусов два тета.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает кристаллический (R)-4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, имеющий рентгеновскую порошковую дифракционную картину, содержащую дифракционные пики $11,0 \pm 0,2$, $11,4 \pm 0,2$, $13,2 \pm 0,2$, $15,1 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $21,3 \pm 0,2$, $22,9 \pm 0,2$, $25,1 \pm 0,2$, и $26,4 \pm 0,2$ градусов два тета.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает кристаллический (R)-4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, имеющий рентгеновскую порошковую дифракционную картину, содержащую дифракционные пики $11,0 \pm 0,2$, $11,4 \pm 0,2$, $13,2 \pm 0,2$, $14,5 \pm 0,2$, $15,1 \pm 0,2$, $15,6 \pm 0,2$, $15,9 \pm 0,2$, $17,7 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $19,4 \pm 0,2$, $19,7 \pm 0,2$, $20,5 \pm 0,2$, $21,3 \pm 0,2$, и $22,9 \pm 0,2$ градусов два тета.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает кристаллический (R)-4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, имеющий рентгеновскую порошковую дифракционную картину, содержащую дифракционные пики $11,0 \pm 0,2$, $11,4 \pm 0,2$, $13,2 \pm 0,2$, $14,5 \pm 0,2$, $15,1 \pm 0,2$, $15,6 \pm 0,2$, $15,9 \pm 0,2$, $17,7 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $19,4 \pm 0,2$, $19,7 \pm 0,2$, $20,5 \pm 0,2$, $21,3 \pm 0,2$, $22,9 \pm 0,2$, $25,1 \pm 0,2$, $25,9 \pm 0,2$, $26,4 \pm 0,2$, $27,5 \pm 0,2$, и $28,4 \pm 0,2$ градусов два тета.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает кристаллический (R)-4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, имеющий рентгеновскую порошковую дифракционную картину, содержащую от 3 до 10 дифракционных пиков, приведенных в табл. 8.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает кристаллический (R)-4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, имеющий рентгеновскую порошковую дифракционную картину, содержащую дифракционные пики, приведенные в табл. 8.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает кристаллический (R)-4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, имеющий рентгеновскую порошковую дифракционную картину, как изображено на фиг. 6.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую кристаллический (R)-4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, разбавитель, или носитель.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения воспалительного заболевания у человека, включающий введение человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества кристаллического (R)-4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения атопического дерматита, дерматита рук, контактного дерматита, аллергического контактного дерматита, раздражающего контактного дерматита, нейродерматита, периорального дерматита, застойного дерматита, дисгидротической экземы, ксеротического дерматита, ноиммунарного дерматита, себорейного дерматита, дерматита век, пеленочного дерматита, дерматомиозита, красного плоского лишая, склероатрофического лишая, гнездовой алопеции, витилиго, розацеи, буллезного эпидермоза, фолликулярного кератоза, себорейной экземы, пузырчатки, вульвовагинита, акне, хронической спонтанной крапивницы, хронической идиопатической крапивницы, хронической физической крапивницы, заболевания Фогта-Коянаги-Харада, невуса/невоидной опухоли Саттона, послевоспалительной гипопигментации, сенильной лейкодермии, лейкодермии индуцированной химическим веществом/лекарственным средством, кожной красной волчанки, дискоидной волчанки, ладонно-подошвенного пустулеза,

пемфигоида, синдрома Свита, гнойничкового гидраденита, псориаза, бляшечного псориаза, пустулезного псориаза, ногтевого псориаза, псориаза сгибательных поверхностей, каплевидного псориаза, псориазического артрита, эритродермического псориаза, или инверсного псориаза у человека, включающий введение человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества кристаллического (R)-4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения атопического дерматита, дерматита рук, контактного дерматита, аллергического контактного дерматита, раздражающего контактного дерматита, нейродерматита, периорального дерматита, застойного дерматита, дисгидротической экземы, ксеротического дерматита, ноиммулярного дерматита, себорейного дерматита, дерматита век, пеленочного дерматита, дерматомиозита, красного плоского лишая, склероатрофического лишая, гнездовой алопеции, витилиго, розацеи, буллезного эпидермоза, фолликулярного кератоза, себорейной экземы, пузырчатки, вульвовагинита, акне, хронической спонтанной крапивницы, хронической идиопатической крапивницы, хронической физической крапивницы, заболевания Фогта-Коянаги-Харада, невуса/невоидной опухоли Саттона, послевоспалительной гипопигментации, сенильной лейкодермии, лейкодермии индуцированной химическим веществом/лекарственным средством, кожной красной волчанки, дискоидной волчанки, ладонно-подошвенного пустулеза, пемфигоида, синдрома Свита, гнойничкового гидраденита, псориаза, бляшечного псориаза, пустулезного псориаза, ногтевого псориаза, псориаза сгибательных поверхностей, каплевидного псориаза, псориазического артрита, эритродермического псориаза, или инверсного псориаза у человека, включающий местное введение человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества кристаллического (R)-4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола в виде трансдермального пластыря, мази, лосьона, крема, или геля.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения артрита, астмы, фиброза, волчанки, аллергии, фибромиалгии, заживления ран, или воспаления в результате хирургических осложнений у человека, включающий введение человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества кристаллического (R)-4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения артрита, астмы, фиброза, волчанки, аллергии, фибромиалгии, заживления ран, или воспаления в результате хирургических осложнений у человека, включающий местное введение человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества кристаллического (R)-4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола в виде трансдермального пластыря, мази, лосьона, крема, или геля.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения воспалительного заболевания кишечника, язвенного колита или болезни Крона у человека, включающий введение человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества кристаллического (R)-4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает применение кристаллического (R)-4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола в производстве лекарственного средства для лечения воспалительного заболевания у человека.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает применение кристаллического (R)-4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола в производстве лекарственного средства для лечения атопического дерматита, дерматита рук, контактного дерматита, аллергического контактного дерматита, раздражающего контактного дерматита, нейродерматита, периорального дерматита, застойного дерматита, дисгидротической экземы, ксеротического дерматита, ноиммулярного дерматита, себорейного дерматита, дерматита век, пеленочного дерматита, дерматомиозита, красного плоского лишая, склероатрофического лишая, гнездовой алопеции, витилиго, розацеи, буллезного эпидермоза, фолликулярного кератоза, себорейной экземы, пузырчатки, вульвовагинита, акне, хронической спонтанной крапивницы, хронической идиопатической крапивницы, хронической физической крапивницы, заболевания Фогта-Коянаги-Харада, невуса/невоидной опухоли Саттона, послевоспалительной гипопигментации, сенильной лейкодермии, лейкодермии индуцированной химическим веществом/лекарственным средством, кожной красной волчанки, дискоидной волчанки, ладонно-подошвенного пустулеза, пемфигоида, синдрома Свита, гнойничкового гидраденита, псориаза, бляшечного псориаза, пустулезного псориаза, ногтевого псориаза, псориаза сгибательных поверхностей, каплевидного псориаза, псориазического артрита, эритродермического псориаза, или инверсного псориаза у человека.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает применение кристаллического (R)-4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола в производстве лекарственного средства для лечения артрита, астмы, фиброза, волчанки, аллергии, фибромиалгии, заживления ран, или воспаления в результате хирургических осложнений у человека.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает применение кристаллического (R)-4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола в производст-

ве лекарственного средства для лечения воспалительного заболевания кишечника, язвенного колита, или болезни Крона у человека.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает кристаллический (S)-4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает кристаллический (S)-4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, имеющий рентгеновскую порошковую дифракционную картину, содержащую дифракционные пики $18,7 \pm 0,2$, $22,8 \pm 0,2$, и $25,0 \pm 0,2$ градусов два тета.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает кристаллический (S)-4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, имеющий рентгеновскую порошковую дифракционную картину, содержащую дифракционные пики $11,0 \pm 0,2$, $11,4 \pm 0,2$, $13,2 \pm 0,2$, $18,7 \pm 0,2$, $22,8 \pm 0,2$, и $25,0 \pm 0,2$ градусов два тета.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает кристаллический (S)-4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, имеющий рентгеновскую порошковую дифракционную картину, содержащую дифракционные пики $11,0 \pm 0,2$, $11,4 \pm 0,2$, $13,2 \pm 0,2$, $14,5 \pm 0,2$, $15,1 \pm 0,2$, $15,6 \pm 0,2$, $18,7 \pm 0,2$, $22,8 \pm 0,2$, и $25,0 \pm 0,2$ градусов два тета.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает кристаллический (S)-4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, имеющий рентгеновскую порошковую дифракционную картину, содержащую дифракционные пики $11,0 \pm 0,2$, $11,4 \pm 0,2$, $13,2 \pm 0,2$, $14,5 \pm 0,2$, $15,1 \pm 0,2$, $15,6 \pm 0,2$, $18,7 \pm 0,2$, $19,7 \pm 0,2$, $21,2 \pm 0,2$, $22,8 \pm 0,2$, $25,0 \pm 0,2$, и $26,4 \pm 0,2$ градусов два тета.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает кристаллический (S)-4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, имеющий рентгеновскую порошковую дифракционную картину, содержащую дифракционные пики $11,0 \pm 0,2$, $11,4 \pm 0,2$, $13,2 \pm 0,2$, $14,5 \pm 0,2$, $15,1 \pm 0,2$, $15,6 \pm 0,2$, $18,7 \pm 0,2$, $19,4 \pm 0,2$, $19,7 \pm 0,2$, $20,5 \pm 0,2$, $21,2 \pm 0,2$, $22,8 \pm 0,2$, $25,0 \pm 0,2$, $26,4 \pm 0,2$, $27,4 \pm 0,2$, и $28,3 \pm 0,2$ градусов два тета.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает кристаллический (S)-4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, имеющий рентгеновскую порошковую дифракционную картину, содержащую от 3 до 10 дифракционных пиков, приведенных в табл. 9.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает кристаллический (S)-4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, имеющий рентгеновскую порошковую дифракционную картину, содержащую дифракционные пики, приведенные в табл. 9.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает кристаллический (S)-4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, имеющий рентгеновскую порошковую дифракционную картину, как изображено на фиг. 7.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую кристаллический (S)-4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, разбавитель, или носитель.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения воспалительного заболевания у человека, включающий введение человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества кристаллического (S)-4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения атопического дерматита, дерматита рук, контактного дерматита, аллергического контактного дерматита, раздражающего контактного дерматита, нейродерматита, периорального дерматита, застойного дерматита, дисгидротической экземы, ксеротического дерматита, ноиммулярного дерматита, себорейного дерматита, дерматита век, пеленочного дерматита, дерматомиозита, красного плоского лишая, склероатрофического лишая, гнездовой алопеции, витилиго, розацеи, буллезного эпидермоза, фолликулярного кератоза, себорейной экземы, пузырчатки, вульвовагинита, акне, хронической спонтанной крапивницы, хронической идиопатической крапивницы, хронической физической крапивницы, заболевания Фогта-Коянаги-Харада, невуса/невоидной опухоли Саттона, послеоперационной гипопигментации, сенильной лейкодермии, лейкодермии индуцированной химическим веществом/лекарственным средством, кожной красной волчанки, дискоидной волчанки, ладонно-подошвенного пустулеза, пемфигоида, синдрома Свита, гнойничкового гидраденита, псориаза, бляшечного псориаза, пустулезного псориаза, ногтевого псориаза, псориаза сгибательных поверхностей, каплевидного псориаза, псориазического артрита, эритродермического псориаза, или инверсного псориаза у человека, включающий введение человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества кристаллического (S)-4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения атопического дерматита, дерматита рук, контактного дерматита, аллергического

контактного дерматита, раздражающего контактного дерматита, нейродерматита, периорального дерматита, застойного дерматита, дисгидротической экземы, ксеротического дерматита, ноиммулярного дерматита, себорейного дерматита, дерматита век, пеленочного дерматита, дерматомиозита, красного плоского лишая, склероатрофического лишая, гнездовой алопеции, витилиго, розацеа, буллезного эпидермоза, фолликулярного кератоза, себорейной экземы, пузырчатки, вульвовагинита, акне, хронической спонтанной крапивницы, хронической идиопатической крапивницы, хронической физической крапивницы, заболевания Фогта-Коянаги-Харада, невуса/невоидной опухоли Саттона, послевоспалительной гипопигментации, сенильной лейкодермии, лейкодермии индуцированной химическим веществом/лекарственным средством, кожной красной волчанки, дискоидной волчанки, ладонно-подошвенного пустулеза, пемфигоида, синдрома Свита, гнойничкового гидраденита, псориаза, бляшечного псориаза, пустулезного псориаза, ногтевого псориаза, псориаза сгибательных поверхностей, каплевидного псориаза, псориазического артрита, эритродермического псориаза, или инверсного псориаза у человека, включающий местное введение человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества кристаллического (S)-4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола в виде трансдермального пластыря, мази, лосьона, крема, или геля.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения артрита, астмы, фиброза, волчанки, аллергии, фибромиалгии, заживления ран, или воспаления в результате хирургических осложнений у человека, включающий введение человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества кристаллического (S)-4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения артрита, астмы, фиброза, волчанки, аллергии, фибромиалгии, заживления ран, или воспаления в результате хирургических осложнений у человека, включающий местное введение человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества кристаллического (S)-4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола в виде трансдермального пластыря, мази, лосьона, крема, или геля.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения воспалительного заболевания кишечника, язвенного колита или болезни Крона у человека, включающий введение человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества кристаллического (S)-4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает применение кристаллического (S)-4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола в производстве лекарственного средства для лечения воспалительного заболевания у человека.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает применение кристаллического (S)-4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола в производстве лекарственного средства для лечения атопического дерматита, дерматита рук, контактного дерматита, аллергического контактного дерматита, раздражающего контактного дерматита, нейродерматита, периорального дерматита, застойного дерматита, дисгидротической экземы, ксеротического дерматита, ноиммулярного дерматита, себорейного дерматита, дерматита век, пеленочного дерматита, дерматомиозита, красного плоского лишая, склероатрофического лишая, гнездовой алопеции, витилиго, розацеи, буллезного эпидермоза, фолликулярного кератоза, себорейной экземы, пузырчатки, вульвовагинита, акне, хронической спонтанной крапивницы, хронической идиопатической крапивницы, хронической физической крапивницы, заболевания Фогта-Коянаги-Харада, невуса/невоидной опухоли Саттона, послевоспалительной гипопигментации, сенильной лейкодермии, лейкодермии индуцированной химическим веществом/лекарственным средством, кожной красной волчанки, дискоидной волчанки, ладонно-подошвенного пустулеза, пемфигоида, синдрома Свита, гнойничкового гидраденита, псориаза, бляшечного псориаза, пустулезного псориаза, ногтевого псориаза, псориаза сгибательных поверхностей, каплевидного псориаза, псориазического артрита, эритродермического псориаза, или инверсного псориаза у человека.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает применение кристаллического (S)-4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола в производстве лекарственного средства для лечения артрита, астмы, фиброза, волчанки, аллергии, фибромиалгии, заживления ран, или воспаления в результате хирургических осложнений у человека.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает применение кристаллического (S)-4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола в производстве лекарственного средства для лечения воспалительного заболевания кишечника, язвенного колита, или болезни Крона у человека.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает кристаллический (-) 4-(5-(2-(дифторметил)-3-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает кристаллический (-) 4-(5-(2-(дифторметил)-3-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, имеющий рентгеновскую порошковую дифракционную картину, содержащую дифракционные пики $12,8 \pm 0,2$, $20,4 \pm 0,2$,

и $25,7 \pm 0,2$ градусов два тета.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает кристаллический (-) 4-(5-(2-(дифторметил)-3-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, имеющий рентгеновскую порошковую дифракционную картину, содержащую дифракционные пики $12,8 \pm 0,2$, $17,9 \pm 0,2$, $20,4 \pm 0,2$, $22,9 \pm 0,2$, $23,1 \pm 0,2$, и $25,7 \pm 0,2$ градусов два тета.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает кристаллический (-) 4-(5-(2-(дифторметил)-3-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, имеющий рентгеновскую порошковую дифракционную картину, содержащую дифракционные пики $8,9 \pm 0,2$, $12,0 \pm 0,2$, $12,3 \pm 0,2$, $12,8 \pm 0,2$, $17,8 \pm 0,2$, $20,4 \pm 0,2$, $22,9 \pm 0,2$, $23,1 \pm 0,2$, и $25,7 \pm 0,2$ градусов два тета.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает кристаллический (-) 4-(5-(2-(дифторметил)-3-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, имеющий рентгеновскую порошковую дифракционную картину, содержащую дифракционные пики $8,9 \pm 0,2$, $12,0 \pm 0,2$, $12,3 \pm 0,2$, $12,8 \pm 0,2$, $13,9 \pm 0,2$, $14,2 \pm 0,2$, $17,6 \pm 0,2$, $17,8 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$, $19,4 \pm 0,2$, $19,6 \pm 0,2$, и $20,4 \pm 0,2$ градусов два тета.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает кристаллический (-) 4-(5-(2-(дифторметил)-3-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, имеющий рентгеновскую порошковую дифракционную картину, содержащую дифракционные пики $8,9 \pm 0,2$, $12,0 \pm 0,2$, $12,3 \pm 0,2$, $12,8 \pm 0,2$, $13,9 \pm 0,2$, $14,2 \pm 0,2$, $17,6 \pm 0,2$, $17,8 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$, $19,4 \pm 0,2$, $19,6 \pm 0,2$, $20,4 \pm 0,2$, $21,4 \pm 0,2$, $22,0 \pm 0,2$, $22,3 \pm 0,2$, $22,9 \pm 0,2$, $23,1 \pm 0,2$, и $25,7 \pm 0,2$ градусов два тета.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает кристаллический (-) 4-(5-(2-(дифторметил)-3-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, имеющий рентгеновскую порошковую дифракционную картину, содержащую от 3 до 10 дифракционных пиков, приведенных в табл. 10.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает кристаллический (-) 4-(5-(2-(дифторметил)-3-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, имеющий рентгеновскую порошковую дифракционную картину, содержащую дифракционные пики, приведенные в табл. 10.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает кристаллический (-) 4-(5-(2-(дифторметил)-3-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, имеющий рентгеновскую порошковую дифракционную картину, как изображено на фиг. 8.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую кристаллический (-) 4-(5-(2-(дифторметил)-3-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, разбавитель, или носитель.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения воспалительного заболевания у человека, включающий введение человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества кристаллического (-) 4-(5-(2-(дифторметил)-3-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения атопического дерматита, дерматита рук, контактного дерматита, аллергического контактного дерматита, раздражающего контактного дерматита, нейродерматита, периорального дерматита, застойного дерматита, дисгидротической экземы, ксеротического дерматита, ноиммулярного дерматита, себорейного дерматита, дерматита век, пеленочного дерматита, дерматомиозита, красного плоского лишая, склероатрофического лишая, гнездовой алопеции, витилиго, розацеи, буллезного эпидермоза, фолликулярного кератоза, себорейной экземы, пузырчатки, вульвовагинита, акне, хронической спонтанной крапивницы, хронической идиопатической крапивницы, хронической физической крапивницы, заболевания Фогта-Коянаги-Харада, невуса/невоидной опухоли Саттона, послевоспалительной гипопигментации, сенильной лейкодермии, лейкодермии индуцированной химическим веществом/лекарственным средством, кожной красной волчанки, дискоидной волчанки, ладонно-подошвенного пустулезного псориаза, ногтевого псориаза, псориаза сгибательных поверхностей, каплевидного псориаза, псориатического артрита, эритродермического псориаза, или инверсного псориаза у человека, включающий введение человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества кристаллического (-) 4-(5-(2-(дифторметил)-3-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения атопического дерматита, дерматита рук, контактного дерматита, аллергического контактного дерматита, раздражающего контактного дерматита, нейродерматита, периорального дерматита, застойного дерматита, дисгидротической экземы, ксеротического дерматита, ноиммулярного дерматита, себорейного дерматита, дерматита век, пеленочного дерматита, дерматомиозита, красного плоского лишая, склероатрофического лишая, гнездовой алопеции, витилиго, розацеи, буллезного эпидермоза, фолликулярного кератоза, себорейной экземы, пузырчатки, вульвовагинита, акне, хронической спон-

танной крапивницы, хронической идиопатической крапивницы, хронической физической крапивницы, заболевания Фогта-Коянаги-Харада, невуса/невоидной опухоли Саттона, постлевопалительной гипопигментации, сенильной лейкодермии, лейкодермии индуцированной химическим веществом/лекарственным средством, кожной красной волчанки, дискоидной волчанки, ладонно-подошвенного пустулеза, пемфигоида, синдрома Свита, гнойничкового гидраденита, псориаза, бляшечного псориаза, пустулезного псориаза, ногтевого псориаза, псориаза сгибательных поверхностей, каплевидного псориаза, псориазического артрита, эритродермического псориаза, или инверсного псориаза у человека, включающий местное введение человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества кристаллического (-) 4-(5-(2-(дифторметил)-3-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола в виде трансдермального пластыря, мази, лосьона, крема, или геля.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения артрита, астмы, фиброза, волчанки, аллергии, фибромиалгии, заживления ран, или воспаления в результате хирургических осложнений у человека, включающий введение человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества кристаллического (-) 4-(5-(2-(дифторметил)-3-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения артрита, астмы, фиброза, волчанки, аллергии, фибромиалгии, заживления ран, или воспаления в результате хирургических осложнений у человека, включающий местное введение человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества кристаллического (-) 4-(5-(2-(дифторметил)-3-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола в виде трансдермального пластыря, мази, лосьона, крема, или геля.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения воспалительного заболевания кишечника, язвенного колита или болезни Крона у человека, включающий введение человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества кристаллического (-) 4-(5-(2-(дифторметил)-3-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает применение кристаллического (-) 4-(5-(2-(дифторметил)-3-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола в производстве лекарственного средства для лечения воспалительного заболевания у человека.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает применение кристаллического (-) 4-(5-(2-(дифторметил)-3-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола в производстве лекарственного средства для лечения атопического дерматита, дерматита рук, контактного дерматита, аллергического контактного дерматита, раздражающего контактного дерматита, нейродерматита, периорального дерматита, застойного дерматита, дисгидротической экземы, ксеротического дерматита, ноиммулярного дерматита, себорейного дерматита, дерматита век, пеленочного дерматита, дерматомиозита, красного плоского лишая, склероатрофического лишая, гнездовой алопеции, витилиго, розацеи, буллезного эпидермоза, фолликулярного кератоза, себорейной экземы, пузырчатки, вульвовагинита, акне, хронической спонтанной крапивницы, хронической идиопатической крапивницы, хронической физической крапивницы, заболевания Фогта-Коянаги-Харада, невуса/невоидной опухоли Саттона, постлевопалительной гипопигментации, сенильной лейкодермии, лейкодермии индуцированной химическим веществом/лекарственным средством, кожной красной волчанки, дискоидной волчанки, ладонно-подошвенного пустулеза, пемфигоида, синдрома Свита, гнойничкового гидраденита, псориаза, бляшечного псориаза, пустулезного псориаза, ногтевого псориаза, псориаза сгибательных поверхностей, каплевидного псориаза, псориазического артрита, эритродермического псориаза, или инверсного псориаза у человека.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает применение кристаллического (-) 4-(5-(2-(дифторметил)-3-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола в производстве лекарственного средства для лечения артрита, астмы, фиброза, волчанки, аллергии, фибромиалгии, заживления ран, или воспаления в результате хирургических осложнений у человека.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает применение кристаллического (-) 4-(5-(2-(дифторметил)-3-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола в производстве лекарственного средства для лечения воспалительного заболевания кишечника, язвенного колита, или болезни Крона у человека.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает кристаллический (R) 4-(5-(3-этокси-4-метоксифенил)-6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает кристаллический (R) 4-(5-(3-этокси-4-метоксифенил)-6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, имеющий рентгеновскую порошковую дифракционную картину, содержащую дифракционные пики $21,1 \pm 0,2$, $22,7 \pm 0,2$, и $23,8 \pm 0,2$ градусов два тета.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает кристаллический (R) 4-(5-(3-этокси-4-метоксифенил)-6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, имеющий рентгенов-

скую порошковую дифракционную картину, содержащую дифракционные пики $10,9\pm 0,2$, $11,3\pm 0,2$, $19,3\pm 0,2$, $21,1\pm 0,2$, $22,7\pm 0,2$, $23,8\pm 0,2$, и $30,4\pm 0,2$ градусов два тета.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает кристаллический (R) 4-(5-(3-этоксифенил)-6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, имеющий рентгеновскую порошковую дифракционную картину, содержащую дифракционные пики $10,9\pm 0,2$, $11,3\pm 0,2$, $17,0\pm 0,2$, $17,3\pm 0,2$, $19,3\pm 0,2$, $21,1\pm 0,2$, $22,7\pm 0,2$, $23,8\pm 0,2$, и $30,4\pm 0,2$ градусов два тета.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает кристаллический (R) 4-(5-(3-этоксифенил)-6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, имеющий рентгеновскую порошковую дифракционную картину, содержащую дифракционные пики $10,9\pm 0,2$, $11,3\pm 0,2$, $17,0\pm 0,2$, $17,3\pm 0,2$, $19,0\pm 0,2$, $19,3\pm 0,2$, $21,1\pm 0,2$, $22,7\pm 0,2$, $23,8\pm 0,2$, $25,4\pm 0,2$, $26,5\pm 0,2$, и $30,4\pm 0,2$ градусов два тета.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает кристаллический (R) 4-(5-(3-этоксифенил)-6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, имеющий рентгеновскую порошковую дифракционную картину, содержащую от 3 до 10 дифракционных пиков, приведенных в табл. 11.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает кристаллический (R) 4-(5-(3-этоксифенил)-6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, имеющий рентгеновскую порошковую дифракционную картину, содержащую дифракционные пики, приведенные в табл. 11.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает кристаллический (R) 4-(5-(3-этоксифенил)-6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, имеющий рентгеновскую порошковую дифракционную картину, как изображено на фиг. 9.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую кристаллический (R) 4-(5-(3-этоксифенил)-6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, разбавитель, или носитель.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения воспалительного заболевания у человека, включающий введение человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества кристаллического (R) 4-(5-(3-этоксифенил)-6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения атопического дерматита, дерматита рук, контактного дерматита, аллергического контактного дерматита, раздражающего контактного дерматита, нейродерматита, периорального дерматита, застойного дерматита, дисгидротической экземы, ксеротического дерматита, ноиммулярного дерматита, себорейного дерматита, дерматита век, пеленочного дерматита, дерматомиозита, красного плоского лишая, склероатрофического лишая, гнездовой алопеции, витилиго, розацеи, буллезного эпидермоза, фолликулярного кератоза, себорейной экземы, пузырчатки, вульвовагинита, акне, хронической спонтанной крапивницы, хронической идиопатической крапивницы, хронической физической крапивницы, заболевания Фогта-Коянаги-Харада, невуса/невоидной опухоли Саттона, послевоспалительной гипопигментации, сенильной лейкодермии, лейкодермии индуцированной химическим веществом/лекарственным средством, кожной красной волчанки, дискоидной волчанки, ладонно-подошвенного пустулеза, пемфигоида, синдрома Свита, гнойничкового гидраденита, псориаза, бляшечного псориаза, пустулезного псориаза, ногтевого псориаза, псориаза сгибательных поверхностей, каплевидного псориаза, псориазического артрита, эритродермического псориаза, или инверсного псориаза у человека, включающий введение человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества кристаллического (R) 4-(5-(3-этоксифенил)-6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения атопического дерматита, дерматита рук, контактного дерматита, аллергического контактного дерматита, раздражающего контактного дерматита, нейродерматита, периорального дерматита, застойного дерматита, дисгидротической экземы, ксеротического дерматита, ноиммулярного дерматита, себорейного дерматита, дерматита век, пеленочного дерматита, дерматомиозита, красного плоского лишая, склероатрофического лишая, гнездовой алопеции, витилиго, розацеи, буллезного эпидермоза, фолликулярного кератоза, себорейной экземы, пузырчатки, вульвовагинита, акне, хронической спонтанной крапивницы, хронической идиопатической крапивницы, хронической физической крапивницы, заболевания Фогта-Коянаги-Харада, невуса/невоидной опухоли Саттона, послевоспалительной гипопигментации, сенильной лейкодермии, лейкодермии индуцированной химическим веществом/лекарственным средством, кожной красной волчанки, дискоидной волчанки, ладонно-подошвенного пустулеза, пемфигоида, синдрома Свита, гнойничкового гидраденита, псориаза, бляшечного псориаза, пустулезного псориаза, ногтевого псориаза, псориаза сгибательных поверхностей, каплевидного псориаза, псориазического артрита, эритродермического псориаза, или инверсного псориаза у человека, включающий местное введение человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества кристаллического (R) 4-(5-(3-этоксифенил)-6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола в виде тран-

сдермального пластыря, мази, лосьона, крема, или геля.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения артрита, астмы, фиброза, волчанки, аллергии, фибромиалгии, заживления ран, или воспаления в результате хирургических осложнений у человека, включающий введение человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества кристаллического (R) 4-(5-(3-этокси-4-метоксифенил)-6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения артрита, астмы, фиброза, волчанки, аллергии, фибромиалгии, заживления ран, или воспаления в результате хирургических осложнений у человека, включающий местное введение человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества кристаллического (R) 4-(5-(3-этокси-4-метоксифенил)-6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола в виде трансдермального пластыря, мази, лосьона, крема, или геля.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения воспалительного заболевания кишечника, язвенного колита или болезни Крона у человека, включающий введение человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества кристаллического (R) 4-(5-(3-этокси-4-метоксифенил)-6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает применение кристаллического (R) 4-(5-(3-этокси-4-метоксифенил)-6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола в производстве лекарственного средства для лечения воспалительного заболевания у человека.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает применение кристаллического (R) 4-(5-(3-этокси-4-метоксифенил)-6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола в производстве лекарственного средства для лечения атопического дерматита, дерматита рук, контактного дерматита, аллергического контактного дерматита, раздражающего контактного дерматита, нейродерматита, периорального дерматита, застойного дерматита, дисгидротической экземы, ксеротического дерматита, ноиммулярного дерматита, себорейного дерматита, дерматита век, пеленочного дерматита, дерматомиозита, красного плоского лишая, склероатрофического лишая, гнездовой алопеции, витилиго, розацеа, буллезного эпидермоза, фолликулярного кератоза, себорейной экземы, пузырчатки, вульвовагинита, акне, хронической спонтанной крапивницы, хронической идиопатической крапивницы, хронической физической крапивницы, заболевания Фогта-Коянаги-Харада, невуса/невоидной опухоли Саттона, послеоперационной гипопигментации, сенильной лейкодермии, лейкодермии индуцированной химическим веществом/лекарственным средством, кожной красной волчанки, дискоидной волчанки, ладонно-подошвенного пустулеза, пемфигоида, синдрома Свита, гнойничкового гидраденита, псориаза, бляшечного псориаза, пустулезного псориаза, ногтевого псориаза, псориаза сгибательных поверхностей, каплевидного псориаза, псориазического артрита, эритродермического псориаза, или инверсного псориаза у человека.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает применение кристаллического (R) 4-(5-(3-этокси-4-метоксифенил)-6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола в производстве лекарственного средства для лечения артрита, астмы, фиброза, волчанки, аллергии, фибромиалгии, заживления ран, или воспаления в результате хирургических осложнений у человека.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает применение кристаллического (R) 4-(5-(3-этокси-4-метоксифенил)-6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола в производстве лекарственного средства для лечения воспалительного заболевания кишечника, язвенного колита, или болезни Крона у человека.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает фармацевтические комбинации для местного применения, содержащие соединение формулы (I), формулы (IA), формулы (IB) или формулы (IC), или их фармацевтически приемлемую соль, в комбинации с другим фармацевтическим агентом для лечения заболеваний, состояний и/или расстройств, описанных в данном документе. Приемлемые фармацевтические агенты, которые могут использоваться в комбинации с соединениями по представленному изобретению для местного применения включают, но не ограничиваются этим: второе соединение формулы (I), формулы (IA), формулы (IB) или формулы (IC); ингибитор изофермента PDE4, включающий, но не ограничивающийся этим, крисаборол, ампремиласт, рофлумиласт, ролипрам и пикламиласт; кортикостероид, включающий, но не ограничивающийся этим, флуоцинонид, дезоксиметазон, мометазон, триамцинолон, бетаметазон, алклометазон, дезонид, гидрокортизон и мапракорат; ингибитор кальцинейрина, включающий, но не ограничивающийся этим, такролимус, пимекролимус и циклоспорин; ингибитор JAK включающий, но не ограничивающийся этим, тофацитиниб, ATI-502, SNA-152, SHR-0302, JTE052, BMS-986165, филготиниб, барицитиниб, упадацитиниб, руksолитиниб, пефицитиниб, PF-04965842, PF-06651600, PF-06700841, и PF06826647; агонист рецептора ароматических углеводородов, включающий, но не ограничивающийся этим, тапинароф; ингибитор IRAK4, включающий, но не ограничивающийся этим, PF-06650833; нестероидные противовоспалительные средства, включающие, но не ограничивающиеся этим, WBI-1001 и MRX-6; аналог витамина D, такой как кальцитриол; производные ретиноевой кислоты, которые включают, но не ограничиваются этим, алитретиноин;

селективный агонист печеночного рецептора X (LXR), включающий, но не ограничивающийся этим, VTP-38543; антагонисты рецептора H4, включающий, но не ограничивающийся этим, ZPL-389; антагонисты рецептора NK1, которые включают, но не ограничиваются этим, апрепитант и традипитант; антагонисты рецептора CRTH2, которые включают, но не ограничиваются этим, февипипрант и OC-459; ингибиторы химазы, включающие, но не ограничивающиеся этим, SUN 13834; ингибиторы GATA-3, включающие, но не ограничивающиеся этим, SB-011 и GR-MD-02; и обратные агонисты RORC2, включающие, но не ограничивающиеся этим, VTP-43742, ARN6039, TAK-828 и JTE-451; иммуномодуляторы, такие как PF-06763809, и ингибиторы SYK, BTK, и ITK, включающие, но не ограничивающиеся этим, R-348, цердулатиниб, ибрутиниб, энтосплетиниб, тирабрутиниб, и JTE-051.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает фармацевтические комбинации для перорального введения включающие соединение формулы (I), формулы (IA), формулы (IB) или формулы (IC), или его фармацевтически приемлемую соль, в комбинации с другим фармацевтическим агентом для лечения заболеваний, состояний и/или расстройств, описанных в данном документе. Приемлемые фармацевтические агенты, которые могут использоваться в комбинации с соединениями по представленному изобретению для перорального введения включают, но не ограничиваются этим: пероральные производные ретиноевой кислоты, включающие, но не ограничивающиеся этим, алитретиноин; пероральные селективные агонисты печеночного рецептора X (LXR), включающие, но не ограничивающиеся этим, VTP-38543; пероральные антагонисты рецептора H4, включающие, но не ограничивающиеся этим, ZPL-389; пероральные антагонисты рецептора NK1, включающие, но не ограничивающиеся этим, апрепитант и традипитант; пероральные антагонисты рецептора CRTH2, включающие, но не ограничивающиеся этим, февипипрант и OC-459; пероральные ингибиторы химазы, включающие, но не ограничивающиеся этим, SUN 13834; пероральные ингибиторы GATA-3, включающие, но не ограничивающиеся этим, SB-011; пероральные инверсные агонисты ROR, включающие, но не ограничивающиеся этим, VTP-43742, ARN6039, TAK-828 и JTE-451; пероральные ингибиторы JAK, включающие, но не ограничивающиеся этим, барицитиниб, цердулатиниб, децнотиниб, дельгоцитиниб, федратиниб, филготиниб, гандотиниб, илгинатиниб, итацитиниб, лестауртиниб, момелотиниб, оклацитиниб, пакритиниб, пефицитиниб, руksолитиниб, тофацитиниб, упадацитиниб, ASN-002, AT9283, ATI-501, ATI-502, AZD1480, AZD4205, BMS-911543, BMS-986165, INCB-52793, INCB-54707, PF-04965842, PF-06263276, PF-06651600, PF-06700841, PF-06826647, SHR-0302, SNA-125, или TD-1473; иммуномодуляторы и ингибиторы SYK, BTK, и ITK, включающие, но не ограничивающиеся этим, фостаматиниб, ибрутиниб, мастиниб, мивавотиниб, энтосплетиниб, спербрутиниб, тирабрутиниб, фенебрутиниб, TOP-1288, R-348, цердулатиниб, SKI-O-703, TAS-05567, CG-806, R-343, CG-103065, PRT-2607, GSK-143, VRT-750018, UR-67767, PRN-1008, BMS-935177, PRN-473, ABBV-105, AS-550, M-7583, WXFL-10230486, LOU-064, AEG-42766, HCl-1401, KBP-7536, ARQ-531, GNE-4997, и GNE-9822; и пероральные IRAK4 ингибиторы включающие, но не ограничивающиеся этим, PF-06650833 и BAY-1830839.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает фармацевтические комбинации для инъекционного введения, включающие соединение формулы (I), формулы (IA), формулы (IB) или формулы (IC), или их фармацевтически приемлемую соль, в комбинации с другим фармацевтическим агентом для лечения заболеваний, состояний и/или расстройств, описанных в данном документе. Приемлемые фармацевтические агенты, которые могут использоваться в комбинации с соединениями по представленному изобретению для инъекционного введения включают, но не ограничиваются этим: ингибиторы TNF- α включающие, но не ограничивающиеся этим, инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, цертолизумабу пегол; инъекционные средства лечения анти-IL4, IL-12, IL-17, IL-22, IL-23, IL-31, IL-33, IgE, такие как дупилумаб, лебрикизумаб, немолизумаб, тралокинумаб, этанерцепт, адалимумаб, инфликсимаб, устекинумаб, секукинумаб, омаzumимаб и CIM-331.

Комбинированная терапия включает введение двух или более терапевтических агентов одновременно или последовательно. Агенты могут вводиться в любом порядке. Альтернативно, несколько терапевтических агентов могут комбинироваться в одной композиции, которая может вводиться пациенту. Например, одна фармацевтическая композиция может содержать соединение или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сложный эфир или пролекарства в соответствии с формулой (I) (IA), (IB) и (IC), другой терапевтический агент или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сложный эфир или пролекарства, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент или носитель.

При использовании в вышеуказанных или других видах лечения терапевтически эффективное количество одного из соединений по представленному изобретению может применяться в чистом виде или, когда такие формы существуют, в виде фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, амида, или пролекарств. Альтернативно, соединение может вводиться в качестве фармацевтической композиции, содержащей соединение, представляющим интерес, в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями. Фраза "терапевтически эффективное количество" соединения по представленному изобретению означает достаточное количество соединения для лечения заболеваний, состояний или расстройств, указанных в данном документе, при разумном соотношении польза/риск, которое применяется к любому медицинскому лечению. Конкретный терапевтически эффективный уровень дозы для любого конкретного пациента будет зависеть от различных факторов, включая заболева-

ние, которое лечится, и тяжесть заболевания; активность конкретного соединения, которое используется; конкретную композицию, которая используется; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и диета пациента; время введения, путь введения и скорость выведения конкретного соединения, которое используется; продолжительность лечения; лекарственные средства, которые используются, в комбинации или являются совместимыми с конкретным соединением, которое используется; и подобные факторы, хорошо известные в медицинской области.

Фармацевтические композиции или препараты.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает фармацевтические композиции, или препараты, содержащие терапевтически эффективное количество соединения по представленному изобретению, и фармацевтически приемлемый эксципиент, разбавитель или носитель. Фармацевтические композиции, или препараты, по данному изобретению могут вводиться людям и другим млекопитающим местно, перорально, парентерально, интрацестернально, интравагинально, интраперитонеально, буккально, в качестве перорального спрея, в качестве назального спрея, ректально в виде суппозитория или в форме липосомы.

Типичная фармацевтическая композиция или препарат получают путем смешивания соединения по представленному изобретению и носителя, разбавителя или эксципиента. Приемлемые носители, разбавители и эксципиенты включают материалы, такие как углеводы, воски, водорастворимые и/или водонабухающие полимеры, гидрофильные или гидрофобные материалы, желатин, масла, растворители, воду и тому подобное. Конкретный носитель, разбавитель или эксципиент, который используется, будет зависеть от средств и целей, для которых применяется соединение по представленному изобретению. Приемлемые водные растворители включают воду, этанол, пропиленгликоль, полиэтиленгликоли (например, ПЕГ400, ПЕГ300) и тому подобное и их смеси. Препараты могут также включать один или несколько буферов, стабилизирующих агентов, поверхностно-активных веществ, увлажняющих агентов, смазывающих агентов, эмульгаторов, суспендирующих агентов, консервантов, антиоксидантов, матирующих агентов, скользящих веществ, технологических вспомогательных веществ, красителей, подсластителей, отдушек, ароматизирующих агентов и других известных добавок для обеспечения приемлемого внешнего вида лекарственного средства (т.е. соединения по представленному изобретению или его фармацевтические композиции) или помощи в производстве фармацевтического продукта (т.е. для применения в производстве лекарственного средства).

Препараты могут быть получены с применением обычных процедур растворения и смешивания. Например, основное лекарственное вещество (т.е. соединение по представленному изобретению или стабилизированная форма соединения (например, комплекс с производной циклодекстрина или другим известным комплексообразующим агентом) растворяется в соответствующем растворителе в присутствии одного или нескольких эксципиентов, описанных выше. Скорость растворения плохо растворимых в воде соединений может быть повышена за счет применения высушенной распылением дисперсии, такой как дисперсия, описанная в Takeuchi, H., et al., in "Enhancement of the dissolution rate of a poorly water-soluble drug (tolbutamid) by a spray-drying solvent deposition method and disintegrants" J. Pharm. Pharmacol., 39, 769-773 (1987); и EP0901786 B1 (US 2002/009494), которые включены в данный документ в виде ссылки. Соединение по представленному изобретению, как правило, формулируется в фармацевтические лекарственные формы, для обеспечения легко контролируемого дозирования лекарственного средства и предоставления пациенту эстетического и удобного в использовании продукта.

Фармацевтическая композиция, или препарат, для применения может быть упакована разными способами в зависимости от способа, который используется для введения лекарственного средства. Как правило, изделие для распространения включает контейнер, в котором сохраняется фармацевтический препарат в соответствующей форме. Приемлемые контейнеры включают материалы, такие как бутылки (пластиковые и стеклянные), пакетики, ампулы, полиэтиленовые пакеты, металлические баллоны, и подобные. Контейнер может также включать защищенный от фальсификации комплект для предотвращения неосторожного доступа к содержимому упаковки. Кроме того, на контейнере располагается этикетка, которая описывает содержание контейнера. Этикетка может также содержать соответствующие предупреждения.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель" касается среды-носителя, обеспечивающей надлежащую доставку эффективного количества активного агента, как определяется в данном документе, не влияя на эффективность биологической активности активного агента, и является достаточно нетоксичным для хозяина или пациента. Иллюстративные носители включают воду, масла, как растительные, так и минеральные, основания для крема, основания для лосьона, основания для мазей и подобные. Данные основания включают суспендирующие агенты, загустители, усилители проникновения и тому подобное. Дополнительная информация, касающаяся носителей может быть найдена в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2005), который включен в данный документ в виде ссылки. Дополнительные примеры материалов, которые могут служить фармацевтически приемлемыми носителями, представляют собой сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлозу и ее производные, такие как натрия карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и целюллозы ацетат; порошкообразный трагакант; солод; жела-

тин; тальк; эксципиенты, такие как масло-какао и воски для суппозиторий; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; гликоли; такой как пропиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этилаурат; агар; буферные агенты, такие как магния гидроксид и алюминия гидроксид; альгиновую кислоту; непиригенную воду; изотонический солевой раствор; раствор Рингера; этиловый спирт и фосфатные буферные растворы, а также другие нетоксические совместимые смазочные вещества, такие как натрия лаурилсульфат и магния стеарат, а также окрашивающие агенты, высвобождающие агенты, агенты покрытия, подсластители, ароматизирующие и одорирующие агенты, консерванты и антиоксиданты могут также присутствовать в композиции, согласно решению формулятора.

Термин "фармацевтически приемлемый местный носитель" касается фармацевтически приемлемых носителей, как описывается в данном документе выше, приемлемых для местного применения. Неактивный носитель для жидкости или крема, способный суспендировать или растворять активный(е) агент(ы), и имеющий способности быть нетоксичным и не вызывающим воспаление при нанесении на кожу, ногти, волосы, когти или копыта, является примером фармацевтически приемлемого местного носителя. Данный термин специально предназначен для охватывания материалов-носителей, разрешенных для применения также в косметике для местного применения.

Термин "местное введение" касается нанесения фармацевтического агента на внешнюю поверхность кожи ногтей, волос, когтей или копыт, таким образом, что агент пересекает внешнюю поверхность кожи, ногтей, волос, когтя или копыта и попадает в ткани, которые лежат ниже. Местное введение включает нанесение композиции на неповрежденную кожу, ногти, волосы, коготь или копыто, или на сломанную, поврежденную или открытую рану кожи, ногтя, волос, когтя или копыта. Местное введение фармацевтического агента может в результате привести к ограниченному распределению агента по коже и окружающих тканях или, когда агент удаляется из зоны обработки кровотоком, может в результате привести к системному распределению агента.

Дозированные формы для местного или трансдермального введения соединения по представленному изобретению включают мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, ингаляторы или пластыри. Активный компонент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми необходимыми консервантами или буферами, если это будет необходимо. Соединения, которые являются летучими, могут требовать смешивания со специальными формулирующими агентами или со специальными упаковочными материалами для обеспечения надлежащей доставки дозы. Кроме того, соединения по представленному изобретению, которые имеют плохую проникаемость в кожу человека, могут требовать одного или нескольких усилителей проникаемости, тогда как соединения, которые быстро всасываются через кожу, могут требовать формулирования с агентами или барьерами замедляющими всасывание.

Мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки и растворы для местного применения могут содержать, кроме активного соединения по представленному изобретению, фармацевтически приемлемые эксципиенты, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремневая кислота, тальк, оксид цинка, консерванты, антиоксиданты, ароматизаторы, эмульгаторы, красители, инертные наполнители, агенты против раздражения, клеевые вещества, ароматические вещества, замутнители агенты, антиоксиданты, гелеобразующие агенты, стабилизаторы, поверхностно-активные вещества, смягчающие вещества, окрашивающие агенты, консерванты, буферные агенты, усилители проникновения, или их смеси. Эксципиенты для внешнего применения не должны влиять на эффективность биологической активности активного агента и не должны быть вредными для эпителиальных клеток или их функций.

Термин "усилитель способности к проникаемости" или "усилитель проникновения" относится к увеличению проникаемости кожи, ногтей, волос, когтей или копыт к лекарственному средству с целью увеличения скорости проникновения лекарственного средства через кожу, ногти, волосы, коготь или копыто. Усиленное проникновение, осуществленное за счет применения таких усилителей, может наблюдаться, например, путем измерения скорости диффузии лекарственного средства через кожу, ногти, волосы, коготь или копыто животных или человека с использованием диффузионного клеточного аппарата. Диффузионная клетка описана в Merritt et al. Diffusion Apparatus for Skin Penetration, J of Controlled Release, 1 (1984) pp. 161-162. Термин "усилитель пропитывания" или "усилитель проникновения" подразумевает агент или смесь агентов, которые самостоятельно или в комбинации действуют для увеличения проникаемости кожи, ногтей, волос или копыт для лекарственного средства.

Термин "трансдермальная доставка" относится к диффузии агента через барьер кожи, ногтей, волос, когтей или копыт в результате местного введения или другого применения композиции. Роговой слой выступает барьером, и только несколько фармацевтических средств способны проникать через неповрежденную кожу. Наоборот, эпидермис и дерма способны к проникаемости для многих растворимых, и, таким образом, всасывание лекарственных средств происходит легче через кожу, ногти, волосы, коготь или копыто, которые стираются или другим образом лишаются рогового слоя с обнажением эпидермиса. Трансдермальная доставка включает инъекцию или другую доставку через любой участок кожи, ногтей, волос, когтя или копыта, или слизистую оболочку и всасывание или проникновение через остальную

часть. Всасывание через неповрежденную кожу, ноготь, волосы, коготь или копыто может быть усилено за счет размещения активного агента в соответствующем фармацевтически приемлемом носителе перед нанесением на кожу, ногти, волосы, коготь или копыто.

Пассивное местное введение может состоять из нанесения активного агента непосредственно на место лечения в комбинации со смягчающими средствами или усилителями проникновения. Как используется в данном документе, трансдермальная доставка предназначена включать доставку путем проникновения через или сквозь покровную поверхность, т.е. кожу, ногти, волосы, коготь или копыто.

Порошки и спреи могут содержать, в дополнение к соединениям по данному изобретению, лактозу, тальк, кремниевую кислоту, гидроксид алюминия, силикаты кальция и полиамидный порошок, или смеси данных веществ. Спреи могут дополнительно содержать обычные пропелленты, такие как хлорфтороуглеводороды.

Твердые дозированные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, драже, порошки, и гранулы. В таких твердых дозированных формах, активное соединение смешивают по меньшей мере с одним инертным фармацевтически приемлемым носителем, таким как натрия цитрат или кальция фосфат и/или а) наполнители или носители, такие как крахмал, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и салициловая кислота; б) вяжущие вещества, такие как карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и аравийская камедь; в) увлажнители, такие как глицерин; г) дезинтегрирующие агенты, такие как агар-агар, кальция карбонат, картофельный крахмал или крахмал тапиоки, альгиновая кислота, определенные силикаты и натрия карбонат; е) агенты, замедляющие раствор, такие как парафин; ф) ускорители абсорбции, такие как соединения четвертичного аммония; г) смачивающие агенты, такие как цетиловый спирт и моностеарат глицерина; д) абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина; и е) смазочные материалы, такие как тальк, кальция стеарат, магния стеарат, твердые полиэтиленгликоли, натрия лаурилсульфат, и их смеси. В случае капсул, таблеток и драже, дозированная форма может также содержать буферные агенты.

Твердые композиции подобного типа могут также использоваться в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием лактозы или молочного сахара, а также высокомолекулярных полиэтиленгликолей и тому подобное.

Твердые дозированные формы таблеток, драже, капсул, пилл и гранул могут быть получены с покрытием и оболочками, такими как кишечнорастворимые и другие покрытия, хорошо известные в области фармацевтического формулирования. Они могут необязательно содержать замедлительные агенты и могут также представлять собой композиции, которые высвобождают активный(е) ингредиент(ы) только, или преимущественно, в определенной части кишечного тракта замедленным образом. Примеры композиций для введения, которые могут использоваться, включают полимерные вещества и воски.

Жидкие дозированные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к активным соединениям жидкие дозированные формы могут содержать инертные разбавители, которые, как правило, используются в данной области, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, зародышевое, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана и их смеси.

Кроме инертных разбавителей, пероральные композиции могут также включать адъюванты, такие как увлажняющие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подсластители, ароматизирующие и одоризирующие агенты.

Термин "парентерально", как используется в данном документе, касается способов введения, включающих внутривенное, внутримышечное, внутривнутрибрюшинное, интрастернальное, подкожное, внутрисуставное введение и инфузию. Фармацевтические композиции по данному изобретению для парентерального инъекционного введения содержат фармацевтически приемлемые стерильные водные или неводные растворы, дисперсии, суспензии или эмульсии и стерильные порошки для восстановления в стерильные инъекционные растворы или дисперсии. Примеры приемлемых водных и неводных носителей, разбавителей, растворителей или наполнителей включают воду, этанол, полиолы (пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, глицерин и подобные), их приемлемые смеси, растительные масла (например, оливковое масло) и инъекционные органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Надлежащая текучесть может поддерживаться, например, за счет применения покрытия, такого как лецитин, за счет поддержания необходимого размера частиц в случае дисперсий, и за счет применения поверхностно-активных веществ.

Инъекционные депо-формы изготавливаются путем формирования микрокапсулированных матриц лекарственного средства в способных к биологическому разложению полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения лекарственного средства к полимеру и природы конкретного используемого полимера, скорость высвобождения лекарственного средства может регулироваться. Примеры других, способных к биологическому разложению полимеров включают поли(орто-сложные

эфир) и поли(ангидриды). Депо-инъекционные препараты также готовят путем введения лекарственного средства в липосомы или микроэмульсии, которые совместимы с тканями организма.

Инъекционные препараты могут быть стерилизованные, например путем фильтрования через бактериосохраняющий фильтр или путем включения стерилизующих агентов в форме стерильных твердых композиций, которые могут быть растворены или диспергированы в стерильной воде или другой стерильной инъекционной среде непосредственно перед использованием.

Инъекционные препараты, например стерильные инъекционные водные или масляные суспензии, могут быть сформулированы с использованием приемлемых диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный инъекционный препарат может также представлять собой стерильный инъекционный раствор, суспензию или эмульсию в нетоксическом, парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, таком как раствор в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых носителей и растворителей, которые могут использоваться, есть вода, раствор Рингера, U.S.P. и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные фиксированные масла, как правило, используются в качестве растворителя или суспензионной среды. Для данной цели может использоваться любое мягкое фиксированное масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, используются для приготовления инъекций.

Фармацевтические композиции, или препараты, для ректального или вагинального введения, преимущественно представляют собой суппозитории, которые могут быть получены путем смешивания соединений по данному изобретению с приемлемыми нераздражающими носителями, такими как масло-какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозитория, которые являются твердыми при температуре окружающей среды, но жидкими при температуре тела, и поэтому, плавятся в прямой кишке или полости влагалища и высвобождают активное соединение.

Соединения по представленному изобретению могут также вводиться в форме липосом. Липосомы, как правило, получают из фосфолипидов или других липидных веществ и образуются из моно- или многослойных гидратированных жидких кристаллов, которые диспергированы в водной среде. Использоваться может любой нетоксический, физиологически приемлемый и способный к метаболизированию липид, способный образовывать липосомы. Представленные композиции в форме липосом могут содержать, в дополнение к соединениям по представленному изобретению, стабилизаторы, консерванты, и подобные. Преимущественные липиды представляют собой природные и синтетические фосфолипиды и фосфатидилхолины (лецитины), которые используются отдельно или вместе. Способы формирования липосом является известным в данной области техники. См., например, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, New York, N. Y., (1976), p 33 et seq.

Фармацевтические композиции, или препараты, по представленному изобретению могут также содержать адьюванты, такие как консерванты, увлажняющие агенты, эмульгирующие агенты и диспергирующие агенты. Предотвращение действия микроорганизмов может обеспечиваться различными антибактериальными и противогрибковыми агентами, например парабенами, хлорбутанолом, фенолом, сорбиновой кислотой и тому подобное. Также может быть желательным включить изотонические агенты, например сахара, натрия хлорид и тому подобное. Длительное всасывание инъекционной фармацевтической формы может быть осуществлено за счет применения агентов, которые задерживают всасывание, например алюминия моностеарата и желатина.

Фармацевтические композиции, или препараты, по изобретению представляют собой суспензии. Суспензии, в дополнение к активным соединениям, могут содержать суспендирующие агенты, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, сложные эфиры сорбита полиоксиэтилена и сорбитана, микрокристаллическую целлюлозу, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар, трагакант и их смеси.

Фармацевтические композиции также включают сольваты и гидраты соединений по представленному изобретению. Термин "сольват" касается молекулярного комплекса соединения, представленного формулами (I), (IA), (IB), и (IC), включая их фармацевтически приемлемые соли, с одной или несколькими молекулами растворителя. Такие молекулы растворителя представляют собой те, которые общепринято используются в фармацевтической области, которые, как известно, являются не вредными для реципиента, например, вода, этанол, этиленгликоль, (S)-пропиленгликоль, (R)-пропиленгликоль, и подобные. Термин "гидрат" касается комплекса, в котором молекулой растворителя является вода. Сольваты и/или гидраты, преимущественно, существуют в кристаллической форме. Другие растворители могут использоваться в качестве промежуточных сольватов в получении более желаемых сольватов. Промежуточные растворители включают, но не ограничиваются этим, метанол, метил-трет-бутиловый простой эфир, этилацетат, метилацетат, 1,4-бутин-диол и подобные.

Фактические уровни дозирования активных ингредиентов в фармацевтических композициях по данному изобретению могут варьироваться таким образом, чтобы получить количество активного(ых) соединения(ий), которое является эффективным для достижения желаемого терапевтического ответа для конкретного пациента, композиций и способа введения. Выбранный уровень дозирования будет зависеть от активности конкретного соединения, пути введения, тяжести состояния, которое лечится, и состояния и предшествующей истории болезни пациента, который лечится. Однако в пределах навыков специали-

ста в данной области начинать дозирование соединения на уровнях, ниже чем необходимые для достижения желаемого терапевтического эффекта и постепенно увеличивать дозирование до достижения желаемого эффекта.

Общая суточная доза соединений по данному изобретению, которые вводятся человеку или животным низшего уровня, может находиться в диапазоне от приблизительно 0,000001 до приблизительно 10 мг/кг/день. Для целей перорального введения более предпочтительные дозы могут быть в диапазоне от приблизительно 0,001 до приблизительно 1 мг/кг/день. Для местного применения более предпочтительные дозы могут быть в диапазоне от 0,00001 мг/кг/день до приблизительно 5 мг/кг/день. При желании эффективная суточная доза может быть разделенной на несколько доз для целей введения, например, от двух до четырех отдельных доз в день.

Определения.

Как используется на протяжении всего описания и формулы изобретения, которая прилагается, следующие термины имеют следующие значения:

Термин "(C₂-C₆)алкенил", как используется в данном документе, означает углеводород с линейной или разветвленной цепью, содержащий от 2 до 6 атомов углерода, и содержащий по меньшей мере одну углерод-углерод двойную связь. Иллюстративные примеры (C₂-C₆)алкенила включают, но не ограничиваются этим, этенил, 2-пропенил, 2-метил-2-пропенил, 3-бутенил, 4-пентенил, и 5-гексенил.

Термин "(C₂-C₆)алкенилокси", как используется в данном документе, означает (C₂-C₆)алкенильную группу, как определяется в данном документе, которая присоединяется к родительскому молекулярному фрагменту через атом кислорода.

Термин "(C₂-C₆)алкенилтио", как используется в данном документе, означает (C₂-C₆)алкенильную группу, как определяется в данном документе, которая присоединяется к родительскому молекулярному фрагменту через атом серы.

Термин "(C₁-C₆)алкокси", как используется в данном документе, означает (C₁-C₆)алкилгруппу, как определяется в данном документе, которая присоединяется к родительскому молекулярному фрагменту через атом кислорода. Иллюстративные примеры (C₁-C₆)алкокси включают, но не ограничиваются этим, метокси, этокси, пропокси, 2-пропокси, бутокси, трет-бутокси, пентилокси и гексилокси.

Термин "(C₁-C₆)алкокси-d₁₋₁₃", как используется в данном документе, означает (C₁-C₆)алкил-d₁₋₁₃, группу, как определяется в данном документе, которая присоединяется к родительскому молекулярному фрагменту через атом кислорода. Иллюстративные примеры (C₁-C₆)алкокси-d₁₋₁₃ включают, но не ограничиваются этим, метокси-d₃, этокал-d₅, пропокси-d₇, 2-пропокси-d₇, бутокси-d₉, трет-бутокси-d₉, пентилокси-d₁₁ и гексилокси-d₁₃.

Термин "(C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкокси", как используется в данном документе, означает (C₁-C₆)алкоксигруппу, как определяется в данном документе, которая присоединяется к родительскому молекулярному фрагменту через другую (C₁-C₆)алкоксигруппу, как определяется в данном документе. Иллюстративные примеры (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкокси включают, но не ограничиваются этим, трет-бутоксиметокси, 2-этоксизтокси, 2-метоксизтокси и метоксиметокси.

Термин "(C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкил", как используется в данном документе, означает (C₁-C₆)алкоксигруппу, как определяется в данном документе, которая присоединяется к родительскому молекулярному фрагменту через (C₁-C₆)алкильную группу, как определяется в данном документе. Иллюстративные примеры (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкила включают, но не ограничиваются этим, трет-бутоксиметил, 2-этоксизетил, 2-метоксизетил и метоксиметил.

Термин "(C₁-C₆)алкоксикарбонил", как используется в данном документе, означает (C₁-C₆)алкоксигруппу, как определяется в данном документе, которая присоединяется к родительскому молекулярному фрагменту через карбонильную группу, как определяется в данном документе. Иллюстративные примеры (C₁-C₆)алкоксикарбонила включают, но не ограничиваются этим, метоксикарбонил, этоксикарбонил и трет-бутоксикарбонил.

Термин "(C₁-C₃)алкил", как используется в данном документе, означает углеводород с линейной или разветвленной цепью, содержащий от 1 до 3 атомов углерода. Иллюстративные примеры (C₁-C₃)алкила включают метил, этил, н-пропил и изо-пропил.

Термин "(C₁-C₃)алкил-d₁₋₇", как используется в данном документе, означает углеводород с линейной или разветвленной цепью, содержащий от 1 до 3 атомов углерода, при этом от одного до семи атомов водорода замещены на дейтерий (²H или D). Иллюстративные примеры (C₁-C₃)алкил-d₁₋₇ включают метил-d₃, этил-d₅, этил-2,2,2-d₃, пропил-d₇ и 2-пропил-d₇.

Термин "(C₁-C₆)алкил", как используется в данном документе, означает углеводород с линейной или разветвленной цепью, содержащий от 1 до 6 атомов углерода. Иллюстративные примеры (C₁-C₆)алкила включают, но не ограничиваются этим, метил, этил, н-пропил, изо-пропил, н-бутил, втор-бутил, изо-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил и н-гексил.

Термин "(C₁-C₆)алкил-d₁₋₁₃", как используется в данном документе, означает углеводород с линейной или разветвленной цепью, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, при этом от одного до тринадцати атомов водорода замещены на дейтерий (²H или D). Иллюстративные примеры (C₁-C₆)алкил-d₁₋₁₃ включают, но не ограничиваются этим, метил-d₃, этил-d₅, этил-2,2,2-d₃, пропил-d₇, 2-пропил-d₇, бутил-d₉, трет-

бутил-d₉, пентил-d₁₁, и гексил-d₁₃.

Термин "(C₁-C₆)алкилкарбонил", как используется в данном документе, означает (C₁-C₆)алкильную группу, как определяется в данном документе, которая присоединяется к родительскому молекулярному фрагменту через карбонильную группу, как определяется в данном документе. Иллюстративные примеры (C₁-C₆)алкилкарбонила включают, но не ограничиваются этим, ацетил, 1-оксопропил, 2,2-диметил-1-оксопропил, 1-оксобутил, и 1-оксопентил.

Термин "(C₁-C₆)алкилтио", как используется в данном документе, означает (C₁-C₆)алкильную группу, как определяется в данном документе, которая присоединяется к родительскому молекулярному фрагменту через атом серы. Иллюстративные примеры (C₁-C₆)алкилтио включают, но не ограничиваются этим, метилтио, этилтио, трет-бутилтио, и гексилтио.

Термин "(C₁-C₆)алкилтио(C₁-C₆)алкил", как используется в данном документе, означает (C₁-C₆)алкилтио группу, как определяется в данном документе, которая присоединяется к родительскому молекулярному фрагменту через (C₁-C₆)алкильную группу, как определяется в данном документе. Иллюстративные примеры (C₁-C₆)алкилтио(C₁-C₆)алкила включают, но не ограничиваются этим, метилтиометил и 2-(этилтио)этил.

Термин "(C₂-C₆)алкинил", как используется в данном документе, означает углеводород с линейной или разветвленной цепью, содержащий от 2 до 6 атомов углерода и содержащий по меньшей мере одну углерод-углерод тройную связь. Иллюстративные примеры (C₂-C₆)алкинила включают, но не ограничиваются этим, ацетиленил, 1-пропинил, 2-пропинил, 3-бутинил, 2-пентинил, и 1-бутинил.

Термин "(C₂-C₆)алкинилокси", как используется в данном документе, означает (C₂-C₆)алкинильную группу, как определяется в данном документе, которая присоединяется к родительскому молекулярному фрагменту через атом кислорода.

Термин "(C₂-C₆)алкинилтио", как используется в данном документе, означает (C₂-C₆)алкинильную группу, как определяется в данном документе, которая присоединяется к родительскому молекулярному фрагменту через атом серы.

Термин "арил", как используется в данном документе, означает фенильную или нафтильную группу.

Термин "арил(C₁-C₆)алкокси", как используется в данном документе, означает арильную группу, как определяется в данном документе, которая присоединяется к родительскому молекулярному фрагменту через (C₁-C₆)алкоксигруппу, как определяется в данном документе.

Термин "арил(C₁-C₆)алкил", как используется в данном документе, означает арильную группу, как определяется в данном документе, которая присоединяется к родительскому молекулярному фрагменту через (C₁-C₆)алкильную группу, как определяется в данном документе. Иллюстративные примеры арил(C₁-C₆)алкила включают, но не ограничиваются этим, бензил, 2-фенилэтил, 3-фенилпропил, и 2-нафт-2-илэтил.

Термин "арил(C₁-C₆)алкилтио", как используется в данном документе, означает арил(C₁-C₆)алкильную группу, как определяется в данном документе, которая присоединяется к родительскому молекулярному фрагменту через атом серы, как определяется в данном документе. Иллюстративные примеры арил(C₁-C₆)алкилтио включают, но не ограничиваются этим, бензилтио, фенилэтилтио, 3-фенилпропилтио, и 2-нафт-2-илэтилтио.

Термин "арилокси", как используется в данном документе, означает арил группу, как определяется в данном документе, которая присоединяется к родительскому молекулярному фрагменту через атом кислорода. Иллюстративные примеры арилокси включают, но не ограничиваются этим, фенокси и нафталенилокси.

Термин "арилтио", как используется в данном документе, означает арилгруппу, как определяется в данном документе, которая присоединяется к родительскому молекулярному фрагменту через атом серы. Иллюстративные примеры арилтио включают, но не ограничиваются этим, фенилтио и нафталенилтио.

Термин "карбонил", как используется в данном документе, означает -C(O)- группу.

Термин "карбокси", как используется в данном документе, означает -C(O)ОН группу.

Термин "карбокси(C₁-C₆)алкокси", как используется в данном документе, означает карбоксигруппу, как определяется в данном документе, которая присоединяется к родительскому молекулярному фрагменту через (C₁-C₆)алкоксигруппу, как определяется в данном документе.

Термин "карбокси(C₁-C₆)алкил", как используется в данном документе, означает карбоксигруппу, как определяется в данном документе, которая присоединяется к родительскому молекулярному фрагменту через (C₁-C₆)алкильную группу, как определяется в данном документе.

Термин "циано", как используется в данном документе, означает -CN группу.

Термин "(C₃-C₈)циклоалкил", как используется в данном документе, означает насыщенную циклическую углеводородную группу, содержащую от 3 до 8 атомов углерода, примеры (C₃-C₈)циклоалкила включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, и циклооктил.

Термин "(C₃-C₈)циклоалкил(C₁-C₆)алкокси", как используется в данном документе, означает (C₃-C₈)циклоалкильную группу, как определяется в данном документе, которая присоединяется к родительскому молекулярному фрагменту через (C₁-C₆)алкоксигруппу, как определяется в данном документе.

Термин "(C₃-C₈)циклоалкил(C₁-C₆)алкил", как используется в данном документе, означает

(C₃-C₆)циклоалкильную группу, как определяется в данном документе, которая присоединяется к родительскому молекулярному фрагменту через (C₁-C₆)алкильную группу, как определяется в данном документе. Иллюстративные примеры (C₃-C₈)циклоалкил(C₁-C₆)алкила включают, но не ограничиваются этим, циклопропилметил, 2-циклобутилэтил, циклопентилметил, циклогексил метил, и 4-циклогептилбутил.

Термин "(C₃-C₈)циклоалкил(C₁-C₆)алкилтио", как используется в данном документе, означает (C₃-C₈)циклоалкил(C₁-C₆)алкильную группу, как определяется в данном документе, которая присоединяется к родительскому молекулярному фрагменту через атом серы.

Термин "(C₃-C₈)циклоалкилокси", как используется в данном документе, означает (C₃-C₈)циклоалкильную группу, как определяется в данном документе, которая присоединяется к родительскому молекулярному фрагменту через атом кислорода, как определяется в данном документе. Иллюстративные примеры (C₃-C₈)циклоалкилокси включают, но не ограничиваются этим, циклопропилокси, циклобутилокси, циклопентилокси, циклогексилокси, циклогептилокси и циклооктилокси.

Термин "(C₃-C₈)циклоалкилтио", как используется в данном документе, означает (C₃-C₈)циклоалкильную группу, как определяется в данном документе, которая присоединяется к родительскому молекулярному фрагменту через атом серы, как определяется в данном документе. Иллюстративные примеры (C₃-C₈)циклоалкилтио включают, но не ограничиваются этим, циклопропилтио, циклобутилтио, циклопентилтио, циклогексилтио, циклогептилтио и циклооктилтио.

Термин "формил", как используется в данном документе, означает -C(O)H группу.

Термин "галоген" или "атом галогена", как используется в данном документе, означает -Cl, -Br, -I или -F.

Термин "галоген(C₁-C₆)алкокси", как используется в данном документе, означает, что по меньшей мере один атом галогена, как определяется в данном документе, присоединяется к родительскому молекулярному фрагменту через (C₁-C₆)алкоксигруппу, как определяется в данном документе. Иллюстративные примеры галоген(C₁-C₆)алкокси включают, но не ограничиваются этим, хлорметокси, 2-фторэтокси, трифторметокси и пентафторэтокси.

Термин "галоген(C₁-C₆)алкил", как используется в данном документе, означает, что по меньшей мере один атом галогена, как определяется в данном документе, присоединяется к родительскому молекулярному фрагменту через (C₁-C₆)алкильную группу, как определяется в данном документе. Иллюстративные примеры галоген(C₁-C₆)алкила включают, но не ограничиваются этим, хлорметил, 2-фторетил, трифторметил, пентафторетил и 2-хлор-3-фторпентил.

Термин "галоген(C₁-C₆)алкилтио", как используется в данном документе, означает, что галоген(C₁-C₆)алкильная группа, как определяется в данном документе, присоединяется к родительскому молекулярному фрагменту через атом серы. Иллюстративные примеры галоген(C₁-C₆)алкилтио включают, но не ограничиваются этим, трифторметилтио.

Термин "(5-6-членный)гетероарил", как используется в данном документе, означает 5- или 6-членный моноциклический гетероарил. 5-членное кольцо состоит из двух двойных связей и одного, двух, трех или четырех атомов азота, и/или необязательно одного атома кислорода или серы. 6-членное кольцо состоит из трех двойных связей и одного, двух, трех или четырех атомов азота. 5- или 6-членный гетероарил присоединяется к родительскому молекулярному фрагменту через любой атом углерода или любой атом азота, который входит в состав гетероарила. Иллюстративные примеры моноциклического гетероарила включают, но не ограничиваются этим, фурил, имидазолил, изоксазолил, изотиазолил, оксадиазолил, оксазолил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, пиразолил, пиролил, тетразолил, тиадиазолил, тиазолил, тиенил, триазолил и триазинил.

Термин "(5-6-членный)гетероарил(C₁-C₆)алкокси", как используется в данном документе, означает (5-6-членный)гетероарил, как определяется в данном документе, который присоединяется к родительскому молекулярному фрагменту через (C₁-C₆)алкоксигруппу, как определяется в данном документе. Иллюстративные примеры гетероарил(C₁-C₆)алкокси включают, но не ограничиваются этим, фур-3-илметокси, 1Н-имидазол-2-илметокси, 1Н-имидазол-4-илметокси, 1-(пиридин-4-ил)этокси, пиридин-3-илметокси, 6-хлорпиридин-3-илметокси, пиридин-4-илметокси, (6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метокси, (6-(циано)пиридин-3-ил)метокси, (2-(циано)пиридин-4-ил)метокси, (5-(циано)пиридин-2-ил)метокси, (2-(хлор)пиридин-4-ил)метокси, пиримидин-5-илметокси, 2-(пиримидин-2-ил)пропокси, тиеен-2-илметокси и тиен-3-илметокси.

Термин "(5-6-членный)гетероарил(C₁-C₆)алкил", как используется в данном документе, означает (5-6-членный)гетероарил, как определяется в данном документе, который присоединяется к родительскому молекулярному фрагменту через (C₁-C₆)алкильную группу, как определяется в данном документе. Иллюстративные примеры гетероарил(C₁-C₆)алкила включают, но не ограничиваются этим, фур-3-илметил, 1Н-имидазол-2-илметил, 1Н-имидазол-4-илметил, 1-(пиридин-4-ил)этил, пиридин-3-илметил, 6-хлорпиридин-3-илметил, пиридин-4-илметил, (6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил, (6-(циано)пиридин-3-ил)метил, (2-(циано)пиридин-4-ил)метил, (5-(циано)пиридин-2-ил)метил, (2-(хлор)пиридин-4-ил)метил, пиримидин-5-илметил, 2-(пиримидин-2-ил)пропил, тиен-2-илметил и тиен-3-илметил.

Термин "(5-6-членный)гетероарил(C₁-C₆)алкилтио", как используется в данном документе, означает

(5-6-членный)гетероарил(C_1-C_6)алкильную группу, как определяется в данном документе, которая присоединяется к родительскому молекулярному фрагменту через атом серы. Иллюстративные примеры гетероарил(C_1-C_6)алкилтио включают, но не ограничиваются этим, фур-3-илметилтио, 1Н-имидазол-2-илметилтио, 1Н-имидазол-4-илметилтио, пиридин-3-илметилтио, 6-хлорпиридин-3-илметилтио, пиридин-4-илметилтио, (6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метилтио, (6-(циано)пиридин-3-ил)метилтио, (2-(циано)пиридин-4-ил)метилтио, (5-(циано)пиридин-2-ил)метилтио, (2-(хлор)пиридин-4-ил)метилтио, пиримидин-5-илметилтио, 2-(пиримидин-2-ил)пропилтио, тиен-2-илметилтио и тиен-3-илметилтио.

Термин "(5-6-членный)гетероарилокси", как используется в данном документе, означает (5-6-членный)гетероарил, как определяется в данном документе, который присоединяется к родительскому молекулярному фрагменту через атом кислорода. Иллюстративные примеры гетероарилокси включают, но не ограничиваются этим, фур-3-илокси, 1Н-имидазол-2-илокси, 1Н-имидазол-4-илокси, пиридин-3-илокси, 6-хлорпиридин-3-илокси, пиридин-4-илокси, (6-(трифторметил)пиридин-3-ил) окси, (6-(циано)пиридин-3-ил)окси, (2-(циано)пиридин-4-ил)окси, (5-(циано)пиридин-2-ил)окси, (2-(хлор)пиридин-4-ил)окси, пиримидин-5-илокси, пиримидин-2-илокси, тиен-2-илокси и тиен-3-илокси.

Термин "(5-6-членный)гетероарилтио", как используется в данном документе, означает (5-6-членный)гетероарил, как определяется в данном документе, который присоединяется к родительскому молекулярному фрагменту через атом серы. Иллюстративные примеры гетероарилтио включают, но не ограничиваются этим, пиридин-3-илтио и хиолин-3-илтио.

Термин "(4-7-членный)гетероцикл" или "гетероциклический", как используется в данном документе, означает 4, 5, 6 или 7 членное кольцо, которое содержит по меньшей мере один гетероатом, независимо выбранный из группы, состоящей из O, N, и S. 4-членное кольцо содержит 1 гетероатом, выбранный из группы, состоящей из O, N и S. 5-членное кольцо содержит ноль или одну двойную связь и один, два или три гетероатома, выбранные из группы, состоящей из O, N и S. 6- или 7-членное кольцо содержит ноль, одну или две двойные связи и один, два или три гетероатома, выбранные из группы, состоящей из O, N и S. Гетероцикл присоединяется к родительскому молекулярному фрагменту через любой атом углерода или любой атом азота, входящий в состав гетероцикла. Иллюстративные примеры гетероцикла включают, но не ограничиваются этим, азетидинил, азепанил, азиридинил, диазепанил, 1,3-диоксанил, 1,3-диоксоланил, 1,3-дитиоланил, 1,3-дитианил, имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолинил, изотиазолидинил, изоксазолинил, изоксазолидинил, морфолинил, оксадиазолинил, оксадиазолидинил, оксазолинил, оксазолидинил, пиперазинил, пиперидинил, пиранил, пиразолинил, пиразолидинил, пирролинил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, тиадиазолинил, тиадиазолидинил, тиазолинил, тиазолидинил, тиоморфолинил, 1,1-диоксидотиоморфолинил (тиоморфолинсульфон), тиопиранил и тритианил.

Термин "(4-7-членный)гетероцикл(C_1-C_6)алкокси", как используется в данном документе, означает (4-7-членный)гетероцикл, как определяется в данном документе, который присоединяется к родительскому молекулярному фрагменту через (C_1-C_6)алкоксигруппу, как определяется в данном документе.

Термин "(4-7-членный)гетероцикл(C_1-C_6)алкил", как используется в данном документе, означает (4-7-членный)гетероцикл, как определяется в данном документе, который присоединяется к родительскому молекулярному фрагменту через (C_1-C_6)алкильную группу, как определяется в данном документе.

Термин "(4-7-членный)гетероцикл(C_1-C_6)алкилтио", как используется в данном документе, означает (4-7-членный)гетероцикл(C_1-C_6)алкильную группу, как определяется в данном документе, которая присоединяется к родительскому молекулярному фрагменту через атом серы.

Термин "(4-7-членный)гетероциклилокси", как используется в данном документе, означает (4-7-членный)гетероцикл, как определяется в данном документе, который присоединяется к родительскому молекулярному фрагменту через атом кислорода. Иллюстративные примеры гетероарилокси включают, но не ограничиваются этим, пиридин-3-илокси и пиримидин-2-илокси.

Термин "(4-7-членный)гетероциклтио", как используется в данном документе, означает (4-7-членный)гетероцикл, как определяется в данном документе, которая присоединяется к родительскому молекулярному фрагменту через атом серы. Иллюстративные примеры гетероарилтио включают, но не ограничиваются этим, пиридин-3-илтио и пиримидин-2-илтио.

Термин "гидроксид", как используется в данном документе, означает -ОН группу.

Термин "гидроксид(C_1-C_6)алкокси", как используется в данном документе, означает по меньшей мере одну гидроксигруппу, как определяется в данном документе, которая присоединяется к родительскому молекулярному фрагменту через (C_1-C_6)алкоксигруппу, как определяется в данном документе. Иллюстративные примеры гидроксид(C_1-C_6)алкокси включают, но не ограничиваются этим, гидроксиметоксид, 2-гидроксиэтоксид, 3-гидроксипропоксид, 2,3-дигидроксипентоксид, и 2-этил-4-гидроксигептоксид.

Термин "гидроксид(C_1-C_6)алкил", как используется в данном документе, означает по меньшей мере одну гидроксигруппу, как определяется в данном документе, которая присоединяется к родительскому молекулярному фрагменту через (C_1-C_6)алкильную группу, как определяется в данном документе. Иллюстративные примеры гидроксид(C_1-C_6)алкила включают, но не ограничиваются этим, гидроксиметил, 2-гидроксиэтил, 3-гидроксипропил, 2,3-дигидроксипентил, и 2-этил-4-гидроксигептил.

Термин "меркапто", как используется в данном документе, означает -SH группу.

Термин "нитро", как используется в данном документе, означает -NO_2 группу.

Термин "тио($\text{C}_1\text{-C}_6$)алкил", как используется в данном документе, означает атом серы, который присоединяется к родительскому молекулярному фрагменту через ($\text{C}_1\text{-C}_6$)алкильную группу, как определяется в данном документе. Иллюстративные примеры тио($\text{C}_1\text{-C}_6$)алкила включают, но не ограничиваются этим, тиометил, 2-тиоэтил, 3-тиопропил и 4-тиобутил.

Термин " $\text{-NR}_\text{A}\text{R}_\text{B}$ ", как используется в данном документе, означает две группы, R_A и R_B , которые присоединяются к родительскому молекулярному фрагменту через атом азота. R_A и R_B каждый независимо представляет собой водород, ($\text{C}_1\text{-C}_6$)алкил или ($\text{C}_1\text{-C}_6$)алкилкарбонил. Иллюстративные примеры $\text{-NR}_\text{A}\text{R}_\text{B}$ включают, но не ограничиваются этим, amino, метиламино, диметиламино, ацетиламино и ацетилметиламино.

Термин " $\text{NR}_\text{A}\text{R}_\text{B}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси", как используется в данном документе, означает $\text{NR}_\text{A}\text{R}_\text{B}$ группу, которая присоединяется к родительскому молекулярному фрагменту через ($\text{C}_1\text{-C}_6$)алкоксигруппу.

Термин " $\text{NR}_\text{A}\text{R}_\text{B}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил", как используется в данном документе, означает $\text{NR}_\text{A}\text{R}_\text{B}$ группу, которая присоединяется к родительскому молекулярному фрагменту через ($\text{C}_1\text{-C}_6$)алкильную группу.

Термин " $(\text{NR}_\text{A}\text{R}_\text{B})$ карбонил", как используется в данном документе, означает $\text{NR}_\text{A}\text{R}_\text{B}$ группу, как определяется в данном документе, которая присоединяется к родительскому молекулярному фрагменту через карбонильную группу, как определяется в данном документе. Иллюстративные примеры $(\text{NR}_\text{A}\text{R}_\text{B})$ карбонила включают, но не ограничиваются этим, аминокарбонил, (метиламино)карбонил, (диметиламино)карбонил и (этилметиламино)карбонил.

Термин " $\text{-NR}_\text{C}\text{R}_\text{D}$ ", как используется в данном документе, означает две группы, R_C и R_D , которые присоединяются к родительскому молекулярному фрагменту через атом азота. R_C и R_D каждый независимо представляет собой водород, ($\text{C}_1\text{-C}_6$)алкил, или ($\text{C}_1\text{-C}_6$)алкилкарбонил. Иллюстративные примеры $\text{-NR}_\text{C}\text{R}_\text{D}$ включают, но не ограничиваются этим, amino, метиламино, диметиламино, ацетиламино и ацетилметиламино.

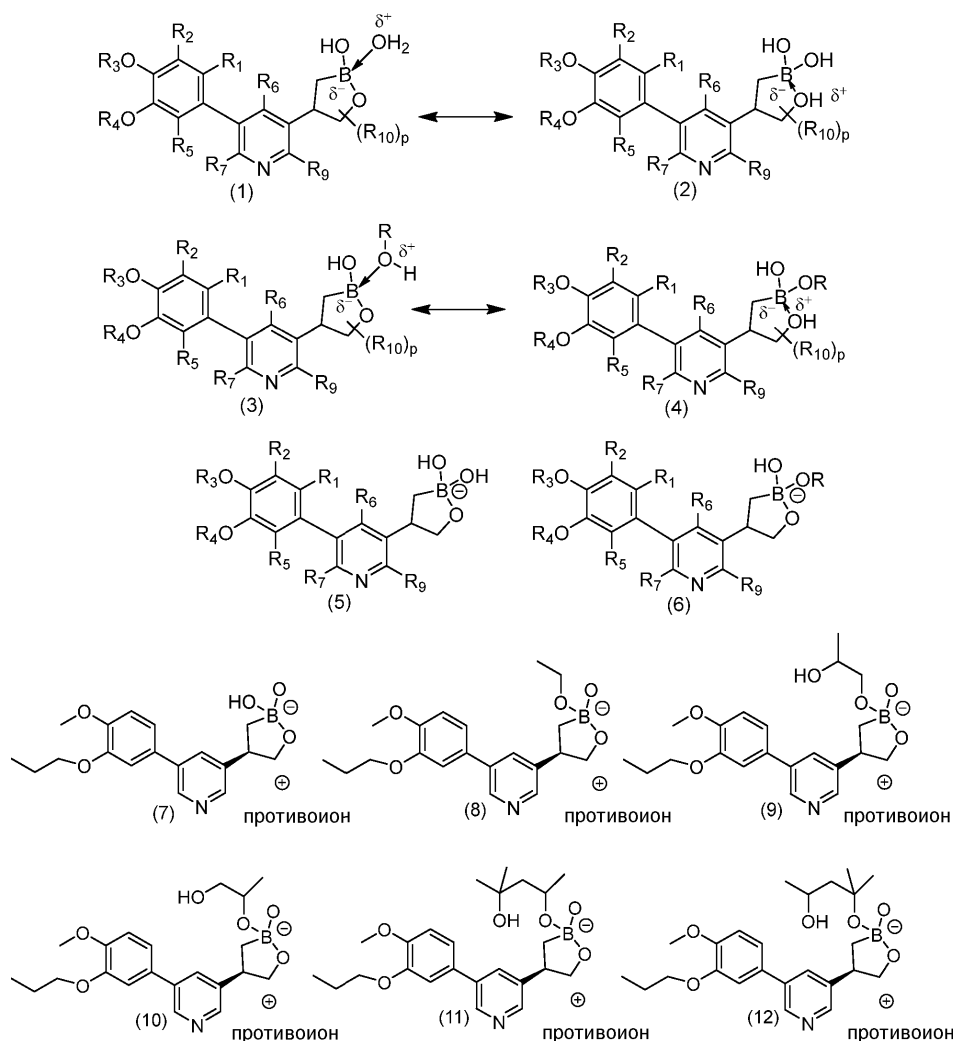
Термин " $\text{NR}_\text{C}\text{R}_\text{D}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси" как используется в данном документе, означает $\text{NR}_\text{C}\text{R}_\text{D}$ группу, которая присоединяется к родительскому молекулярному фрагменту через ($\text{C}_1\text{-C}_6$)алкоксигруппу.

Термин " $\text{NR}_\text{C}\text{R}_\text{D}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил", как используется в данном документе, означает $\text{NR}_\text{C}\text{R}_\text{D}$ группу, которая присоединяется к родительскому молекулярному фрагменту через ($\text{C}_1\text{-C}_6$)алкильную группу.

Термин " $(\text{NR}_\text{C}\text{R}_\text{D})$ карбонил", как используется в данном документе, означает $\text{NR}_\text{C}\text{R}_\text{D}$ группу, как определяется в данном документе, которая присоединяется к родительскому молекулярному фрагменту через карбонильную группу, как определяется в данном документе.

Соединения по представленному изобретению могут образовывать бор-кислород дативные связи после влияния воды, спиртов (ROH , R представляет собой алкил), и диолы (ROH , R представляет собой гидроксилалкил) как изображено на схеме А.

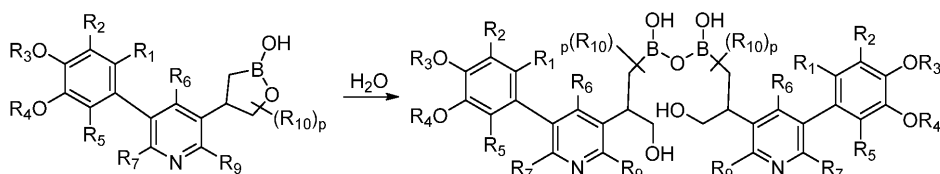
Схема А



Когда атом бора является ковалентно связанным с атомом кислорода и дативно связанным с другим атомом кислорода, дативная связь и ковалентная связь могут взаимопреобразовывать или образовывать резонансный гибрид, как иллюстрируется структурами (1), (2), (3) и (4) на схеме А. Соединения по представленному изобретению после влияния воды, спиртов и диолы могут существовать в качестве нейтральных соединений, проиллюстрировано соединениями (1)-(4), или в качестве отрицательно заряженных соединений, проиллюстрировано соединениями (5) и (6), в которых R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_9 , R_{10} и p являются такими, как определяется в разделе "Сущность изобретения" в данном документе. В дополнение к кислороду, бор может образовывать дативные связи с серой и азотом. Следует понимать, что представленное изобретение охватывает соединения формулы (I), формулы (IA), формулы (IB) и формулы (IC), которые образуют дативные связи с кислородом, серой и азотом, включая, но не ограничиваясь этим, соединения (7)-(12). Приемлемые противоионы включают, но не ограничиваются этим, литий, натрий, калий, аммоний, тетраметиламмония, тетраэтиламмоний, метиламмоний, диметиламмоний, триметиламмоний, триэтиламмоний, диэтиламмоний, этиламмоний, кальций, магний и алюминий.

Соединения по представленному изобретению могут образовывать соединенные через кислород димеры после влияния воды. Иллюстративные димеры по представленному изобретению показаны на схеме В, при этом R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_9 , R_{10} и p являются такими, как определяется в разделе "Сущность изобретения" в данном документе.

Схема В

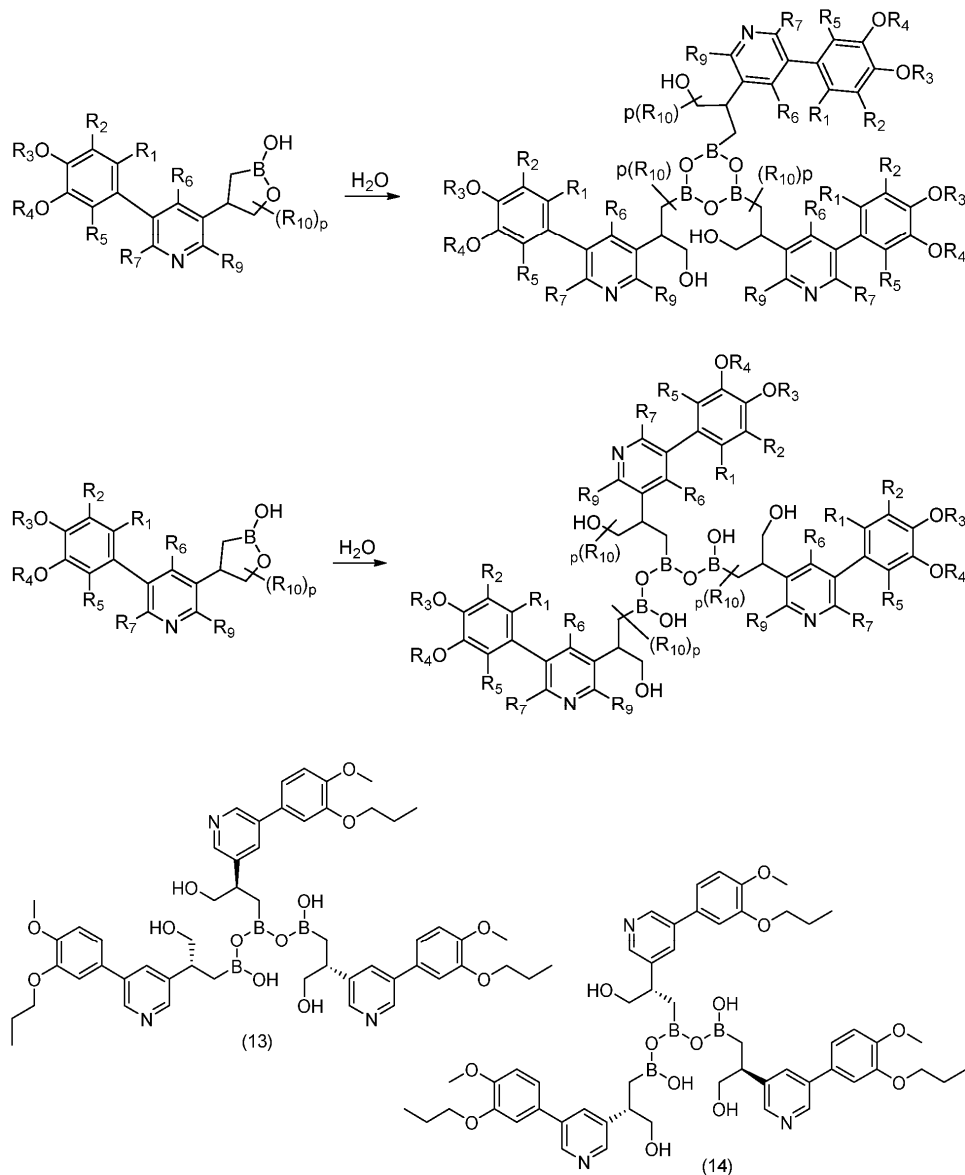


Следует понимать, что представленное изобретение охватывает соединенные через кислород димеры формулы (I), формулы (IA), формулы (IB) и формулы (IC), включающие, но не ограничивающиеся

этим, бис((R)-3-гидрокси-2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)пропил)дибороновую кислоту и бис((S)-3-гидрокси-2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)пропил)дибороновую кислоту.

Соединения по представленному изобретению могут также образовывать ациклические и циклические тримеры под влиянием воды. Иллюстративные ациклические и циклические тримеры по представленному изобретению показаны на схеме С, при этом R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₉, R₁₀ и p являются такими, как определяется в разделе "Сущность изобретения" в данном документе.

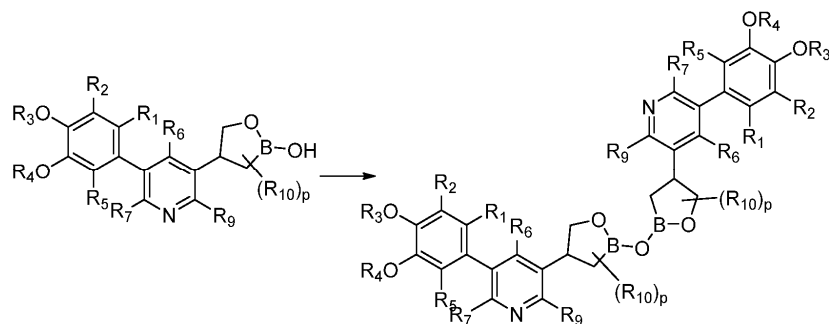
Схема С



Следует понимать, что представленное изобретение охватывает ациклические и циклические тримеры формулы (I), формулы (IA), формулы (IB) и формулы (IC), включающие, но не ограничивающиеся этим, ациклические тримеры (13) и (14), показанные на схеме С и циклические тримеры (2R,2'R,2''R)-3,3',3''-(1,3,5,2,4,6-триоксатриборинан-2,4,6-триил)три(2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)пропан-1-ол) и (2S,2'S,2''S)-3,3',3''-(1,3,5,2,4,6-триоксатриборинан-2,4,6-триил)три(2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)пропан-1-ол).

Представленное изобретение охватывает ангидриды формулы (I), формулы (IA), формулы (IB) и формулы (IC), образованные в дегидратационных условиях. Иллюстративные ангидриды по представленному изобретению показаны на схеме D, при этом R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₉, R₁₀ и Р являются такими, как определяется в разделе "Сущность изобретения" в данном документе.

Схема D

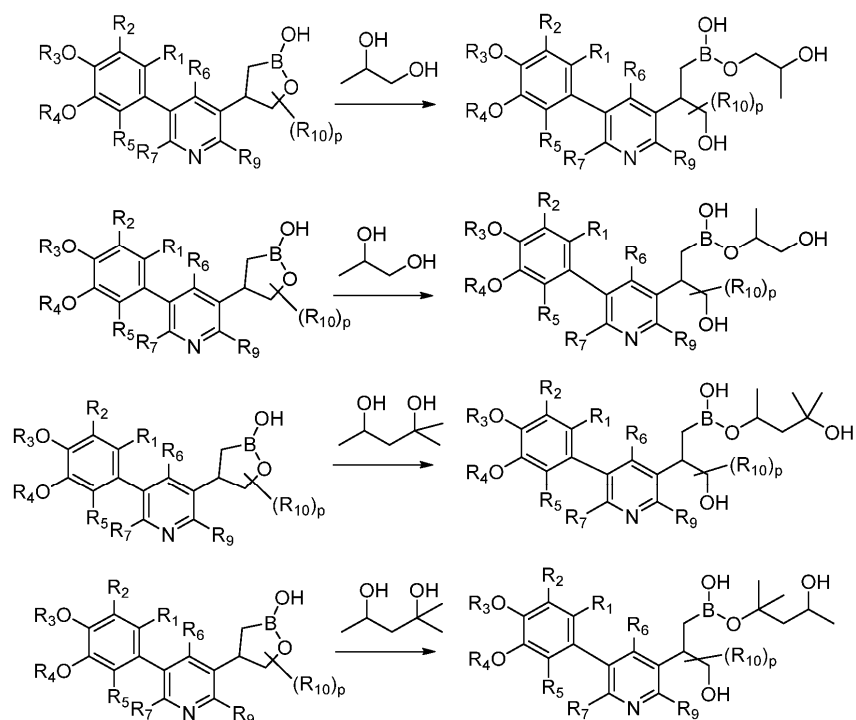


Следует понимать, что представленное изобретение охватывает ангидриды формулы (I), формулы (IA), формулы (IB) и формулы (IC), включающие, но не ограничивающиеся этим, 5,5'-((4S,4'S)-оксибис(1,2-оксаборолан-2,4-диил))бис(3-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин) и 5,5'-((4R,4'R)-оксибис(1,2-оксаборолан-2,4-диил))бис(3-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин).

Соединения по представленному изобретению могут образовывать поли- или многовалентные виды, собранные из одного вида или из более, чем одного вида по представленному изобретению. Полимерные конструкции могут быть "гомополимерными", состоящими из одинаковых или родственных конструкций, или "гетерополимерными", состоящими из ряда разных конструкций.

Представленное изобретение охватывает соединения, которые могут быть сформулированными с эксципиентами таким образом, что один или несколько эксципиентов взаимодействуют с соединениями по представленному изобретению с получением одно, поли- или многовалентных видов, включая, например, виды, такие как сложные эфиры, димеры, тримеры, тетрамеры и высшие гомологи. Например, соединения формулы (I), формулы (IA), формулы (IB) и формулы (IC) могут образовывать сложные эфиры бороновой кислоты с пропиленгликолем или гексиленгликолем в соответствующих условиях. Иллюстративные сложные эфиры по представленному изобретению показаны на схеме E, при этом R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₉, R₁₀ и p являются такими, как определяется в разделе "Сущность изобретения" в данном документе.

Схема E

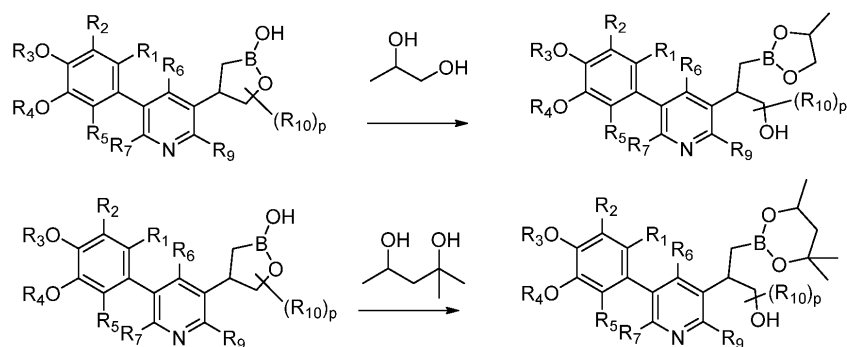


Следует понимать, что представленное изобретение охватывает сложные эфиры бороновой кислоты формулы (I), формулы (IA), формулы (IB) и формулы (IC) включающие, но не ограничивающиеся этим,

1-гидроксипропан-2-ил гидроген ((R)-3-гидрокси-2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)пропил)борат, (S)-1-гидроксипропан-2-ил гидроген ((R)-3-гидрокси-2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)пропил)борат, (R)-1-гидроксипропан-2-ил гидроген ((R)-3-гидрокси-2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)пропил)борат, 2-гидроксипропил гидроген ((R)-3-гидрокси-2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)пропил)борат, (S)-2-гидроксипропил гидроген ((R)-3-гидрокси-2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)пропил)борат, (R)-2-гидроксипропил гидроген ((R)-3-гидрокси-2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)пропил)борат, 4-гидрокси-2-метилпентан-2-ил гидроген ((R)-3-гидрокси-2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)пропил)борат, (S)-4-гидрокси-2-метилпентан-2-ил гидроген ((R)-3-гидрокси-2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)пропил)борат, (R)-4-гидрокси-2-метилпентан-2-ил гидроген ((R)-3-гидрокси-2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)пропил)борат, 4-гидрокси-4-метилпентан-2-ил гидроген ((R)-3-гидрокси-2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)пропил)борат, (S)-4-гидрокси-4-метилпентан-2-ил гидроген ((R)-3-гидрокси-2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)пропил)борат, (R)-4-гидрокси-4-метилпентан-2-ил гидроген ((R)-3-гидрокси-2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)пропил)борат, 1-гидроксипропан-2-ил гидроген ((S)-3-гидрокси-2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)пропил)борат, (S)-1-гидроксипропан-2-ил гидроген ((S)-3-гидрокси-2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)пропил)борат, (R)-1-гидроксипропан-2-ил гидроген ((S)-3-гидрокси-2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)пропил)борат, 2-гидроксипропил гидроген ((S)-3-гидрокси-2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)пропил)борат, (S)-2-гидроксипропил гидроген ((S)-3-гидрокси-2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)пропил)борат, (R)-2-гидроксипропил гидроген ((S)-3-гидрокси-2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)пропил)борат, 4-гидрокси-2-метилпентан-2-ил гидроген ((S)-3-гидрокси-2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)пропил)борат, (S)-4-гидрокси-2-метилпентан-2-ил гидроген ((S)-3-гидрокси-2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)пропил)борат, (R)-4-гидрокси-2-метилпентан-2-ил гидроген ((S)-3-гидрокси-2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)пропил)борат, 4-гидрокси-4-метилпентан-2-ил гидроген ((S)-3-гидрокси-2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)пропил)борат, (S)-4-гидрокси-4-метилпентан-2-ил гидроген ((S)-3-гидрокси-2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)пропил)борат, и (R)-4-гидрокси-4-метилпентан-2-ил гидроген ((S)-3-гидрокси-2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)пропил)борат.

Представленное изобретение также охватывает циклические сложные эфиры, образованные путем взаимодействия соединений формулы (I), формулы (IA), формулы (IB) и формулы (IC) с определенными диолами, включающие, но не ограничивающиеся этим, пропиленгликоль и гексиленигликоль. Иллюстративные циклические сложные эфиры показаны на схеме F, при этом R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₉, R₁₀; и p являются такими, как определяется в разделе "Сущность изобретения" в данном документе.

Схема F



Следует понимать, что представленное изобретение охватывает циклические сложные эфиры борной кислоты формулы (I), формулы (IA), формулы (IB) и формулы (IC), включающие, но не ограничивающиеся этим,

(2R)-2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-3-(4-метил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-1-ол, (R)-2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-3-((S)-4-метил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-1-ол, (R)-2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-3-((R)-4-метил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-1-ол, (2R)-2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-3-(4,4,6-триметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)пропан-1-ол, (R)-2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-3-((S)-4,4,6-триметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)пропан-1-ол, (R)-2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-3-((R)-4,4,6-триметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)пропан-1-ол, (2S)-2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-3-(4-метил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-1-ол, (S)-2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-3-((S)-4-метил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-1-ол, (S)-2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-3-((R)-4-метил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-1-ол, (2S)-2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-3-(4,4,6-триметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)пропан-1-ол, (S)-2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-3-((S)-4,4,6-триметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)пропан-1-ол, и (S)-2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-3-((R)-4,4,6-триметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)пропан-1-ол.

Соли, сложные эфиры, ангидриды, димеры и тримеры проиллюстрированы на схемах А-Е представляют собой пролекарства, которые могут обратнo гидролизироваться к родительским соединениям в водных условиях, включающие условия *in vivo* преобразования оксабороланового кольца.

Соединения по представленному изобретению могут использоваться в виде фармацевтически приемлемых солей, образованных органическими или неорганическими кислотами. Под "фармацевтически приемлемой солью" имеют в виду те соли, которые находятся в пределах обоснованного медицинского заключения, приемлемые для применения в контактировании с тканями людей и животных без излишней токсичности, раздражения, аллергического ответа и подобного и имеют сопоставимое обоснованное соотношение польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Например, S.M. Berge et al. описывают фармацевтически приемлемые соли подробно в J. Pharmaceutical Sciences, 66:1-19 (1977), которая включена в данный документ в виде ссылки. Соли могут быть получены *in situ* во время конечного выделения и очистки соединений по представленному изобретению или отдельно за счет взаимодействия свободного основания (основной азот) с приемлемой органической или неорганической кислотой. Иллюстративные кислотно-аддитивные соли включают, но не ограничиваются этим, ацетат, адипат, альгинат, цитрат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат, бисульфат, бутират, камфорат, камфоросульфат, диглюконат, глицерофосфат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, фумарат, гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат (изетионат), лактат, малеат, метансульфонат, никотинат, 2-нафталенсульфонат, оксалат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, пикрат, пивалат, пропионат, сукцинат, тартрат, тиоцианат, фосфат, глутамат, бикарбонат, п-толуолсульфонат и ундеканат.

Кроме того, группы, содержащие основной азот, могут быть кватернизированы такими агентами как галогениды низших алкилов, такие как метил-, этил-, пропил- и бутилхлориды, -бромиды и -йодиды; диалкилсульфаты, такие как диметил-, диэтил-, дибутил- и диамилсульфаты; длинноцепочечные галогениды, такие как децил-, лаурил-, мистирил- и стеарилхлориды, -бромиды и -йодиды; арилалкилгалогениды, такие как бензил- и фенетилбромиды и другие. Таким образом, получают растворимые или способные к диспергированию в воде или масле продукты. Примеры кислот, которые могут использоваться для образования фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, включают неорганические кислоты, такие как гидрохлоридная кислота, гидробромидная кислота, серная кислота и фосфорная кислота и органические кислоты, такие как винная кислота, малеиновая кислота, янтарная кислота и лимонная кислота.

Соединения по представленному изобретению могут существовать в качестве стереоизомеров, в которых присутствуют асимметричные или хиральные центры. Данные стереоизомеры обозначаются "R" или "S" в зависимости от конфигурации заместителей вокруг хирального атома углерода. Термины (R) и (S), которые используются в данном документе, представляют собой конфигурации, как определено в IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem., 1976, 45: 13-30. В частности, стереохимия в точке присоединения Y и Z, как показано в формулах (I), (IA) и (IB) могут независимо представлять собой или (R) или (S), если конкретно не указывается другое. Энантимеры по представленному изобретению, обозначены (R), (S), или * по существу не содержат другого энантиомера. "По существу не содержат" означает, что энантиомерный избыток является большим, чем приблизительно 90%, преимущественно больше, чем приблизительно 95% и более преимущественно больше,

чем приблизительно 99%. В контексте энантиомерного излишка термин "приблизительно" означает $\pm 1,0\%$. Символ * обозначает хиральный атом углерода в качестве или (R) или (S) по стереохимии в зависимости от конфигурации заместителей вокруг хирального атома углерода. Представленное изобретение рассматривает различные стереоизомеры и их смеси, которые являются специально включенными в объем данного изобретения. Стереоизомеры включают энантиомеры и смеси энантиомеров. Индивидуальные стереоизомеры соединений по представленному изобретению могут быть получены синтетически из коммерчески доступных исходных материалов, содержащих асимметричные или хиральные центры или путем получения рацемических смесей с последующим разделением, хорошо известным квалифицированным специалистам в данной области. Данные способы разделения включают, но не ограничиваются этим, (1) присоединение хиральной вспомогательного вещества к смеси энантиомеров, разделение полученной в результате смеси диастереомеров с использованием перекристаллизации или хроматографии и отделение оптически чистого продукта от вспомогательного вещества или (2) непосредственное разделение смеси оптических энантиомеров на хиральных хроматографических колонках.

Соединения по представленному изобретению, не обозначенные (R), (S), или *, могут существовать в качестве рацематов (т.е. 50% (R) и 50% (S)) или в качестве смеси из двух энантиомеров, при этом один энантиомер находится в избытке. Например, энантиомерные смеси могут включать (R) энантиомер в 51% и (S) энантиомер в 49% или наоборот, или любую комбинацию из (R) и (S), другую, чем рацемическая смесь с 50% (R) и 50% (S). Представленное изобретение включает рацематы и энантиомерные смеси соединений по представленному изобретению.

Соединения по представленному изобретению могут существовать в разных стабильных конформационных формах, которые могут быть отделенными. Торсионная асимметрия вследствие ограниченного вращения вокруг асимметричной одинарной связи, например, из-за стерического препятствия или кольцевой деформации, может позволить разделение различных конформеров. Соединения по представленному изобретению дополнительно включают каждый конформационный изомер соединений формулы (I), (IA), (IB) и (IC) и их смеси.

Таутомеры могут существовать в соединениях по представленному изобретению и конкретно входят в пределы объема представленного изобретения. Термин "таутомер," как используется в данном документе, означает смещение протона от одного атома молекулы к другому атому той же молекулы, при этом два или более структурно разных соединения находятся в равновесии между собой. Соединения по представленному изобретению могут существовать в виде таутомеров. Представленное изобретение рассматривает таутомеры вследствие смещения протонов от одного атома к другому атому той же молекулы, образующей два или больше различных соединений, которые находятся в равновесии между собой.

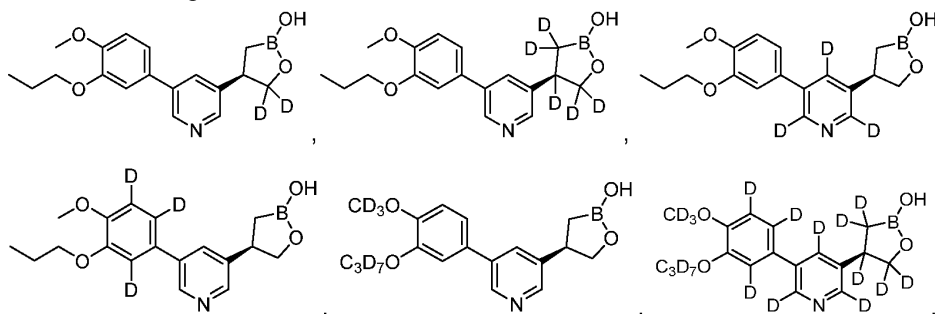
Соединения по представленному изобретению могут быть выделены и использоваться *per se* или в виде их фармацевтически приемлемых солей. В соответствии с представленным изобретением, соединения с несколькими основными атомами азота могут образовывать соли с разным количеством эквивалентов ("экв.") кислоты. Практикам будет понятно, что все соли входят в объем представленного изобретения.

Соединения по представленному изобретению могут существовать в более чем одной кристаллической форме. Полиморфы соединений формул (I), (IA), (IB) и (IC) и их солей (включая сольваты и гидраты) являются частью данного изобретения и могут быть получены путем кристаллизации соединения по представленному изобретению при различных условиях, например, использование разных растворителей или разных смесей растворителей для перекристаллизации; кристаллизация при различных температурах; разные режимы охлаждения, от очень быстрого до очень медленного охлаждения во время кристаллизации. Полиморфы также могут быть получены нагреванием или плавлением соединения по представленному изобретению с последующим дальнейшим постепенным или быстрым охлаждением. Наличие полиморфов может быть определено с помощью спектроскопии ядерно-магнитного резонанса (ЯМР) с твердым зондом, инфракрасной (ИК-спектроскопии), дифференциальной сканирующей калориметрии, порошковой рентгеновской дифракции или таких иных методов.

Данное изобретение также включает меченые изотопами соединения, которые идентичны соединениям, описанным формулами (I), (IA), (IB) и (IC), но ввиду того, что один или несколько атомов заменены на атом, имеющий атомную массу или массовое число, отличающееся от атомной массы или массового числа, которое, как правило, встречается в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, серы, хлора, йода и фтора, такие как ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I , ^{129}I , ^{18}F и ^{19}F , соответственно. Некоторые меченые изотопом соединения по представленному изобретению, например, те, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , полезны в анализах распределения в тканях лекарственного средства и/или субстратов. Изотопы трития (т.е. ^3H) и углерода-14 (т.е. ^{14}C) являются особенно преимущественными благодаря простоте их получения и выявления. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (т.е. ^2H), может предоставить определенные терапевтические преимущества, которые возникают вследствие большей метаболической стабильности, например увеличение периода полувыведения *in vivo* или уменьшение необходимости дозирования и, следовательно, может быть преимущественным при некоторых обстоятельствах. Изотопно-меченые соединения по пред-

ставленному изобретению в целом могут быть получены путем осуществления процедур, раскрытых в схемах и/или в примерах ниже, путем замещения на легкодоступный меченый изотоп реагент не меченого изотопом реагента.

В частности, представленное изобретение включает дейтерированные соединения формулы (I), (IA), (IB) и (IC). Любой из водородов, содержащийся в соединениях по представленному изобретению, может быть замещен на дейтерий. Иллюстративные примеры дейтерированных соединений по представленному изобретению включают, но не ограничиваются этим, соединения приведенные ниже, в которых D представляет собой дейтерий



Все патенты, заявки на патенты и ссылки на литературу, цитированные в описании в полном объеме, включены в данный документ.

Соединения по представленному изобретению были названы с помощью Chemdraw Professional версии 15.0 или 16.0 или получили названия, которые, как представляется, соответствуют номенклатуре Chemdraw.

Представленное изобретение охватывает соединения формул (I), (IA), (IB) и (IC), получаемые по способам синтеза или метаболическими процессами. Получение соединений по изобретению метаболическими процессами включают процессы, которые происходят в организме человека или животного (*in vivo*) или процессы, которые происходят *in vitro*.

Представленное изобретение также касается фармацевтически активных метаболитов, которые образуются путем биотрансформации *in vivo* соединений формул (I), (IA), (IB) и (IC). Термин фармацевтически активный метаболит, как используется в данном документе, касается соединения, которое образуется путем биотрансформации *in vivo* соединений формул (I), (IA), (IB) и (IC). Тщательное обсуждение биотрансформации представлено в (Goodman and Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics, седьмое издание, MacMillan Publishing Company, New York, NY, (1985)).

Соединения по представленному изобретению могут быть синтезированы способами синтеза, включающими способы, аналогичные тем, которые хорошо известны в химической области, особенно в свете описания, содержащегося в данном документе. Исходные материалы являются, как правило, доступными из коммерческих источников или легко получаются с использованием способов, хорошо известных квалифицированным специалистам в данной области (например, полученных способами описанными в Louis F. Fieser и Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, New York (1967-1999 ed.), или Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, включая приложения (также доступны через Интернет-базу данных Beilstein)).

Для иллюстративных целей схемы реакций изображены ниже, обеспечивают потенциальные пути синтеза соединения по представленному изобретению, а также промежуточных соединений для получения соединения по представленному изобретению. Для более детального описания отдельных стадий реакции смотрите раздел "Примеры" ниже. Специалисты в данной области поймут, что другие пути синтеза могут использоваться для синтеза соединений по изобретению. Хотя конкретные исходные материалы и реагенты изображены на схемах и обсуждаются ниже, другие исходные материалы и реагенты могут быть заменены, для обеспечения разнообразных производных и/или условий реакции. Кроме того, много соединений, полученных по описанным ниже способам, могут быть дополнительно модифицированы в свете данного раскрытия с использованием традиционных подходов химии, хорошо известных квалифицированным специалистам в данной области.

В получении соединения по представленному изобретению может быть необходимой защита удаленных функциональных групп, таких как карбоновые кислоты, amino- и/или гидроксигруппы промежуточных продуктов. Потребность в такой защите будет варьировать в зависимости от характера удаленной функциональности и условий способов получения. Приемлемые аминоксигруппы (NH-PG) включают ацетил, трифторацетил, трет-бутоксикарбонил (BOC), бензилоксикарбонил (Cbz) и 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc). Подобным образом, "гидрокси-защитная группа" касается заместителя гидроксигруппы, блокирующей или защищающей гидроксильную функциональность. Приемлемые гидроксизащитные группы (O-PG) включают, например, аллил, ацетил, силлил, бензил, параметоксибензил, тритил и подобные. Защитные группы карбоновой кислоты включают алкиловые сложные эфиры, такие как метиловые, этиловые, пропиловые и трет-бутиловые. Потребность в такой защите

легко определяется специалистом в данной области. Общее описание защитных групп и их использования смотрите в T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991.

Реакции проводятся в растворителе, который отвечает реагентам и материалам, которые применяются и являются приемлемыми для преобразований, которые осуществляются. Специалистам в данной области органического синтеза будет понятным, что функциональность, присутствующая в молекуле, должна отвечать предложенным преобразованиям. Иногда для этого необходимо суждение по модификации порядка стадий синтеза или выбора одной конкретной схемы процесса над другой для получения желаемого соединения по изобретению.

Также будет признано, что еще одним важным фактором в планировании любого способа синтеза в данной области является разумный выбор защитной группы, используемой для защиты реакционноспособных функциональных групп, присутствующих в соединениях, описанных в данном изобретении. Публикация, получившая признание, описывающая много альтернатив для квалифицированного практика, представляет собой Greene и Wuts (*Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley и Sons, 1999). Приемлемые защитные группы включают, но не ограничиваются этим, трет-бутоксикарбонильную (BOC), триметилсилилэтансульфонамидную (SES), бензилоксикарбонильную (CBZ) и бензильную (Bn) защитные группы. Защитная группа BOC может быть удалена за счет обработки кислотой, такой как трифторуксусная кислота или концентрированная гидрохлоридная кислота и SES защитная группа может быть удалена с помощью фторидной соли, такой как цезия фторид или тетрабутиламмония фторид. Защитные группы CBZ и Bn могут быть удалены путем каталитического гидрогенизирования. Дополнительные приемлемые защитные группы для гидрокси заместителей включают, но не ограничиваются этим, трет-бутилдиметилсилильную (TBDMS), тетра-гидропиранильную (THP), или изопропилную (i-Pr) защитные группы. Защитные группы TBDMS и THP могут быть удалены за счет обработки кислотой, такой как уксусная кислота или гидрохлоридная кислота, тогда как защитная группа i-Pr может быть удалена с помощью алюминия трихлорида.

Удаление и очистка соединения и промежуточных соединений описанных в данном документе могут осуществляться, при желании, с использованием любой приемлемой процедуры разделения или очистки, такой как, например, фильтрование, экстракция, кристаллизация, колоночная хроматография, тонкослойная хроматография, толстослойная хроматография, препаративная жидкостная хроматография низкого, среднего или высокого давления, или комбинация данных процедур. Конкретные иллюстрации приемлемых процедур разделения и выделения могут быть приведены путем ссылки на Примеры в данном документе ниже. Однако, также могут использоваться другие эквивалентные процедуры разделения или выделения.

Соединения по изобретению могут быть получены любым способом, известным в данной области, для получения соединений аналогичной структуры. В частности, соединения по изобретению могут быть получены по процедурам, описанным с ссылкой на схемы, приведенные далее, или с помощью конкретных способов, описанных в примерах, или с использованием подобных им способов.

Квалифицированный специалист оценит, что экспериментальные условия, изложенные в следующих схемах, иллюстрируют соответствующие условия для осуществления показанных преобразований и что может быть необходимым или желательным варьировать точные условия, которые применяются для получения соединений формул (I), (IA), (IB) и (IC). Далее будет понятно, что может быть необходимым или желательным проводить преобразование в другом порядке, чем описанный на схемах, или модифицировать одно или больше преобразований, для получения желаемого соединения по изобретению.

Производные формул (I), (IA), (IB) и (IC) могут быть получены по процедурам, описанным в общих способах, представленных ниже или путем их обычных модификаций. Представленное изобретение также охватывает один или несколько из данных способов получения производных формул (I), (IA), (IB) и (IC), в дополнение к любым новым промежуточным соединениям, которые используются в них. Специалисту в данной области будет понятно, что следующие реакции могут нагреваться термически или путем микроволнового облучения.

Приведенные ниже способы, включая указанные в "Примерах" и "Получениях", иллюстрируют способы синтеза соединений формул (I), (IA), (IB) и (IC). Квалифицированный специалист оценит, что соединения по изобретению и их промежуточные соединения могут быть получены способами другими, чем те, которые конкретно описанные в данном документе ниже, например, путем адаптации способов, описанных в данном документе, например, способами, известными в данной области техники. Приемлемые пособия относительно синтеза, взаимопреобразований функциональных групп, использование защитных групп и тому подобное представляют собой, например: "Comprehensive Organic Transformations" by R.C. Larock, VCH Publishers Inc. (1989); "Advanced Organic Chemistry" by J. March, Wiley Interscience (1985); "Designing Organic Synthesis" by S. Warren, Wiley Interscience (1978); "Organic Synthesis - The Disconnection Approach" by S. Warren, Wiley Interscience (1982); "Guidebook to Organic Synthesis" by R.K. Mackie and D.M. Smith, Longman (1982); "Protective Groups in Organic Synthesis" by T.W. Greene and P.G.M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc. (1999); и "Protecting Groups" by P.J. Kocienski, Georg Thieme Verlag (1994); и любые обновленные версии указанных стандартных работ.

Кроме того, специалист поймет, что может быть необходимым или желательным на любой стадии

синтеза соединений по изобретению для защиты одной или нескольких чувствительных групп, для предотвращения нежелательных побочных реакций. В частности, может быть необходимым или желательным защищать спиртовые, amino или карбоновокислотные группы. Защитные группы, которые используются в получении соединений по изобретению, могут использоваться общепринятый способ. См., например, те, которые описаны в "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis" by Theodora W. Greene and Peter G.M. Wuts, fifth edition (John Wiley and Sons, 2014), включенные в данный документ в виде, который также описывает способы удаления таких групп.

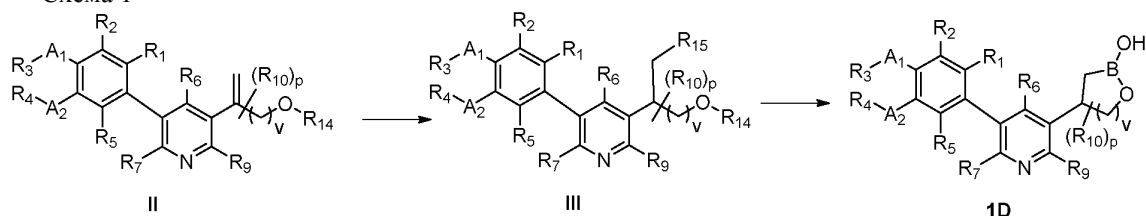
В общих способах синтеза ниже, если не указывается другое, заместители являются такими, как определяется выше с ссылкой на соединения формулы (I) выше. Там, где указываются соотношения растворителей, соотношения являются объемными, если не указывается другое.

Соединения по изобретению могут быть получены любым способом, известным в данной области для получения соединений аналогичной структуры. В частности, соединения по изобретению могут быть получены с использованием процедур, описанных с ссылкой на схемы, которые следуют ниже, или с использованием конкретных способов, описанных в примерах, или с использованием подобных процессов.

Квалифицированный специалист оценит, что экспериментальные условия, изложенные в следующих схемах, иллюстрируют соответствующие условия для осуществления показанных преобразований и что может быть необходимым или желательным изменять точные условия, которые применяются для получения соединений формулы (I).

В соответствии с первым способом, соединения формулы (1D) (в которых R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_9 , R_{10} и p являются такими, как определяется в разделе "Сущность изобретения" в данном документе и $v=0, 1, 2, 3, 4, 5$) могут быть получены из соединений формулы (II) и (III) как проиллюстрировано на схеме 1.

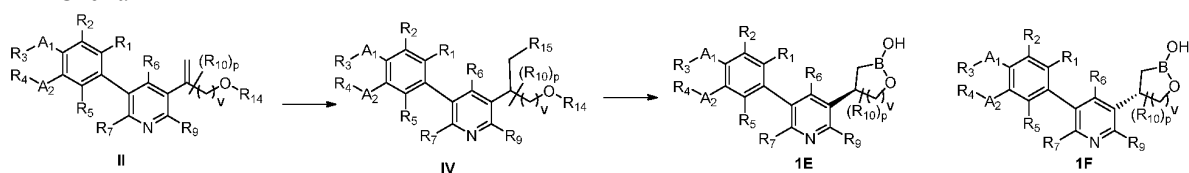
Схема 1



На схеме 1, соединения формулы (II), в которых R_{14} представляет собой приемлемую защитную группу (преимущественно TBS), преобразовываются в соединения формулы (III), в котором R_{15} представляет собой бороновую кислоту (преимущественно) или 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (Bpin) за счет обработки приемлемым источником гидроборирования, таким как катехолборан или бис(пинаколато)дибор, в присутствии приемлемого катализатора (бис(1,5-циклооктадиен)ди- μ -метоксиридия (I) или (1,5-циклооктадиен)(метокси)ридия(I) димера) и лиганда (этилен-бис(дифенилфосфина), в приемлемом растворителе, таком как ДХЭ или ТГФ при соответствующей температуре (от 15 до 70°C). Квалифицированный специалист также знает альтернативные способы гидроборирования алкенов, которые достигаются с использованием альтернативных реагентов, растворителей и температур. Соединение формулы (III) преобразовывается в соединение формулы (1D) в водных кислотных условиях, за счет обработки приемлемой кислотой (уксусной или гидрохлоридной) при приемлемой температуре. Квалифицированному специалисту хорошо понятно, что соединения формулы (III) получают и выделяют, как описывается выше, или получают *in situ* без выделения по стратегии последовательных реакций, получая соединение формулы (1D). В случае соединений формулы (III) и (1D), когда это приводит в присутствии хирального центра, квалифицированному специалисту хорошо понятно, что индивидуальные энантиомеры могут быть получены с использованием приемлемого способа разделения, такого как ВЕЖХ или SFC хроматографии, получая как (+), так и (-) энантиомеры соединений формулы (III) и (1D). Квалифицированному специалисту хорошо понятно, что индивидуальные энантиомеры соединения формулы (III) и (1D) получают и выделяют, как описывается выше, или выделяют с использованием альтернативных методик разделения, таких как ВЕЖХ или SFC, используя приемлемую хиральную стационарную фазу, элюируя приемлемой подвижной фазой как определяется, что является необходимым для выделения необходимых энантиомеров.

В соответствии с вторым способом, соединения формулы (1E) или (1F) могут быть получены из формулы (II) как иллюстрируется на схеме 2.

Схема 2

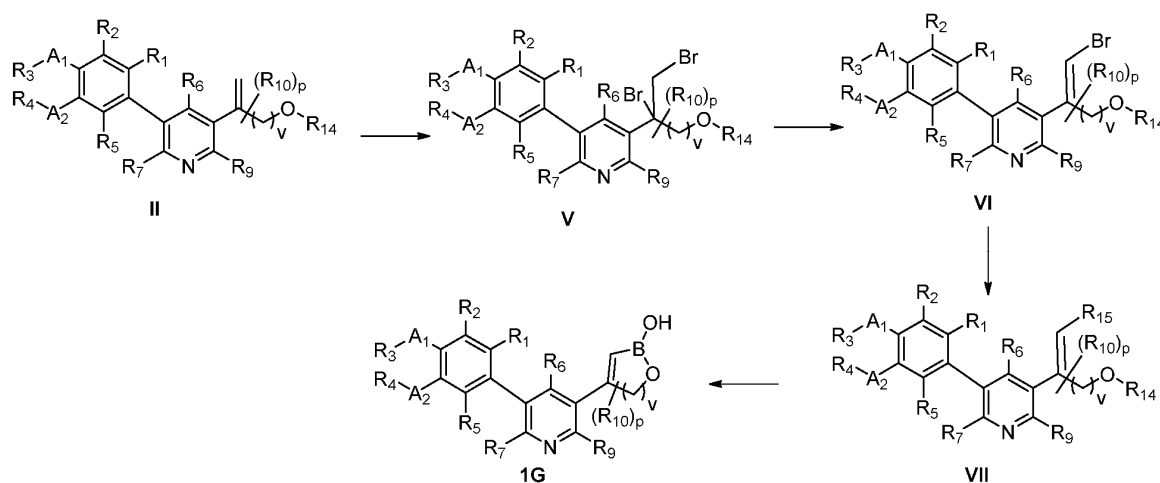


На схеме 2 соединения формулы (1E) или (1F) могут быть получены способом, аналогичным изо-

браженному на схеме 1, используя приемлемые хиральные лиганды, такие как (S,S)-[2-(4'-i-пропилоксазолин-2-ил)фероцинил]дифенилфосфин или (R,R)-[2-(4'-i-пропилоксазолин-2-ил)фероцинил]дифенилфосфин, получая хиральные соединения формулы (IV). Квалифицированный специалист в данной области знает, что стратегии хирального гидроборирования могут использовать альтернативные комбинации хиральных лигандов, катализаторов, источников бора, растворителей и температур. Квалифицированному специалисту хорошо понятно, что соединение формулы (IV) может быть получено и выделено, как описывается выше, или получено *in situ* без выделения по стратегии последовательных реакций, получая соединение формулы (1E) или (1F). Квалифицированный специалист также знает, что соединения формулы (1E) или (1F) могут быть дополнительно обогащены, используя методики кристаллизации или хиральную хроматографию (ВЖХ или SFC) с применением приемлемой хиральной стационарной фазы, элюируя приемлемой подвижной фазой, как определяется, что является необходимым для выделения необходимых энантиомеров.

В соответствии с третьим способом, соединения формулы (1G) могут быть получены из формулы (II), как иллюстрируется на схеме 3.

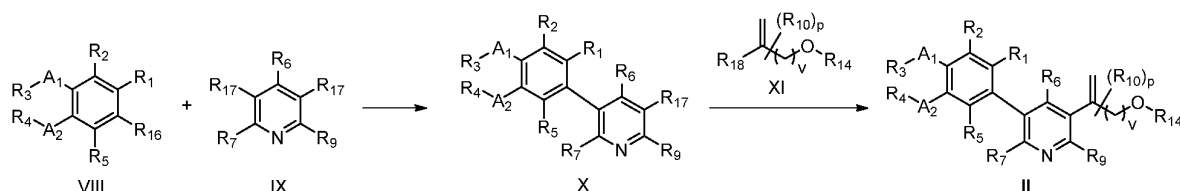
Схема 3



На схеме 3, соединения формулы (II) преобразовываются в соединения формулы (V), когда обрабатываются галогенизирующим агентом, таким как пиридиния трибромид, в приемлемом растворителе, таком как ДХМ, при соответствующей температуре, такой как 0°C. Квалифицированный специалист также знает, что альтернативные способы для конкретного введения приемлемой группы галогена, такой как Br могут быть достигнуты с использованием альтернативных реагентов, растворителей и температур. Соединения формулы (VI) могут быть синтезированы по данному способу или по реакции соединений формулы (V) с использованием DBU с приемлемым растворителем, таким как ДХМ, при приемлемой температуре, такой как 25°C. Соединения формулы (VI) могут быть преобразованы в соединения формулы (VII) (в которых R₁₅=Bpin), используя условия борилирования Мияура (Miyaura). Типичные условия образования боратных сложных эфиров включают Pd(dppf)Cl₂·ДХМ и калия ацетат с биспинаколатобором в 1,4-диоксане при приемлемой температуре, такой как 55°C. Соединение формулы (VII) может быть преобразовано в соединение формулы (1G) в водных кислотных условиях, за счет обработки приемлемой кислотой (уксусной или гидроклоридной) при приемлемой температуре.

Соединения формулы (II) могут быть получены из соединений формул (VIII), (IX), (X) и (XI), как проиллюстрировано на схеме 4.

Схема 4



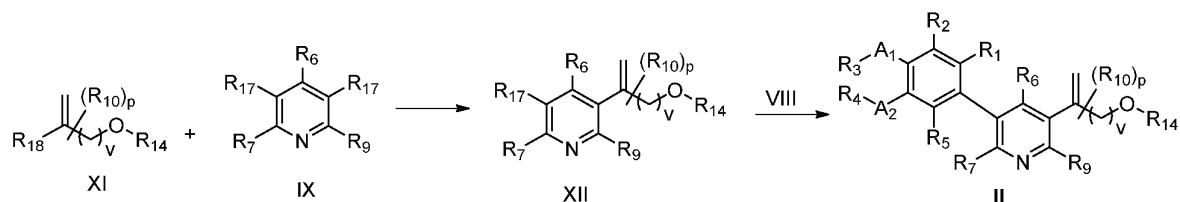
На схеме 4, соединения формулы (X), в которых R₁₇ представляет собой хлор, бром или йод, могут быть получены из соединений формулы (VIII) и (IX), используя приемлемую метал органическую реакцию кросс-сочетания, такую как реакция кросс-сочетания Сузуки, которая, при необходимости, предшествует образованию бороновой кислоты или сложного эфира. Типичные условия кросс-сочетания Сузуки включают палладиевый катализатор, содержащий приемлемые фосфиновые лиганды, в присутствии неорганического основания, в водном диоксане или метаноле, при повышенных температурах или нагревания или под действием микроволнового излучения. Преимущественные условия включают Pd(OAc)₂,

$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ или $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ с или натрия, цезия или калия карбонатом в водном диоксане или метаноле при от комнатной температуры до 120°C . Квалифицированный специалист знает, что стратегии металлоорганической реакции кросс-сочетания могут использоваться, с использованием альтернативных комбинаций металлов, катализаторов, лигандов, оснований, растворителей и температуры. Типичные условия образования бороновых сложных эфиров включают $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ и калия ацетат с биспинаколатодибором с соединениями формулы (VIII), в которых $\text{R}_{16}=\text{хлор}$, бром или йод, в диоксане при кипячении с обратным холодильником. Соединения формулы (VIII) также могут быть получены коммерчески или быть синтезированы квалифицированным специалистом в данной области в соответствии с литературой или по аналогии со способами, описанными в данном документе.

Соединения формулы (II) могут быть получены из соединений формулы (X) и (XI), (в которых $\text{R}_{18}=\text{бороновая кислота}$ или Bpin) через метал органическую реакцию кросс-сочетания, подобную тем, которые описаны ранее. Квалифицированный специалист знает, что альтернативные стратегии металлоорганической реакции кросс-сочетания могут также использоваться с привлечением альтернативных комбинаций металлов, катализаторов, лигандов, оснований, растворителей и температуры. Преимущественные условия Сузуки включают $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ с калия карбонатом и калия ацетатом в водном диоксане при от комнатной температуры до 120°C .

Альтернативно, соединения формулы (II) могут быть получены из соединений формул (VIII), (IX), (XI) и (XII), в обратном порядке, что на схеме 4, как проиллюстрировано схемой 5.

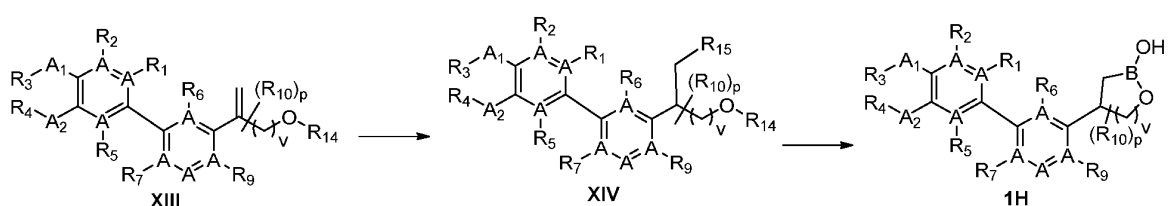
Схема 5



Соединения формулы (XII) могут быть получены из соединений формулы (XI) (в которых $\text{R}_{18}=\text{бороновая кислота}$ или пинакол) и (IX) (в которых R_{17} представляет собой хлор, бром или йод), используя металлоорганическую реакцию кросс-сочетания, как описывается на схеме 4. Преимущественные условия включают $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ с калия карбонатом в водном диоксане при от комнатной температуры до 120°C . Соединения формулы (XI) могут быть синтезированы квалифицированным специалистом в данной области в соответствии с литературой или по аналогии со способами, описанными в данном документе. Соединения формулы (XII) могут быть преобразованы в соединения формулы (II), используя способ, подобный тому, который описан ранее на схеме 4, реакция кросс-сочетания Сузуки, при необходимости, предшествует образованию бороновой кислоты или сложного эфира. Квалифицированный специалист знает, что альтернативные стратегии металлоорганической реакции кросс-сочетания могут также использоваться с привлечением альтернативных комбинаций металлов, катализаторов, лигандов, оснований, растворителей и температуры.

В соответствии с шестым способом, соединения формулы (1H) могут быть получены из формулы (XIII) и (XIV), как иллюстрируется на схеме 6.

Схема 6



Соединения формулы (1H), в которых A представляет собой углерод или азот, могут быть получены способами, аналогичными получению соединений формулы (1D), (1E) или (1F) как описывается на схемах 1-5. Квалифицированному специалисту хорошо понятно, что индивидуальные энантиомеры могут быть получены с использованием приемлемого способа разделения, такого как ВЕЖХ или SFC хроматография с получением как (+), так и (-) энантиомеров соединений формулы (XIV) и (1H). Квалифицированному специалисту также хорошо понятно, что индивидуальный энантиомер соединения формулы (XIV) и (1H) получают и выделяют, как описывается выше, или выделяют, используя альтернативную методику разделения, такую как ВЕЖХ или SFC, используя приемлемую хиральную стационарную фазу, элюируя приемлемой подвижной фазой, как определяется, что является необходимым для выделения необходимых энантиомеров. Дополнительно, соединения формулы (1H), в которых центральное кольцо замещено 5-членным замещенным гетероциклом (проиллюстрированы как Y, в формуле (1)) могут также быть синтезированы способами, аналогичными известным квалифицированному специалисту в данной области.

Соединения и способы по представленному изобретению будут лучше понятны в сочетании со следующими Примерами, которые предназначены для иллюстрации, а не для ограничения объема по изобретению, как определяется в формуле изобретения, которая прилагается.

Сокращения, которые использовались в описаниях схем и примеров, являются следующими: Ac представляет собой ацетил; AcOH представляет собой уксусную кислоту; Ac₂O представляет собой уксусный ангидрид; катализатор Адама представляет собой платины (IV) оксид; Br₂ представляет собой бром; n-BuLi представляет собой н-бутиллития; °C представляет собой градусы по Цельсию; CDCl₃ представляет собой дейтеро-хлороформ; CD₃OD представляет собой дейтеро-метанол; CO₂ представляет собой диоксид углерода; Cs₂CO₃ представляет собой цезия карбонат; 5 представляет собой химический сдвиг; DAST представляет собой N,N-диэтиламино-S,S-дифторсульфиния тетрафторборат; DBU представляет собой 1,8-диазбицикло[5.4.0]ундек-7-ен; ДХЭ представляет собой 1,2-дихлорэтан; ДХМ представляет собой дихлорметан или метилен хлорид; DEA представляет собой диэтиламин; DMAP представляет собой 4-диметиламинопиридин; ДМФ представляет собой диметилформамид; ДМСО представляет собой диметилсульфоксид; ДМСО-d₆ представляет собой дейтеро-диметилсульфоксид; Et₂O представляет собой диэтиловый эфир; EtOAc представляет собой этилацетат; EtOH представляет собой этанол; Et₃N представляет собой триэтиламин; Fe представляет собой железо; г представляет собой грамм; HCl представляет собой гидрохлоридную кислоту; HCO₂H представляет собой муравьиную кислоту; HMTA представляет собой гексаметиленetetрамин; ВЕЖХ представляет собой высокоэффективную жидкостную хроматографию; H₂ представляет собой водород; H₂O представляет собой воду; ч представляет собой часы; ч представляет собой час; Гц представляет собой Герц; IPA представляет собой изопропиловый спирт; IPAm: представляет собой изопропиламин; [Ir(COD)Cl]₂ представляет собой бис(1,5-циклооктадиен)диридия(I) дихлорид; [Ir(COD)OMe]₂ представляет собой (1,5-циклооктадиен)(метокси)иридия(I) димер; K₂CO₃ представляет собой калия карбонат; K₃PO₄ представляет собой калия фосфат триосновной; KBr представляет собой калия бромид; KMnO₄ представляет собой калия перманганат; KOAc представляет собой калия ацетат; л представляет собой литр; ЖХ-МС представляет собой жидкостную хроматографию масс-спектрометрию; LDA представляет собой лития диизопропиламид; LiHMDS представляет собой лития бис(триметилсилил)амид; LiOH представляет собой лития гидроксид моногидрат; LTMP представляет собой лития тетраметилпиперидин; М представляет собой молярный; m-CPBA представляет собой мета-хлорпероксибензойную кислоту; MeCN представляет собой ацетонитрил; MeOH представляет собой метанол; MeNH₂ представляет собой метиламин; мг представляет собой миллиграмм; MgSO₄ представляет собой магния сульфат; МГц представляет собой мега Герц; мин представляет собой минуты; мл представляет собой миллилитр; мм представляет собой миллиметр; ммоль представляет собой миллимоль; моль представляет собой моль; МС m/z представляет собой пик масс-спектра; MTBE представляет собой трет-бутилметиловый простой эфир; MsCl представляет собой мезилхлорид; NaBH₄ представляет собой натрия боргидрид; Na₂CO₃ представляет собой натрия карбонат; NaOH представляет собой натрия гидроксид; NaOMe представляет собой натрия метоксид; Na₂SO₄ представляет собой натрия сульфат; NBS представляет собой N-бром сукцинимид; NH₃ представляет собой аммиак; NH₄Cl представляет собой аммония хлорид; NH₂OH·HCl представляет собой гидроксилламин гидрохлорид; NH₄OH представляет собой аммония гидроксид; nM представляет собой наномолярный; PCl₅ представляет собой фосфора пентахлорид; Pd/C представляет собой палладий на угле; Pd(dppf)Cl₂ представляет собой [1,1'-бис(дифенилфосфино)фероцен]дихлорпалладий(II); Pd(dppf)Cl₂·ДХМ представляет собой [1,1'-бис(дифенилфосфино)фероцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном; Pd(dppf)·tBu представляет собой [1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино) фероцен]дихлорпалладий(II); Pd(OAc)₂ представляет собой палладия ацетат; PPh₃ представляет собой трифенилфосфин; петролейный эфир представляет собой петролейный эфир; pH представляет собой количество водорода; Pin₂B₂ представляет собой бис(пинаколато)дибор; PinBO-iPr представляет собой 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан; фунт/кв.дюйм представляет собой фунты на квадратный дюйм; м.д. представляет собой миллионную долю; POCl₃ представляет собой фосфора оксихлорид; PrOH представляет собой 1-пропанол; PtO₂ представляет собой платины(IV) оксид; к.т. представляет собой комнатную температуру, RT представляет собой время удержания; SEM-Cl представляет собой 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид; SFC представляет собой сверхкритическую жидкостную хроматографию; TBS представляет собой трет-бутилдиметилсилил; TBS-Cl представляет собой трет-бутилдиметилсилилхлорид; tBu₃P представляет собой три-трет-бутилфосфин; ТФО представляет собой трифторуксусную кислоту; ТФОА представляет собой трифторуксусный ангидрид; TiCl₄ представляет собой титана тетрахлорид; TfO представляет собой трифторметансульфонил; Tf₂O представляет собой трифторметансульфоновый ангидрид; pTsOH представляет собой п-толуолсульфоновую кислоту; Turbo Grignard представляет собой раствор комплекса изопропилмагния хлорида, лития хлорида; Xantphos представляет собой 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен; XPhos-Pd-G2 представляет собой хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II).

¹H и ¹⁹F спектры ядерно-магнитного резонанса (ЯМР) во всех случаях отвечали предложенным структурам. Характеристические химические сдвиги (δ) приводятся в миллионных долях слабого поля от

тетраметилсилана (для ^1H -ЯМР) и сильного поля от трихлор-фтор-метана (для ^{19}F -ЯМР), используя общепринятые сокращения для обозначения основных пиков: например, с, синглет; д, дублет; т, триплет; кв, квартет; дд, дублет дублетов; дт, дублет триплетов; тд, триплет дублетов; м, мультиплет; ш, широкий. Следующие сокращения использовались для общепринятых растворителей: CDCl_3 , дейтеро-хлороформ; DMSO-d_6 , дейтеро-диметилсульфоксид; и CD_3OD , дейтеро-метанол. При необходимости, таутомеры могут быть записаны в пределах данных ЯМР; и некоторые обменные протоны могут быть не видимыми.

Масс-спектры, МС (m/z), регистрировали, используя или электроспрей ионизацию (ESI) или химическую ионизацию при атмосферном давлении (APCI).

Там, где это уместно, если не указано иное, предоставленные данные m/z касаются изотопов ^{19}F , ^{35}Cl , ^{79}Br и ^{127}I .

При использовании препаративной ТСХ или колоночной хроматографии (диоксид кремния), квалифицированный специалист в данной области может выбрать любую комбинацию соответствующих растворителей для очистки желаемого соединения.

Конкретные вращения, которые основываются на уравнении

$$[\alpha] = (100\alpha)/(l \times c),$$

представлены, в качестве безразмерных чисел, где концентрация с указывается в г/100 мл и длина пробега l указывается в дециметрах. Единицы удельного вращения, (град.мл)/г (дм) являются внутренними и не включены с представленным значением.

Далее приводятся аналитические и препаративные хроматографические способы, которые используются для анализа и очистки соединений по изобретению.

Препаративные SFC способы.

Преп. SFC способ А: Колонка: Chiralpak IC-H, 250 мм×30 мм, 5 мк; Подвижная фаза - Изократические условия: CO_2/EtOH , 60/40 (об./об.); Скорость потока: 65 мл/мин.

Преп. SFC способ В: Колонка: Lux Amylose-1 250 мм×30 мм, 5 мк; Подвижная фаза - Изократические условия: CO_2/MeOH + 0,2% (7н. аммиак в MeOH) 80/20 (об./об.); Скорость потока: 150 мл/мин.

Преп. SFC способ С: Колонка: Chiralpak IC-H, 250 мм×50 мм, 5 мк; Подвижная фаза - Изократические условия: CO_2/IPA 85/15 (об./об.); Скорость потока: 250 мл/мин.

Преп. SFC способ D: Колонка: Chiralcel OJ, 250 мм×30 мм, 5 мк; Подвижная фаза - Изократические условия: CO_2/IPA , 65/35 (об./об.); Скорость потока: 50 мл/мин.)

Преп. SFC способ E: Колонка: Daicel Chiralpak AD, 250 мм×30 мм, 5 мк; Подвижная фаза - Изократические условия: CO_2/EtOH (0,1% NH_4OH), 60/40 (об./об.); Скорость потока: 50 мл/мин.

Преп. SFC способ F: Колонка: Daicel Chiralpak IC, 250 мм×30 мм, 5 мк; Подвижная фаза - Изократические условия: CO_2/EtOH (0,1% NH_4OH), 60/40 (об./об.); Скорость потока: 200 мл/мин.)

Преп. SFC способ G: Колонка: Daicel Chiralpak AD, 250 мм×50 мм, 10 мк; Подвижная фаза - Изократические условия: CO_2/EtOH (0,1% NH_4OH), 55/45 (об./об.); Скорость потока: 200 мл/мин.

Преп. SFC способ H: Колонка: Chiralpak IC-H, 250 мм×30 мм, 5 мк; Подвижная фаза - Изократические условия: CO_2/EtOH (0,1% NH_4OH), 75/25 (об./об.); Скорость потока: 200 мл/мин.

Преп. SFC способ I: Колонка: Chiralpak IC, 250 мм×30 мм, 10 мк; Подвижная фаза - Изократические условия: CO_2/EtOH (0,1% NH_4OH), 60/40 (об./об.); Скорость потока: 60,0 мл/мин.

Преп. SFC способ J: Колонка: Chiralpak IC 250 мм×30мм, 10 мк; Подвижная фаза - Изократические условия: CO_2/EtOH (0,1% NH_4OH), 80/20 (об./об.); Скорость потока: 60 мл/мин.

Преп. SFC способ K: Колонка: Chiralpak AD, 250 мм×30 мм, 5 мк; Подвижная фаза - Изократические условия: CO_2/MeOH (0,1% NH_4OH), 75/25 (об./об.); Скорость потока: 50,0 мл/мин.

Преп. SFC способ L: Колонка: Chiralpak AD, 250 мм×30 мм, 10 мк; Подвижная фаза - Изократические условия: CO_2/MeOH (0,1% NH_4OH), 75/25 (об./об.); Скорость потока: 200,0 мл/мин.

Преп. SFC способ M: Колонка: Chiralpak IC, 250 мм×30 мм, 5 мк; Подвижная фаза - Изократические условия: CO_2/EtOH (0,1% NH_4OH), 55/45 (об./об.); Скорость потока: 50,0 мл/мин.

Преп. SFC способ N: Колонка: Chiralpak IC, 250 мм×30 мм, 5 мк; Подвижная фаза - Изократические условия: CO_2/EtOH (0,1% NH_4OH), 75/25 (об./об.); Скорость потока: 60,0 мл/мин.

Преп. SFC способ O: Колонка: Daicel Chiralpak AD, 250 мм×50 мм, 10 мк; Подвижная фаза - Изократические условия: CO_2/MeOH , 60/40 (об./об.); Скорость потока: 200 мл/мин.

Преп. SFC способ P: Колонка: Chiralcel OJ-H, 250 мм×30 мм, 5 мк; Подвижная фаза - Изократические условия: CO_2/EtOH (0,1% NH_4OH), 85/15 (об./об.); Скорость потока: 50 мл/мин.

Преп. SFC способ Q: Колонка: Daicel Chiralpak AD, 250 мм×30 мм, 5 мк; Подвижная фаза - Изократические условия: CO_2/IPA (0,1% NH_4OH), 75/25 (об./об.); Скорость потока: 60 мл/мин.

Преп. SFC способ R: Колонка: Chiral Technologies AD-H, 250 мм×21 мм, 5 мк; Подвижная фаза - Изократические условия: CO_2/MeOH (0,2% NH_4OH), 80/20 (об./об.); Скорость потока: 75 мл/мин.

Преп. SFC способ S: Колонка: Princeton PPU, 250 мм×30 мм, 5 мк; Подвижная фаза - Изократические условия: CO_2/MeOH , 80/20 (об./об.); Скорость потока: 80 мл/мин.

Аналитические SFC способы.

Аналитический SFC способ A: Колонка: Chiralpak IC, 250 мм×4,6 мм, 5 мк; Подвижная фаза A: CO₂, Подвижная фаза B: EtOH (0,05% изопропиламин); Градиент: A:B=65:35; Скорость потока: 2,5 мл/мин.

Аналитический SFC способ B: Колонка: Lux Amylose-1, 250 мм×4,6 мм, 5 мк; Подвижная фаза A: CO₂, Подвижная фаза B: MeOH (0,2% MeNH₂); Градиентное элюирование (время,%A,%B): (0 мин, 95%A, 5%B), (1,0 мин, 95%A, 5%B), (9,0 мин, 40%A, 60%B), (10 мин, 95%A, 5%B); Скорость потока: 3,0 мл/мин.

Аналитический SFC способ C: Колонка: Chiralpak IC-3, 150 мм×4,6 мм, 3 мк; Подвижная фаза A: CO₂, Подвижная фаза B: IPA (0,05% DEA); Градиентное элюирование (время,%A,%B): (0 мин, 95%A, 5%B), (5,5 мин, 60%A, 40%B), (8,5 мин, 60%A, 40%B), (10 мин, 95%A, 5%B), Скорость потока: 2,5 мл/мин.

Аналитический SFC способ D: Колонка: Chiralpak AD-3, 150 мм×4,6 мм, 3 мк; Подвижная фаза A: CO₂, Подвижная фаза B: EtOH (0,05% DEA); Градиентное элюирование (время,%A,%B): (0 мин, 95%A, 5%B), (5,5 мин, 60%A, 40%B), (8,5 мин, 60%A, 40%B), (10 мин, 95%A, 5%B), Скорость потока: 2,5 мл/мин.

Аналитический SFC способ E: Колонка: Chiralpak IC-3, 150 мм×4,6 мм, 3 мк; Подвижная фаза A: CO₂, Подвижная фаза B: EtOH (0,05% DEA); Градиентное элюирование (время,%A,%B): (0 мин, 95%A, 5%B), (5,5 мин, 60%A, 40%B), (8,5 мин, 60%A, 40%B), (10 мин, 95%A, 5%B), Скорость потока: 2,5 мл/мин.

Аналитический SFC способ F: Колонка: Chiralpak AD-3, 50 мм×3,0 мм, 3 мк; Подвижная фаза - Изократические условия: CO₂/EtOH (0,05% DEA), 60/40 (об./об.); Скорость потока: 2,0 мл/мин.

Аналитический SFC способ G: Колонка: Chiralpak AD-3, 150 мм×4,6 мм, 3 мк; Подвижная фаза A: CO₂, Подвижная фаза B: MeOH (0,05% DEA); Градиентное элюирование (время,%A,%B): (0 мин, 95%A, 5%B), (5,0 мин, 60%A, 40%B), (7,5 мин, 60%A, 40%B), (10 мин, 95%A, 5%B), Скорость потока: 2,5 мл/мин.

Аналитический SFC способ H: Колонка: Chiralcel OJ-3, 100 мм×4,6 мм, 3 мк; Подвижная фаза A: CO₂, Подвижная фаза B: EtOH (0,05% DEA); Градиентное элюирование (время,%A,%B): (0 мин, 95%A, 5%B), (5,0 мин, 60%A, 40%B), (7,5 мин, 60%A, 40%B), (8,5 мин, 95%A, 5%B), Скорость потока: 2,8 мл/мин.

Аналитический SFC способ I: Колонка: Chiralpak IC-3, 150 мм×4,6 мм, 3 мк; Подвижная фаза A: CO₂, Подвижная фаза B: EtOH; Градиентное элюирование (время,%A,%B): (0 мин, 95%A, 5%B), (5,5 мин, 60%A, 40%B), (8,5 мин, 60%A, 40%B), (10 мин, 95%A, 5%B), Скорость потока: 2,5 мл/мин.

Аналитический SFC способ J: Колонка: Chiralpak AD-3, 150 мм×4,6 мм, 3 мк; Подвижная фаза A: CO₂, Подвижная фаза B: EtOH (0,05% DEA); Градиентное элюирование (время,%A,%B): (0 мин, 95%A, 5%B), (5,0 мин, 60%A, 40%B), (7,5 мин, 60%A, 40%B), (10 мин, 95%A, 5%B), Скорость потока: 2,5 мл/мин.

Аналитический SFC способ K: Колонка: Chiral Technologies AD-H, 100 мм×4,6 мм, 3 мк; Подвижная фаза A: CO₂, Подвижная фаза B: MeOH (0,2% NH₄OH); Градиентное элюирование (время,%A,%B): (5 мин, 60%A, 40%B), [Скорость потока: 1,5 мл/мин.

Аналитический SFC способ L: Колонка: ChiralCel OJ-H, 150 мм×4,6 мм, 5 мк; Подвижная фаза A: CO₂, Подвижная фаза B: EtOH (0,05% DEA); Градиентное элюирование (время,%A,%B): (0 мин, 95%A, 5%B), (5,0 мин, 60%A, 40%B), (8,5 мин, 60%A, 40%B), (10 мин, 95%A, 5%B), Скорость потока: 2,5 мл/мин.

Аналитический SFC способ M: Колонка: Chiral Tech IG, 250 мм×4,6 мм, 5 мк; Подвижная фаза A: CO₂, Подвижная фаза B: MeOH (0,2% 7N NH₃ in MeOH); Градиентное элюирование (время,%A,%B): (0 мин, 95%A, 5%B), (1,0 мин, 95%A, 5%B), (9,0 мин, 40%A, 60%B), (9,5 мин, 40%A, 60%B), (10 мин, 95%A, 5%B), Скорость потока: 3,0 мл/мин.

Аналитический SFC способ N: Колонка: Chiralcel OJ-H 250 мм×4,6 мм, 5 мк; Подвижная фаза A: CO₂, Подвижная фаза B: IPA (0,05% IPAm), Градиентное элюирование: B в A от 10 до 40% в 10 мин, Скорость потока: 2,5 мл/мин.

Аналитический SFC способ O: Колонка: ChiralPak AY-3 150 мм×4,6 мм, 3 мк; Подвижная фаза: A: CO₂, Подвижная фаза B: Метанол (0,05% DEA); Градиентное элюирование: (время,%A,%B): (0 мин, 95%A, 5%B), (5,5 мин, 60%A, 40%B), (8,5 мин, 60%A, 40%B) (10 мин, 95%A, 5%B), Скорость потока: 2,5 мл/мин.

Аналитический SFC способ P: Колонка: Chiralcel OJ-3 100 мм×4,6 мм, 3 мк; Подвижная фаза: A: CO₂, Подвижная фаза B: Метанол (0,05% DEA); Градиентное элюирование: (время,%A,%B): (0 мин, 95%A, 5%B), (5,5 мин, 60%A, 40%B), (7,5 мин, 60%A, 40%B) (10 мин, 95%A, 5%B), Скорость потока: 2,8 мл/мин.

Аналитический SFC способ Q: Колонка: ChiralCel OD-3, 150 мм×4,6 мм, 3 мк; Подвижная фаза A: CO₂, Подвижная фаза B: EtOH (0,05% DEA); Градиентное элюирование (время,%A,%B): (0 мин, 95%A, 5%B), (5,0 мин, 60%A, 40%B), (5,5 мин, 95%A, 5%B), (7 мин, 95%A, 5%B), Скорость потока: 2,5 мл/мин.

Аналитический SFC способ R: Колонка: Chiralpak AD-3, 100 мм×4,6 мм, 3 мк; Подвижная фаза - Изократические условия: CO₂/EtOH (0,05% DEA), 60/40 (об./об.); Скорость потока: 2,08 мл/мин.

Аналитический SFC способ S: Колонка: Chiral Technologies OJ-H, 100 мм×4,6 мм, 5 мк; Подвижная фаза - Изократические условия: CO₂/EtOH (0,2% NH₄OH), 95/5 (об./об.); Скорость потока: 3,0 мл/мин.

Аналитический SFC способ T: Колонка: Chiralpak IC, 100 мм×4,6 мм, 3 мк; Подвижная фаза A: CO₂, Подвижная фаза B: EtOH (0,05% DEA); Градиентное элюирование (время,%A,%B): (0 мин, 95%A, 5%B), (0,5 мин, 95%A, 5%B) (4,5 мин, 60%A, 40%B), (7,0 мин, 60%A, 40%B), (9,5 мин, 95%A, 5%B), Скорость потока: 1,5 мл/мин.

Аналитический SFC способ U: Колонка: Lux Amylose-2, 100 мм×4,6 мм, 5 мк; Подвижная фаза A: CO₂, Подвижная фаза B: MeOH (0,2% NH₄OH); Градиентное элюирование (время,%A,%B): (0 мин, 70%A, 30%B), (5,0 мин, 70%A, 30%B); Скорость потока: 1,5 мл/мин.

Аналитический SFC способ V: Колонка: Chiral Technologies AD-H, 100 мм×4,6 мм, 5 мк; Подвижная фаза A: CO₂, Подвижная фаза B: MeOH (0,2% Аммония гидроксид); Градиентное элюирование (время,%A,%B): (0 мин, 85%A, 15%B) (10 мин, 85%A, 15%B). Скорость потока: 1,5 мл/мин.

Аналитический SFC способ W: Колонка: Chiral Tech IG, 250 мм×4,6 мм, 5 мк; Подвижная фаза A: CO₂, Подвижная фаза B: EtOH; Градиентное элюирование (время,%A,%B): (0 мин, 95%A, 5%B), (1,0 мин, 95%A, 5%B), (9,0 мин, 40%A, 60%B), (9,5 мин, 40%A, 60%B), (10 мин, 95%A, 5%B), Скорость потока: 3,0 мл/мин.

Аналитический SFC способ X: Колонка: ChiralPak AY, 150 мм×4,6 мм, 3 мк; Подвижная фаза A: CO₂, Подвижная фаза B: EtOH (0,05% DEA); Градиентное элюирование (время,%A,%B): (0 мин, 95%A, 5%B), (5,0 мин, 40%A, 60%B), (7,5 мин, 40%A, 60%B), (10 мин, 95%A, 5%B), Скорость потока: 2,5 мл/мин.

Аналитический SFC способ Y: Колонка: Chiral Tech OJ-H, 100 мм×4,6 мм, 5 мк; Подвижная фаза A: CO₂, Подвижная фаза B: MeOH (0,2% NH₄OH); Градиентное элюирование (время,%A,%B): (0 мин, 95%A, 5%B), (10 мин, 95%A, 5%B), Скорость потока: 1,5 мл/мин.

Аналитический SFC способ Z: Колонка: Chiralcel OJ-3, 150 мм×4,6 мм, 3 мк; Подвижная фаза A: CO₂, Подвижная фаза B: EtOH (0,05% DEA); Градиентное элюирование (время,%A,%B): (0 мин, 95%A, 5%B), (5 мин, 60%A, 40%B), (7,5 мин, 60%A, 40%B), (10 мин, 95%A, 5%B), Скорость потока: 2,5 мл/мин.

Аналитический SFC способ AA: Колонка: ChiralPak AD-3 100 мм×4,6 мм, 3 мк; Подвижная фаза: A: CO₂, Подвижная фаза B: MeOH (0,05% DEA); Градиентное элюирование: (время,%A,%B): (0 мин, 60%A, 40%B), Скорость потока: 2,8 мл/мин.

Аналитический SFC способ BA: Колонка: Chiralpak IC-3, 150 мм×4,6 мм, 3 мк; Подвижная фаза A: CO₂, Подвижная фаза B: IPA (0,05% DEA); Градиентное элюирование (время,%A,%B): (0 мин, 95%A, 5%B), (5 мин, 60%A, 40%B), (7,5 мин, 60%A, 40%B), (10 мин, 95%A, 5%B), Скорость потока: 2,5 мл/мин.

Аналитический SFC способ CA: Колонка: Lux Cellulose 100 мм×4,6 мм, 5 мк; Подвижная фаза: A: CO₂, Подвижная фаза B: MeOH (0,2% NH₄OH); Градиентное элюирование: (время,%A,%B): (0 мин, 70%A, 30%B), (5 мин, 70%A, 30%B), Скорость потока: 1,5 мл/мин.

Аналитический SFC способ DA: Колонка: Lux Cellulose-2, 150 мм×4,6 мм, 5 мк; Подвижная фаза A: CO₂, Подвижная фаза B: MeOH (0,05% DEA); Градиентное элюирование (время,%A,%B): (0 мин, 95%A, 5%B), (5,0 мин, 60%A, 40%B), (8,5 мин, 60%A, 40%B), (10 мин, 95%A, 5%B), Скорость потока: 2,5 мл/мин.

Аналитический SFC способ EA: Колонка: Chiralcel OJ-3, 150 мм×4,6 мм, 3 мк; Подвижная фаза - Изократические условия: CO₂/EtOH (0,05% DEA), 60/40 (об./об.); Скорость потока: 2,5 мл/мин.

Аналитический SFC способ FA: Колонка: ChiralPak AD-3, 250 мм×4,6 мм, 5 мк; Подвижная фаза A: CO₂, Подвижная фаза B: EtOH (0,05% IPAm); Градиентное элюирование (время,%A,%B): (0 мин, 65%A, 35%B), Скорость потока: 2,5 мл/мин.

Аналитический SFC способ GA: Колонка: Chiral Tech IC, 250 мм×4,6 мм, 5 мк; Подвижная фаза A: CO₂, Подвижная фаза B: IPA (0,2% NH₃ в MeOH); Градиентное элюирование (время,%A,%B): (0 мин, 95%A, 5%B), (1 мин, 95%A, 5%B), (9 мин, 40%A, 60%B), (9,5 мин, 40%A, 60%B), (10 мин, 95%A, 5%B), Скорость потока: 2,5 мл/мин.

Препаративные ВЕЖХ способы.

Преп. ВЕЖХ способ A: Колонка: Xtimate C18, 150 мм×25 мм, 5 мк; Подвижная фаза A: вода (0,05% NH₄OH об./об.), Подвижная фаза B MeCN; B%: 18-58%, 12 мин; Скорость потока: 25 мл/мин.

Преп. ВЕЖХ способ B: Колонка: Phenomenex XB-C18, 250 мм×21,2 мм, 5 мк; Подвижная фаза A: вода (0,1% HCO₂H), Подвижная фаза B: MeCN (0,1% HCO₂H); Градиентное элюирование (время,%A,%B): (0 мин, 95%A, 5%B), (1,5 мин, 95%A, 5%B), (10,0 мин, 0%A, 100%B), (11 мин, 0%A, 100%B), (12,5 мин, 95%A, 5%B); Скорость потока: 27 мл/мин.

Преп. ВЕЖХ способ C: Колонка: Waters Atlantis C18, 50 мм×4,6 мм, 5 мк; Подвижная фаза A: вода (0,05% ТФО), Подвижная фаза B: MeCN (0,05% ТФО); Градиентное элюирование (время,%A,%B): (0 мин, 95%A, 5%B), (4 мин, 5%A, 95%B), (5 мин, 5%A, 95%B); Скорость потока: 2 мл/мин.

Преп. ВЕЖХ способ D: Колонка: Xtimate C18, 150 мм×25 мм, 5 мк; Подвижная фаза А: вода (0,05% аммония гидроксид), Подвижная фаза В: MeCN; В%: 25 - 65%, 12 мин, Скорость потока: 25 мл/мин.

Преп. ВЕЖХ способ E: Колонка: Waters Xbridge, 150 мм×25 мм, 5 мк; Подвижная фаза А: вода (10мм NH₄HCO₃), Подвижная фаза В: MeCN; В%: 20-50%, 12 мин.

Преп. ВЕЖХ способ F: Колонка: Phenomenex luna C18, 250 мм×80 мм, 10 мк; Подвижная фаза А: вода (0,1%ТФО), Подвижная фаза В: MeCN; В%: 1-25%, 20 мин.

Преп. ВЕЖХ способ G: Колонка: Phenomenex Synergi Max-RP, 250 мм×80 мм, 10 мк; Подвижная фаза А: вода (0,1%ТФО), Подвижная фаза В: MeCN; В%: 10-40%, 20 мин.

Преп. ВЕЖХ способ H: Колонка: Boston Green ODS, 150 мм×30 мм, 5 мк; Подвижная фаза А: вода (0,225% HCO₂H), Подвижная фаза В: MeCN; В%: 5-53%, 11 мин, Скорость потока: 25 мл/мин.

Преп. ВЕЖХ способ I: Колонка: Agela Durashell C18, 150 мм×25 мм, 5 мк; Подвижная фаза А: вода (0,225% HCO₂H), Подвижная фаза В: MeCN; В%: 9-39%, 12 мин, скорость потока: 25 мл/мин.

Преп. ВЕЖХ способ J: Колонка: Phenomenex Gemini C18, 250 мм×50 мм, 10 мк; Подвижная фаза А: вода (0,05% аммония гидроксид), Подвижная фаза В: MeCN; В%: 5-25%, 15 мин, скорость потока: 100 мл/мин.

Преп. ВЕЖХ способ K: Колонка: Agela Durashell C18, 150 мм×25 мм, 5 мк; Подвижная фаза А: вода (0,225% HCO₂H), Подвижная фаза В: MeCN; В%: 0-32%, 11 мин, Скорость потока 25 мл/мин.

Преп. ВЕЖХ способ L: Колонка: Xtimate C18, 150 мм×25 мм, 5 мк; Подвижная фаза А: вода (0,05% NH₄OH об./об.), Подвижная фаза В: MeCN; В%: 15-55%, 12 мин, Скорость потока: 25 мл/мин.

Преп. ВЕЖХ способ M: Колонка: Agela Durashell 150 мм×25 мм, 5 мк; Подвижная фаза А: вода (0,05% NH₄OH об./об.), Подвижная фаза В: MeCN; В%: 30-60%, 2,5 мин, Скорость потока: 25 мл/мин.

Преп. ВЕЖХ способ N: Колонка: Phenomenex luna C18, 250 мм×80 мм, 10 мк; Подвижная фаза А: вода (0,1%ТФО), Подвижная фаза В: MeCN; В%: 25-55%, 20 мин, Скорость потока: 25 мл/мин.

Преп. ВЕЖХ способ O: Колонка: Agela Durashell, 150 мм×25 мм, 5 мк; Подвижная фаза А: вода (0,05% NH₄OH об./об.), Подвижная фаза В: MeCN; В%: 25-55%, 10 мин, Скорость потока: 25 мл/мин.

Преп. ВЕЖХ способ P: Колонка: Agela Durashell, 150 мм×25 мм, 5 мк; Подвижная фаза А: вода (0,05% NH₄OH об./об.), Подвижная фаза В: MeCN; В%: 30-60%, 10 мин, скорость потока: 25 мл/мин.

Преп. ВЕЖХ способ Q: Колонка: Agela Durashell, 150 мм×25 мм, 5 мк; Подвижная фаза А: вода (0,05% NH₄OH об./об.), Подвижная фаза В: MeCN; В%: 23-53%, 10 мин, скорость потока: 25 мл/мин.

Преп. ВЕЖХ способ R: Колонка: Phenomenex Gemini C18, 250 мм×50 мм, 10 мк; Подвижная фаза А: вода (0,05% NH₄OH об./об.), Подвижная фаза В: MeCN; Градиентное элюирование (время,%А,%В): (0 мин, 90%А, 10%В), (15 мин, 60%А, 40%В), (18 мин, 0%А, 100%В), Скорость потока: 110 мл/мин.)

Преп. ВЕЖХ способ S: Колонка: Phenomenex Gemini C18, 250 мм×50 мм, 10 мк; Подвижная фаза А: вода (0,05% NH₄OH об./об.), Подвижная фаза В: MeCN; Градиентное элюирование (время,%А,%В): (0 мин, 80%А, 20%В), (15 мин, 60%А, 40%В), (18 мин, 0%А, 100%В), Скорость потока: 110 мл/мин.

Преп. ВЕЖХ способ T: Колонка: Phenomenex Gemini C18, 250 мм×50 мм, 10 мк; Подвижная фаза А: вода (0,05% NH₄OH об./об.), Подвижная фаза В: MeCN; В%: 20-40%, 15 мин, скорость потока 110 мл/мин.

Преп. ВЕЖХ способ U: Колонка: Phenomenex Gemini C18, 250 мм×50 мм, 10 мк; Подвижная фаза А: вода (0,05% NH₄OH об./об.), Подвижная фаза В: MeCN; Градиентное элюирование (время,%А,%В): (0 мин, 75%А, 25%В), (15 мин, 55%А, 45%В), (18 мин, 0%А, 100%В), Скорость потока: 110 мл/мин.

Преп. ВЕЖХ способ V: Колонка: Phenomenex Synergi Max-RP, 150 мм×50 мм, 10 мк; Подвижная фаза А: вода (0,225% HCO₂H), Подвижная фаза В: MeCN; В%: 0-30%, 25 мин, скорость потока 120 мл/мин.

Преп. ВЕЖХ способ W: Колонка: Xtimate C18, 150 мм×25 мм, 5 мк; Подвижная фаза А: вода (0,05% NH₄OH об./об.), Подвижная фаза В: MeCN; В%: 17-57%, 12 мин, Скорость потока: 25 мл/мин.

Преп. ВЕЖХ способ X: Колонка: Agela Durashell C18, 150 мм×30 мм, 5 мк; Подвижная фаза А: вода, Подвижная фаза В: MeCN; Градиентное элюирование (время,%А,%В): (0 мин, 82%А, 18%В), (10 мин, 42%А, 58%В), (18 мин, 0%А, 100%В), Скорость потока: 25 мл/мин.

Преп. ВЕЖХ способ Y: Колонка: Boston Green ODS, 150 мм×30 мм, 5 мк; Подвижная фаза А: вода (0,05% NH₄OH об./об.), Подвижная фаза В: MeCN; В%: 45-65%, 9 мин, Скорость потока 25 мл/мин.

Преп. ВЕЖХ способ Z: Колонка: Phenomenex Gemini C18, 250 мм×50 мм, 10 мк; Подвижная фаза А: вода (0,05% NH₄OH об./об.), Подвижная фаза В: MeCN; Градиентное элюирование (время,%А,%В): (0 мин, 80%А, 20%В), (15 мин, 60%А, 40%В), (18 мин, 0%А, 100%В), Скорость потока: 110 мл/мин.

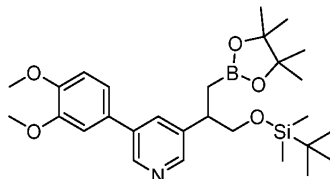
Преп. ВЕЖХ способ AA: Колонка: Gemini C18, 15 мм×21,2 мм, 5 мк; Подвижная фаза А: вода (0,1% HCO₂H) Подвижная фаза В: MeCN (0,1% HCO₂H); В% 25-35%; 25 мл/мин.

Преп. ВЕЖХ способ BA: Колонка: Agela Durashell C18, 150 мм×30 мм, 5 мк; Подвижная фаза А: вода (0,05% NH₄OH об./об.), Подвижная фаза В: MeCN; В%: 20-55%, 15 мин, Скорость потока: 25 мл/мин.

Преп. ВЕЖХ способ CA: Колонка: Phenomenex Gemini C18, 250 мм×50 мм, 10 мк; Подвижная фаза А: вода (0,05% NH₄OH об./об.), Подвижная фаза В: MeCN; Градиентное элюирование (время,%А,%В): (0 мин, 75%А, 25%В), (15 мин, 55%А, 45%В), (18 мин, 0%А, 100%В); Скорость потока: 110 мл/мин.

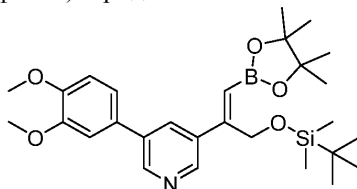
Примеры

Получение 1: 3-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-5-(3,4-диметоксифенил)пиридин



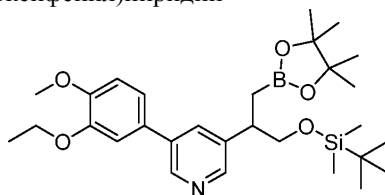
В раствор 3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)проп-1-ен-2-ил)-5-(3,4-диметоксифенил)пиридина (получение 2, 1,6 г, 3,13 ммоль) в EtOAc (50 мл) добавляли Pd/C (0,5 г, 10% нагрузка). Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (5 фунт/кв.дюйм) при 20°C на протяжении приблизительно 3 ч. Смесь фильтровали и концентрировали с получением 3-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-5-(3,4-диметоксифенил)пиридина (1,2 г), который использовался непосредственно без дополнительной очистки. 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 8,69 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,18 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,12 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,04-7,01 (м, 1H), 4,15-4,20 (м, 1H), 4,00 (д, $J=8,4$ Гц, 6H), 3,75-3,79 (м, 1H), 2,10 (с, 12H), 1,31 (д, $J=11,2$ Гц, 9H), 1,15 (д, $J=12,8$ Гц, 1H), 0,88 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 0,01-0,02 (м, 6H). ЖХ-МС $m/z=514 [MH]^+$.

Получение 2: 3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)проп-1-ен-2-ил)-5-(3,4-диметоксифенил)пиридин



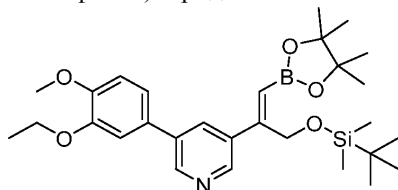
Раствор 3-(1-бром-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-5-(3,4-диметоксифенил)пиридина (получение 37, 0,83 г, 1,79 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (73 мг, 89 мкмоль), KOAc (263 мг, 2,68 ммоль) и Pin_2B_2 (CAS 73183-34-3, 681 мг, 2,68 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) нагревали до 55°C в атмосфере N_2 на протяжении 12 ч. Смесь концентрировали и остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали петролейным эфиром/EtOAc (3:1) с получением 3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)проп-1-ен-2-ил)-5-(3,4-диметоксифенил)пиридина (900 мг, 98%). 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 8,74 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,13-7,16 (м, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,98 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,90 (с, 1H), 4,97 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,94 (с, 3H). ЖХ-МС $m/z=512 [MH]^+$.

Получение 3: 3-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-5-(3-этокси-4-метоксифенил)пиридин



3-(1-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-5-(3-этокси-4-метоксифенил)пиридин (3,8 г, 95%) получали способом, аналогичным получению 1, используя 3-(1-бром-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-5-(3-этокси-4-метоксифенил)пиридин (получение 4, 4,0 г, 7,6 ммоль), который использовался без дополнительной очистки.

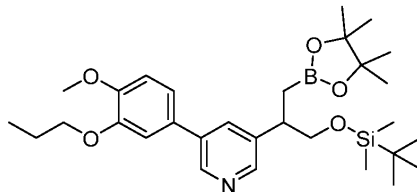
Получение 4: 3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)проп-1-ен-2-ил)-5-(3-этокси-4-метоксифенил)пиридин



3-(3-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-1-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)проп-1-ен-2-ил)-5-(3-этокси-4-метоксифенил)пиридин (7,5 г, 97%) получали способом, аналогичным получению 2, используя 3-(1-бром-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-5-(3-этокси-4-метоксифенил)пиридин (получение 38, 7,0 г, 14,6 ммоль). 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 8,69-8,73 (м, 2H), 8,03 (с, 1H), 7,14

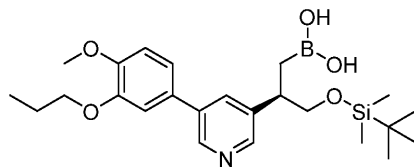
(дд, J=2,0, 8,4 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,97 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,90 (с, 1H), 4,97 (с, 2H), 4,18 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,93 (с, 1H), 1,51 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,33 (с, 12H), 0,83 (с, 9H), 0,08 (с, 6H).

Получение 5: 3-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин



В раствор 3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)проп-1-ен-2-ил)-5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридина (получение 8, 4,00 г, 7,41 ммоль) в EtOAc (100 мл) добавляли Pd/C (1,0 г, 10% нагрузка) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (14 фунт/кв.дюйм) при приблизительно 25°C на протяжении приблизительно 3 ч. Смесь фильтровали и концентрировали с получением 3-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридина (3,44 г, 86%), который использовался без дополнительной очистки.

Получение 6: (R)-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)пропил)бороновая кислота



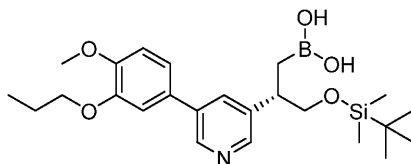
Способ А.

В смесь из 3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридина (получение 50, 50,00 г, 120,9 ммоль), [Ir(COD)Cl]₂ (CAS 12112-67-3, 2,03 г, 3,02 ммоль) и (S,S)-[2-(4'-i-пропилоксазолин-2-ил)фероцинил]дифенилфосфина (CAS 163169-29-7, 3,20 г, 6,65 ммоль) добавляли безводный ТГФ (403 мл). Смесь перемешивали на протяжении приблизительно 15 мин при приблизительно 20°C в атмосфере N₂. Колбу охлаждали на бане лед-вода пока температура раствора не составляла приблизительно 0°C. Катехолборан (181,48 мл, 181 ммоль, 1,0M в ТГФ) добавляли по каплям на протяжении 1 ч. После того как добавили катехолборан, колбу удаляли из охлаждающей бани и перемешивали при приблизительно 20°C на протяжении приблизительно 3 ч. Смесь гасили добавлением по каплям метанола (25 мл) при приблизительно 0°C (ледяная баня). Раствор удаляли из ледяной бани и перемешивали приблизительно 30 мин. Раствор концентрировали с получением (R)-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)пропил)бороновой кислоты (88 г), которую используют непосредственно без дополнительной очистки. ЖХ-МС m/z=460 [M]⁺.

Способ В.

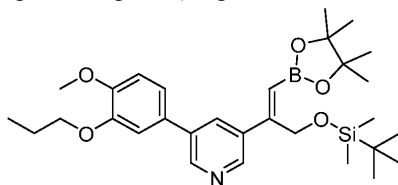
В раствор Turbo Grignard (180 мл, 117 ммоль, 1,3M в ТГФ) добавляли 1,4-диоксан (19 мл) и перемешивали при приблизительно 20°C на протяжении приблизительно 1 ч. В смесь медленно добавляли раствор (R)-3-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-йодпропан-2-ил)-5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридина (получение 42, 46,8 г, 86,5 ммоль) в безводном ТГФ (270 мл), который перемешивали при приблизительно 20°C на протяжении приблизительно 20 мин. По каплям добавляли раствор триметилбората (96,4 мл, 865 ммоль) в ТГФ (107 мл) и перемешивали при приблизительно 20°C на протяжении приблизительно 30 мин. Смесь концентрировали и распределяли между водой (500 мл) и EtOAc (200 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные EtOAc слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали гептанами/EtOAc (от 80:20 до 0:100) с последующим EtOAc/MeOH (от 100:0 до 90:10) с получением (R)-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)пропил)бороновой кислоты (29,0 г, 73%). ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 8,51 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,30 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,85 (ш с, 1H), 7,14-7,17 (м, 2H), 7,03 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,00 (т, J=6,6 Гц, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,70-3,80 (м, 2H), 3,27 (ш с, 2H), 3,07-3,14 (м, 1H), 1,76-1,85 (м, 2H), 1,10-1,33 (м, 2H), 1,03 (т, J=7,81 Гц, 3H), 0,79 (с, 9H), -0,08 (д, J=12,9 Гц, 6H). ЖХ-МС m/z=460 [M]⁺.

Получение 7: (S)-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)пропил)бороновая кислота



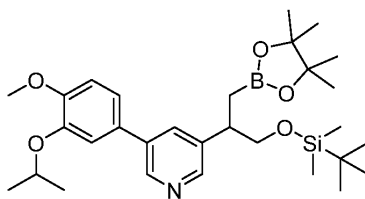
В смесь из 3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридина (получение 50, 1,0 г, 2,42 ммоль), $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (CAS 12112-67-3, 44,2 мг, 0,06 ммоль) и (R,R)-[2-(4'-i-пропилоксазолин-2-ил)фероцинил]дифенилфосфина (CAS 541540-70-9, 58,2 мг, 0,12 ммоль) добавляли безводный ТГФ (8,1 мл). Смесь перемешивали при приблизительно 20°C на протяжении приблизительно 10 мин. Реакционную смесь охлаждали до приблизительно 0°C и по каплям добавляли катехолборан (6,04 мл, 6,04 ммоль, 1,0М в ТГФ). Реакционную смесь нагревали до приблизительно 20°C и перемешивали на протяжении приблизительно 8 ч. Реакционную смесь охлаждали до приблизительно 5°C и гасили MeOH. Смесь концентрировали и чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали ДХМ/MeOH (от 100:0 до 90:10) с получением (S)-3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)пропил)бороновой кислоты (889 мг, 80%). ^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 8,51 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,30 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,85 (ш с, 1H), 7,14-7,17 (м, 2H), 7,03 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 4,00 (т, $J=6,6$ Гц, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,70-3,80 (м, 2H), 3,27 (ш с, 2H), 3,07-3,14 (м, 1H), 1,76-1,85 (м, 2H), 1,10-1,33 (м, 2H), 1,03 (т, $J=7,81$ Гц, 3H), 0,79 (с, 9H), -0,08 (д, $J=12,9$ Гц, 6H). ЖХ-МС $m/z=460$ $[\text{MH}]^+$.

Получение 8: 3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)проп-1-ен-2-ил)-5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин



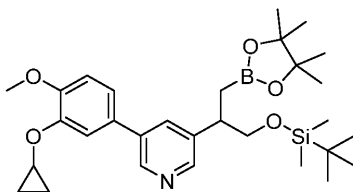
3-(1-Бром-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин (получение 39, 5,60 г, 11,37 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (415,98 мг, 568,50 мкмоль), Pin_2B_2 (4,33 г, 17,06 ммоль) и KOAc (2,23 г, 22,74 ммоль) в диоксане (100 мл) нагревали до приблизительно 60°C в атмосфере N_2 на протяжении приблизительно 16 ч. Смесь фильтровали и концентрировали. Остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали петролевым эфиром/EtOAc (5:1) с получением 3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)проп-1-ен-2-ил)-5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридина (6,10 г, 99%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,70-8,73 (м, 2H), 8,03 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,14 (дд, $J=2,0$, 8,4 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,97 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,90 (с, 1H), 4,97 (с, 2H), 4,06 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,93 (с, 1H), 1,87-1,96 (м, 2H), 1,33 (с, 12H), 1,08 (т, $J=7,6$ Гц, 3H), 0,83 (с, 9H), 0,07 (с, 6H).

Получение 9: 3-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-5-(3-изопропокси-4-метоксифенил)пиридин



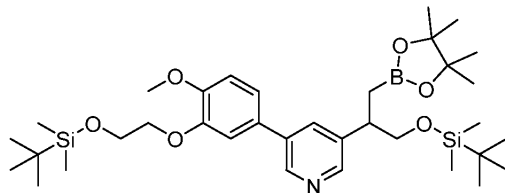
бис(1,5-Циклооктадиен)ди- μ -метоксидиридия(I) (CAS 12148-71-9, 96 мг, 0,15 ммоль) и этиленбис(дифенилфосфин) (CAS, 1663-45-2, 116 мг, 0,29 ммоль) в безводном ДХЭ (10 мл) перемешивали на протяжении приблизительно 15 мин в атмосфере N_2 при приблизительно 15°C. 3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-5-(3-изопропокси-4-метоксифенил)пиридин (получение 51, 600 мг, 1,45 ммоль) добавляли в смесь в атмосфере N_2 при приблизительно 15°C. После перемешивания на протяжении приблизительно 5 мин, 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (CAS 25015-63-9, 913 мг, 7,13 ммоль) добавляли при приблизительно 70°C и перемешивали на протяжении дополнительных 15 мин. Реакцию гасили MeOH и концентрировали. Остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали петролевым эфиром:EtOAc (от 100:0 до 85:15), получая 3-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-5-(3-изопропокси-4-метоксифенил)пиридин (750 мг, 96%). ЖХ-МС $m/z=542$ $[\text{MH}]^+$.

Получение 10: 3-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-5-(3-циклопропокси-4-метоксифенил)пиридин



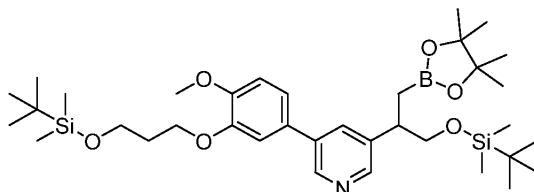
3-(1-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-5-(3-циклопропокси-4-метоксифенил)пиридин (750 мг, 95%) получали способом, аналогичным Получению 9, используя 3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-5-(3-циклопропокси-4-метоксифенил)пиридин (получение 52, 600 мг, 1,46 ммоль). ЖХ-МС $m/z=540$ $[\text{MH}]^+$.

Получение 11: 3-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-5-(3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-4-метоксифенил)пиридин



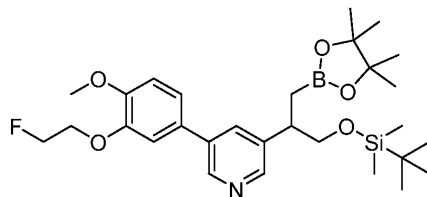
3-(1-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-5-(3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-4-метоксифенил)пиридин (2,0 г, 81%) получали способом, аналогичным получению 9, используя 3-(3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-4-метоксифенил)-5-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)пиридин (получение 53, 2,0 г, 3,8 ммоль). ЖХ-МС $m/z=658$ $[\text{MH}]^+$.

Получение 12: 3-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-5-(3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-4-метоксифенил)пиридин



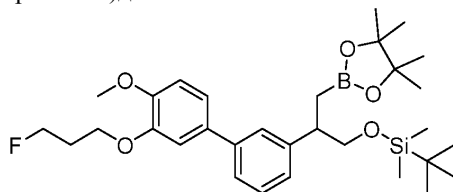
3-(1-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-5-(3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-4-метоксифенил)пиридин (12,0 г, 97%) получали способом, аналогичным получению 9, используя 3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-5-(3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-4-метоксифенил)пиридин (получение 54, 10,0 г, 18,4 ммоль). ЖХ-МС $m/z=671$ $[\text{MH}]^+$.

Получение 13: 3-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-5-(3-(2-фторэтокси)-4-метоксифенил)пиридин



3-(1-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-5-(3-(2-фторэтокси)-4-метоксифенил)пиридин (700 мг, 89%) получали способом, аналогичным получению 9, используя 3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-5-(3-(2-фторэтокси)-4-метоксифенил)пиридин (получение 55, 600 мг, 1,4 ммоль). ЖХ-МС $m/z=433$ $[\text{MH}]^+$.

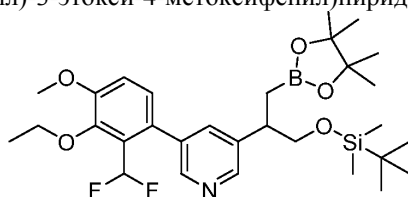
Получение 14: трет-бутил (2-(3'-(3-фторпропокси)-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропокси)диметилсилан



трет-Бутил (2-(3'-(3-фторпропокси)-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропокси)диметилсилан получали способом, аналогичным получению 9, используя

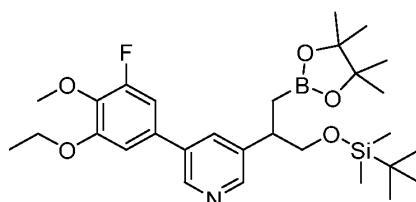
3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-5-(3-(3-фторпропокси)-4-метоксифенил)пиридин (получение 56).

Получение 15: 3-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-5-(2-(дифторметил)-3-этокси-4-метоксифенил)пиридин



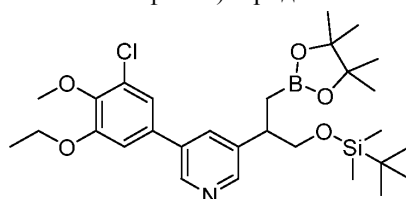
3-(1-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-5-(2-(дифторметил)-3-этокси-4-метоксифенил)пиридин (300 мг, 46%) получали способом, аналогичным получению 9, используя 3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-5-(2-(дифторметил)-3-этокси-4-метоксифенил)пиридин (получение 57, 361 мг, 1,13 ммоль). ЖХ-МС $m/z=578$ $[M]^+$.

Получение 16: 3-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-5-(3-этокси-5-фтор-4-метоксифенил)пиридин



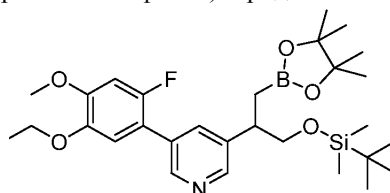
3-(1-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-5-(3-этокси-5-фтор-4-метоксифенил)пиридин (650 мг, 75%) получали способом, аналогичным Получению 9, используя 3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-5-(3-этокси-5-фтор-4-метоксифенил)пиридин (получение 58, 660 мг, 1,58 ммоль). ЖХ-МС $m/z=546$ $[M]^+$.

Получение 17: 3-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-5-(3-хлор-5-этокси-4-метоксифенил)пиридин



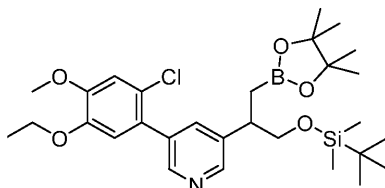
3-(1-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-5-(3-хлор-5-этокси-4-метоксифенил)пиридин (800 мг, 77%) получали способом, аналогичным Получению 9, используя 3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-5-(3-хлор-5-этокси-4-метоксифенил)пиридин (получение 59, 800 мг, 1,8 ммоль). ЖХ-МС $m/z=562$ $[M]^+$.

Получение 18: 3-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-5-(5-этокси-2-фтор-4-метоксифенил)пиридин



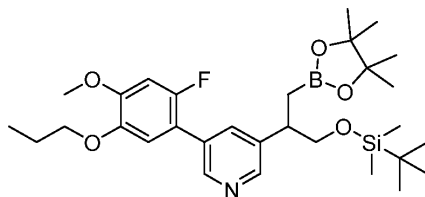
3-(1-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-5-(5-этокси-2-фтор-4-метоксифенил)пиридин (2,0 г, 85%) получали способом, аналогичным Получению 9, используя 3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-5-(5-этокси-2-фтор-4-метоксифенил)пиридин (получение 60, 1,80 г, 4,31 ммоль). 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 8,56 (т, $J=1,7$ Гц, 1H), 8,44 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,71 (м, 1H), 6,88 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,73 (д, $J=11,5$ Гц, 1H), 4,10 (кв, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,68-3,75 (м, 2H), 3,07-3,14 (м, 1H), 1,47 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,22-1,29 (м, 2H), 1,09 (д, $J=13,1$ Гц, 12H), 0,81 (с, 9H), -0,06 (д, $J=6,5$ Гц, 6H). ЖХ-МС $m/z=546$ $[M]^+$.

Получение 19: 3-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-5-(2-хлор-5-этокси-4-метоксифенил)пиридин



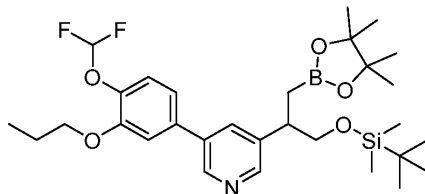
3-(1-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-5-(2-хлор-5-этокси-4-метоксифенил)пиридин (2,05 г, 73%) получали способом, аналогичным Получению 9, используя 3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-5-(2-хлор-5-этокси-4-метоксифенил)пиридин (получение 61, 2,17 г, 5,0 ммоль). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,44 (м, 2H), 7,63 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,77 (с, 1H), 4,06 (кв, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,64-3,74 (м, 2H), 3,06-3,13 (м, 1H), 1,45 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,23-1,29 (м, 2H), 1,08 (д, $J=13,6$ Гц, 12H), 0,79 (с, 9H), -0,08 (д, $J=6,8$ Гц, 6H).

Получение 20: 3-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-5-(2-фтор-4-метокси-5-пропоксифенил)пиридин



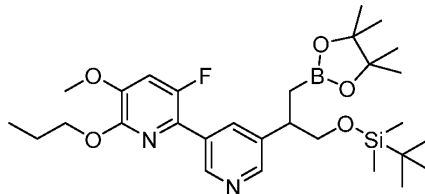
3-(1-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-5-(2-фтор-4-метокси-5-пропоксифенил)пиридин (4,0 г, 86%) получали способом, аналогичным Получению 9, используя 3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-5-(2-фтор-4-метокси-5-пропоксифенил)пиридин (получение 62, 6 г, 8,3 ммоль). ЖХ-МС $m/z=560$ $[\text{MH}]^+$.

Получение 21: 3-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-5-(4-(диформетокси)-3-пропоксифенил)пиридин



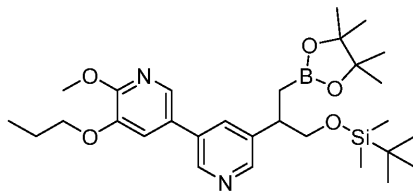
3-(1-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-5-(4-(диформетокси)-3-пропоксифенил)пиридин (2,25 г, 88%) получали способом, аналогичным Получению 9, используя 3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-5-(4-(диформетокси)-3-пропоксифенил)пиридин (получение 63, 2,0 г, 4,5 ммоль). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,61 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,57 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,73 (т, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,24 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,09-7,12 (м, 2H), 6,61 (т, $J=75,3$ Гц, 1H), 4,05 (т, $J=6,5$ Гц, 2H), 3,67-3,77 (м, 2H), 3,09-3,16 (м, 1H), 2,16 (с, 2H), 1,84-1,93 (2H), 1,06-1,11 (м, 15H), 0,81 (с, 9H), -0,07-0,05 (д, $J=5,8$ Гц, 6H). ЖХ-МС $m/z=578$ $[\text{MH}]^+$.

Получение 22: 5'-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-3-фтор-5-метокси-6-пропокси-2,3'-бипиридин



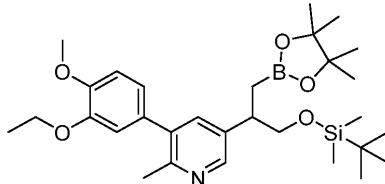
5'-(1-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-3-фтор-5-метокси-6-пропокси-2,3'-бипиридин (4,02 г, количеств.) получали способом, аналогичным Получению 9, используя 5'-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-3-фтор-5-метокси-6-пропокси-2,3'-бипиридин (получение 64, 3,1 г, 7,17 ммоль). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 9,03 (с, 1H), 8,45 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,13-8,15 (м, 1H), 6,95 (д, $J=11,3$ Гц, 1H), 4,12 (т, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,68-3,76 (м, 2H), 3,09-3,16 (м, 1H), 1,85-1,94 (м, 2H), 1,22-1,29 (м, 2H), 1,10 (д, $J=11,5$ Гц, 12H), 1,05 (т, $J=7,5$ Гц, 3H), 0,81 (с, 9H), -0,07-0,06 (д, $J=7,5$ Гц, 6H). ЖХ-МС $m/z=561$ $[\text{MH}]^+$.

Получение 23: 5'-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-6-метокси-5-пропокси-3,3'-бипиридин



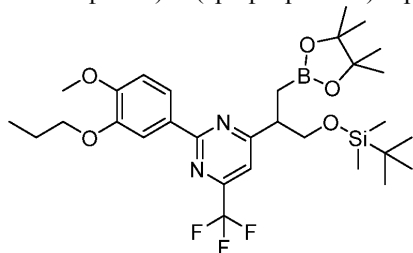
5'-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-6-метокси-5-пропокси-3,3'-бипиридин (2,55 г, 81%) получали способом, аналогичным получению 9, используя 5'-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-6-метокси-5-пропокси-3,3'-бипиридин (получение 65, 2,4 г, 5,8 ммоль). ЖХ-МС $m/z=543$ $[MH]^+$.

Получение 24: 5-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-3-(3-этокси-4-метоксифенил)-2-метилпиридин



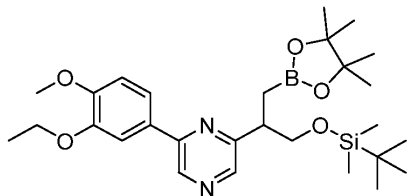
5-(1-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-3-(3-этокси-4-метоксифенил)-2-метилпиридин (700 мг, 91%) получали способом, аналогичным Получению 9, используя 5-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-3-(3-этокси-4-метоксифенил)-2-метилпиридин (получение 66, 590 мг, 1,43 ммоль). ЖХ-МС $m/z=542$ $[MH]^+$.

Получение 25: 4-(1-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-2-(4-метокси-3-пропоксифенил)-6-(трифторметил)пиримидин



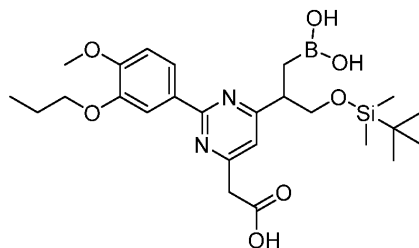
4-(1-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-2-(4-метокси-3-пропоксифенил)-6-(трифторметил)пиримидин (0,94 г, 59%) получали способом, аналогичным получению 9, используя 4-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-2-(4-метокси-3-пропоксифенил)-6-(трифторметил)пиримидин (получение 67, 1,27 г, 2,63 ммоль). 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 8,17-8,19 (м, 1H), 8,10 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 6,97 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,12-4,16 (м, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,79-3,89 (м, 2H), 3,31-3,37 (м, 1H), 1,90-1,99 (м, 2H), 1,23-1,29 (м, 2H), 1,13 (с, 6H), 1,10 (т, $J=7,5$ Гц, 3H), 1,05 (с, 6H), 0,80-0,82 (с, 9H), -0,04 (т, $J=3,1$ Гц, 3H), -0,08 (т, $J=3,1$ Гц, 3H). ЖХ-МС $m/z=611$ $[MH]^+$.

Получение 26: 2-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-6-(3-этокси-4-метоксифенил)пиразин



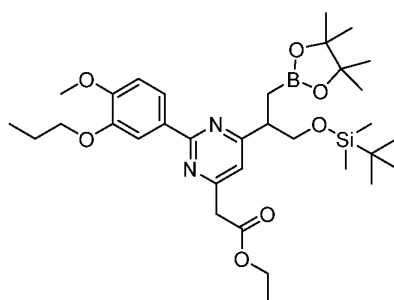
2-(1-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-6-(3-этокси-4-метоксифенил)пиразин (720 мг, 43%) получали способом, аналогичным получению 9, используя 2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-6-(3-этокси-4-метоксифенил)пиразин (получение 68, 1,26 г, 3,1 ммоль). ЖХ-МС $m/z=529$ $[MH]^+$.

Получение 27: 2-(6-(1-боро-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)-2-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиримидин-4-ил)уксусная кислота



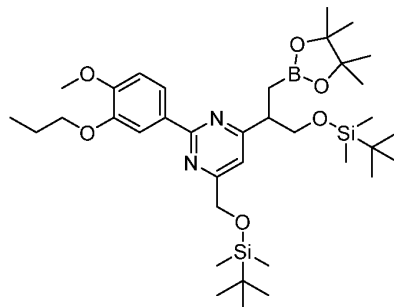
Этил 2-(6-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-2-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиримидин-4-ил)ацетат (получение 28, 758 мг, 1,21 ммоль) растворяли в MeCN (10 мл) и воды (10 мл). В раствор порциями добавляли LiOH·H₂O (101 мг, 2,41 ммоль). Смесь перемешивали при приблизительно 25°C на протяжении приблизительно 1 ч. Смесь концентрировали. Реакционную смесь использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС $m/z=519$ [MH]⁺.

Получение 28: этил 2-(6-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-2-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиримидин-4-ил)ацетат



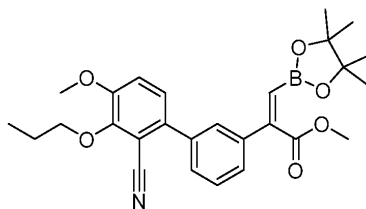
Этил 2-(6-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-2-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиримидин-4-ил)ацетат (437 мг, 70%) получали способом, аналогичным получению 9, используя этил 2-(6-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-2-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиримидин-4-ил)ацетат (получение 69, 500 мг, 0,99 ммоль). ЖХ-МС $m/z=629$ [MH]⁺.

Получение 29: 4-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-6-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиримидин



4-(1-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-6-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиримидин (1,0 г, 58%) получали способом, аналогичным получению 9, используя 4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-2-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиримидин (получение 70, 1,4 г, 2,5 ммоль). ЖХ-МС $m/z=687$ [MH]⁺.

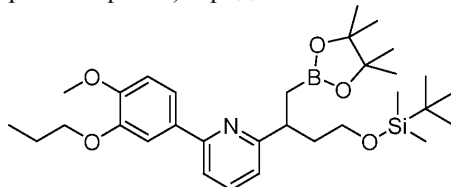
Получение 30: метил (Z)-2-(2'-циано-4'-метокси-3'-пропокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)акрилат



Смесь из метил (Z)-2-(2'-циано-4'-метокси-3'-пропокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(((трифторметил)сульфонил)окси)акрилата (получение 40, 15,00 г, 30,03 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (1,10 г, 1,50 ммоль), Pin₂B₂ (11,44 г, 45,05 ммоль) и KOAc (4,42 г, 45,05 ммоль) в 1,4-диоксане (200 мл) перемешивали при

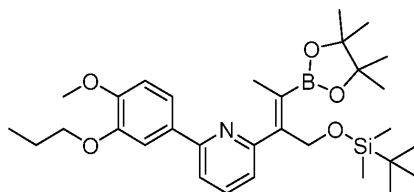
приблизительно 80°C на протяжении приблизительно 2 ч в атмосфере N₂. Смесь фильтровали и концентрировали. Остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали петролейным эфиром/EtOAc (5:1) с получением метил (Z)-2-(2'-циано-4'-метокси-3'-пропокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)акрилата (13,6 г, 94%). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,52 (с, 1H), 7,49-7,47 (м, 1H), 7,42-7,40 (м, 2H), 7,14-7,11 (м, 2H), 6,30 (с, 1H), 4,18-4,14 (м, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 1,90-1,81 (м, 2H), 1,25 (с, 12H), 1,06 (т, J=3,6 Гц, 3H).

Получение 31: 2-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бутан-2-ил)-6-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин



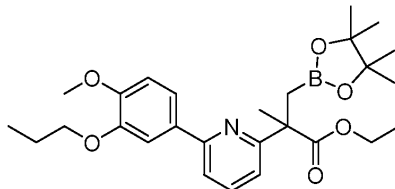
2-(4-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-1-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бутан-2-ил)-6-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин (140 мг, 12%) получали способом, аналогичным получению 9, используя 2-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бут-1-ен-2-ил)-6-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин (получение 71, 900 мг, 2,10 ммоль). ЖХ-МС m/z=556 [MH]⁺.

Получение 32: (E)-3-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бут-2-ен-2-ил)-5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин



Раствор 2,2,6,6-тетраметилпиперидин (CAS 768-66-1, 1,08 мл, 6,41 ммоль) в ТГФ (2,5 мл) охлаждали до приблизительно 0°C (ледяная баня) в атмосфере N₂. N-BuLi (2,56 мл, 6,41 ммоль, 2,5М в гексанах) добавляли по каплям в раствор и перемешивали на протяжении приблизительно 30 мин. при приблизительно 0°C. По каплям добавляли раствор 2,2'-(этан-1,1-диил)бис(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана) (получение 149, 1810 мг, 6,41 ммоль) в ТГФ (2 мл), который перемешивали на протяжении приблизительно 5 мин. перед охлаждением до приблизительно -78°C. По каплям добавляли раствор 2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)этан-1-она (получение 75, 666 мг, 1,60 ммоль) в ТГФ (3,0 мл) и перемешивали в атмосфере N₂ при приблизительно -78°C на протяжении приблизительно 1 ч. Реакционную смесь располагали на ледяной бане и перемешивали на протяжении дополнительного часа. Реакцию гасили водой и разбавляли EtOAc. EtOAc отделяли, промывали насыщенным соевым раствором и сушили над MgSO₄. Раствор фильтровали и концентрировали. Остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали гептаном/EtOAc (9:1) с получением (E)-3-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бут-2-ен-2-ил)-5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин (400 мг, 45%). ЖХ-МС m/z=554 [MH]⁺.

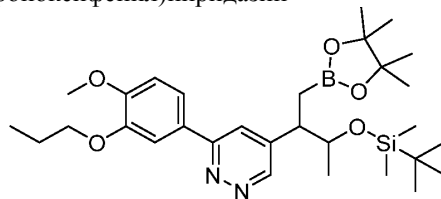
Получение 33: этил 2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропаноат



В смесь из этил 2-(6-бромпиридин-2-ил)-2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропаноата (получение 110, 249 мг, 0,625 ммоль) и 2-(4-метокси-3-пропоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (получение 114, 357 мг, 1,22 ммоль) в 1,4-диоксане (8,5 мл) добавляли раствор K₃PO₄ в воде (2,0М, 0,625 мл, 1,25 ммоль). Смесь дегазировали, используя N₂ при приблизительно 20°C на протяжении приблизительно 10 мин. Бис(три-трет-бутилфосфин)палладий(0) (CAS 53199-31-8, 16,0 мг, 0,03 ммоль) добавляли и смеси давали перемешиваться при приблизительно 20°C на протяжении 2 ч. Смесь разбавляли EtOAc, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали гептаном/EtOAc (от 100:0 до 0:100) с получением этил 2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропаноата (134 мг, 44%). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,40-7,56 (м, 1H), 7,23-7,38 (м, 4H), 7,07-7,13 (м, 4H), 6,96 (д, J=8,6 Гц, 2H), 5,33 (с, 1H), 4,02-4,22 (м, 7H), 3,93 (с,

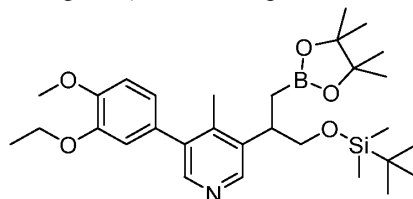
6H), 1,83-2,08 (м, 4H), 1,71 (с, 4H), 1,49-1,67 (м, 9H), 1,37 (с, 1H), 1,17-1,29 (м, 19H), 1,09 (т, $J=7,4$ Гц, 7H). ЖХ-МС $m/z=399$ $[MH]^+$.

Получение 34: 5-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бутан-2-ил)-3-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридазин



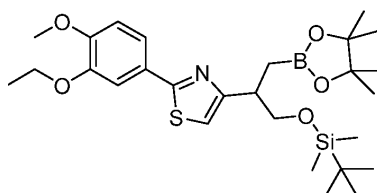
5-(3-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-1-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бутан-2-ил)-3-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридазин (160 мг, 41%) получали способом, аналогичным получению 9, используя 5-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бут-1-ен-2-ил)-3-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридазин (получение 72, 300 мг, 0,7 ммоль). ЖХ-МС $m/z=557$ $[MH]^+$.

Получение 35: 3-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-5-(3-этокси-4-метоксифенил)-4-метилпиридин



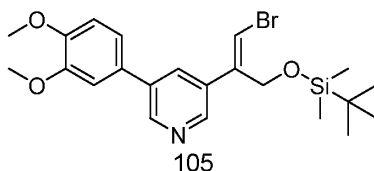
3-(1-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-5-(3-этокси-4-метоксифенил)-4-метилпиридин (0,28 г, 26%) получали способом, аналогичным получению 9, используя 3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-5-(3-этокси-4-метоксифенил)-4-метилпиридин (получение 73, 0,8 г, 1,93 ммоль). 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 8,36 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 6,92 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,75-6,78 (м, 1H), 6,73 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 4,08 (кв, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,74-3,78 (м, 1H), 3,64-3,68 (м, 1H), 3,38-3,46 (м, 1H), 2,29 (с, 3H), 1,45 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,22-1,29 (м, 2H), 1,03-1,08 (м, 12H), 0,79 (с, 9H), -0,11-0,08 (м, 6H). ЖХ-МС $m/z=542$ $[MH]^+$.

Получение 36: 4-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-2-(3-этокси-4-метоксифенил)тиазол



4-(1-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-2-(3-этокси-4-метоксифенил)тиазол (0,41 г, 39%) получали способом, аналогичным получению 9, используя 4-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-2-(3-этокси-4-метоксифенил)тиазол (получение 74, 0,8 г, 1,97 ммоль). 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 7,53 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,46 (дд, $J=2,0, 8,5$ Гц, 1H), 6,91 (с, 1H), 6,89 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 4,20 (кв, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,88-3,92 (с, 4H), 3,77-3,81 (м, 1H), 3,27-3,34 (м, 1H), 1,51 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,27-1,30 (м, 2H), 1,15 (д, $J=13,6, 12$ Н), 0,85 (с, 9H), -0,03 (с, 6H). ЖХ-МС $m/z=534$ $[MH]^+$.

Получение 37: 3-(1-бром-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-5-(3,4-диметоксифенил)пиридин

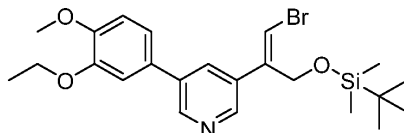


105

В раствор 3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-5-(3,4-диметоксифенил)пиридина (получение 48, 30,00 г, 77,81 ммоль) в ДХМ (500 мл) порциями добавляли пиридиния трибромид (CAS 39416-48-3, 24,9 г, 77,8 ммоль) при приблизительно 0°C. Смесь перемешивали при приблизительно 20°C на протяжении приблизительно 1 ч. и выливали в холодный водный Na_2SO_3 (100 мл). Смесь экстрагировали ДХМ (3×50 мл). Объединенные ДХМ экстракты промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. DBU (CAS 6674-22-2, 58,64 мл, 389,1 ммоль) добавляли в указанную выше смеси в ДХМ (500 мл) при приблизительно 20°C. Смесь перемешивали при приблизительно 20°C на протяжении приблизительно 16 ч и выливали в водный NH_4Cl (500 мл). Смесь экстраги-

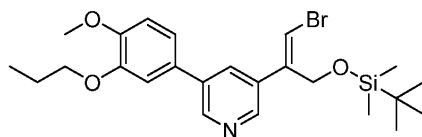
ровали ДХМ (3 × 200 мл). Объединенные ДХМ экстракты промывали насыщенным соевым раствором (200 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали петролейным эфиром/EtOAc (15:1) с получением 3-(1-бром-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-5-(3,4-диметоксифенил)пиридин (27,0 г, 75%). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,74 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,55 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,88 (т, J=2,0 Гц, 1H), 7,13-7,15 (м, 1H), 7,08 (д, J=3,0 Гц, 1H), 6,97 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,57 (с, 1H), 4,76 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,94 (с, 3H), 0,82 (с, 9H), 0,07 (с, 6H).

Получение 38: 3-(1-бром-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-5-(3-этокси-4-метоксифенил)пиридин



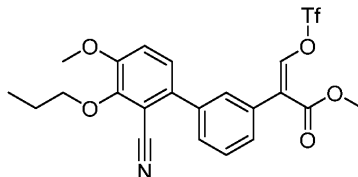
Смесь с 3-(1,2-дибром-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)-5-(3-этокси-4-метоксифенил)пиридина (получение 47а, 11,0 г, 19,66 ммоль) и DBU (CAS 6674-22-2, 5,99 г, 39,33 ммоль, 5,93 мл) в ДХМ (150 мл) перемешивали при приблизительно 25°C на протяжении приблизительно 16 ч. Смесь промывали 1н. HCl (300 мл), насыщенным соевым раствором (300 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали петролейным эфиром/EtOAc (10:1) с получением 3-(1-бром-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-5-(3-этокси-4-метоксифенил)пиридина (7,0 г, 74%). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,74 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,55 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,14 (дд, J=1,6, 8,0 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,98 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,57 (с, 1H), 4,77 (с, 2H), 4,18 (кв, J=6,8 Гц, 2H), 3,94 (с, 3H), 1,51 (т, J=6,8 Гц, 3H), 0,82 (с, 9H), 0,08 (с, 6H).

Получение 39: 3-(1-бром-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин



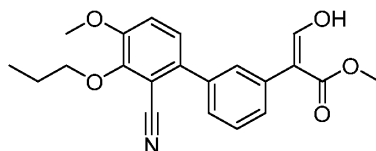
В смесь из 3-(1,2-дибром-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)-5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридина (получение 47b, 10,0 г, 17,44 ммоль) в ДХМ (150 мл) добавляли DBU (CAS 6674-22-2, 5,26 мл, 34,88 ммоль), которую перемешивали при приблизительно 25°C на протяжении приблизительно 16 ч в атмосфере N₂. Смесь промывали 1н. HCl (400 мл), насыщенным соевым раствором (400 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали петролейным эфиром/EtOAc (10:1) с получением 3-(1-бром-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридина (5,60 г, 65%). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,74 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,55 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,13 (дд, J=1,6, 8,4 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,98 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,57 (с, 1H), 4,77 (с, 2H), 4,06 (т, J=6,8 Гц, 2H), 3,93 (с, 3H), 1,87-1,96 (м, 2H), 1,08 (т, J=7,6 Гц, 3H), 0,82 (с, 9H), 0,08 (с, 6H).

Получение 40: метил 2-(2'-циано-4'-метокси-3'-пропокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(((трифторметил)сульфонил)окси)акрилат



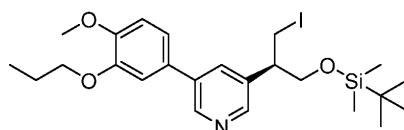
В раствор метил 2-(2'-циано-4'-метокси-3'-пропокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-гидроксиакрилата (получение 41, 14,5 г, 39,47 ммоль) в толуоле (500 мл) добавляли LiOH (11,59 г, 276,27 ммоль) в воде (30 мл). В смесь по каплям добавляли Tf₂O (CAS 358-23-8, 15,63 мл, 94,72 ммоль) при приблизительно 0°C. Смесь перемешивали при приблизительно 0°C на протяжении приблизительно 1 ч. Реакцию гасили водой (500 мл) и экстрагировали EtOAc (2×500 мл). Объединенные EtOAc экстракты промывали насыщенным соевым раствором (2×300 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали петролейным эфиром/EtOAc (15:1) с получением метил 2-(2'-циано-4'-метокси-3'-пропокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(((трифторметил)сульфонил)окси)акрилата (15,00 г, 74%). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,56-7,59 (м, 1H), 7,48-7,52 (м, 2H), 7,39-7,41 (м, 1H), 7,13-7,18 (м, 3H), 4,19 (т, J=6,8 Гц, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 1,83-1,92 (м, 2H), 1,09 (т, J=7,6 Гц, 3H).

Получение 41: метил 2-(2'-циано-4'-метокси-3'-пропокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-гидроксиакрилат



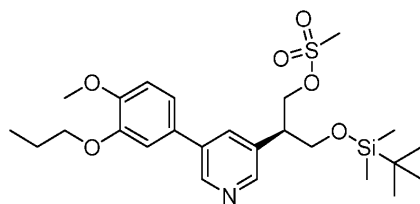
В смесь из метил 2-(2'-циано-4'-метокси-3'-пропокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетата (получение 85, 12,0 г, 35,36 ммоль) и этилформиат (11,39 мл, 141,43 ммоль) в ДХМ (150 мл) медленно добавляли TiCl_4 (13,41 г, 70,72 ммоль, 7,62 мл) и Et_3N (8,59 г, 84,86 ммоль, 11,76 мл) при приблизительно 0°C . Смесь перемешивали при приблизительно 20°C на протяжении приблизительно 1 ч. Добавляли воду (150 мл) и смесь экстрагировали ДХМ (2×150 мл). Объединенные ДХМ экстракты промывали насыщенным соевым раствором (150 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением метил 2-(2'-циано-4'-метокси-3'-пропокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-гидроксиакрилата (14,50 г), который использовался непосредственно без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 12,09 (д, $J=12,4$ Гц, 1H), 7,43-7,44 (м, 3H), 7,38-7,41 (м, 1H), 7,29-7,34 (м, 1H), 7,15 (с, 2H), 4,19 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 1,84-1,93 (м, 2H), 1,07-1,11 (м, 3H).

Получение 42: (R)-3-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-йодпропан-2-ил)-5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин



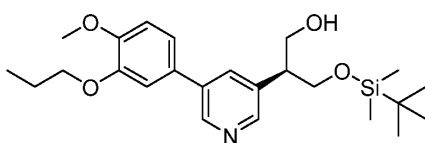
Смесь из (R)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)пропил метансульфоната (получение 43, 45,5 г, 89,28 ммоль) и лития йодида (38,2 г, 286 ммоль) в ацетоне (446 мл) перемешивали при приблизительно 30°C на протяжении 3 дней. Реакционную смесь нагревали до приблизительно 50°C на протяжении приблизительно 45 мин. Смесь охлаждали до приблизительно 20°C и концентрировали для удаления ацетона. Остаток разбавляли ДХМ и промывали водой (2×100 мл). ДХМ экстракт сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток растирали с гептанами/ EtOAc (1:1, 100 мл) на протяжении приблизительно 45 мин. Твердое вещество фильтровали и чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали гептанами/ EtOAc (от 85:15 до 30:70) с получением (R)-3-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-йодпропан-2-ил)-5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридина (41,2 г, 85%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,71 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,43 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,71 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,09-7,15 (м, 2H), 6,98 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 4,06 (т, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,98-4,02 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,84-3,88 (м, 1H), 3,68-3,72 (м, 1H), 3,43-3,47 (м, 1H), 3,09-3,15 (м, 1H), 1,87-1,96 (м, 2H), 1,08 (т, $J=7,4$ Гц, 3H), 0,89 (с, 9H), 0,05 (д, $J=7,4$ Гц, 6H). ЖХ-МС $m/z=542$ $[\text{MH}]^+$.

Получение 43: (R)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)пропил метансульфонат



В охлажденный льдом раствор (S)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)пропан-1-ола (получение 44, 42,8 г, 99,2 ммоль) в ДХМ (600 мл) добавляли Et_3N (25,1 мл, 178 ммоль) и перемешивали на протяжении приблизительно 30 мин. По каплям добавляли MsCl (9,98 мл, 129 ммоль) и давали нагреться и перемешиваться при приблизительно 20°C на протяжении ночи. Смесь промывали водой, сушили над MgSO_4 , фильтровали, пропускали через слой силикагеля и концентрировали с получением (R)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)пропила метансульфоната (45,5 г), который использовался в получении 42. ЖХ-МС $m/z=510$ $[\text{MH}]^+$.

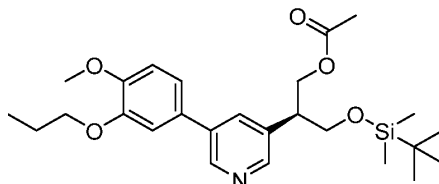
Получение 44: (S)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)пропан-1-ол



В охлажденный льдом раствор (S)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)пропилацетата (получение 45, 45,7 г, 96,5 ммоль) в ТГФ (400 мл) добавляли водный

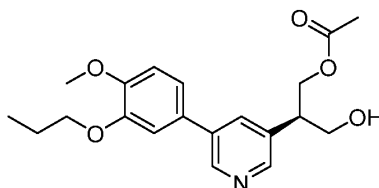
NaOH (154 мл, 1 н.). Смеси давали нагреться и перемешиваться при приблизительно 20°C на протяжении 2 дней. Органическую фазу отделяли и концентрировали. Остаток растворяли в ДХМ (300 мл). Водный слой экстрагировали ДХМ. Объединенные ДХМ экстракты промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением (S)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)пропан-1-ола (42,8 г), который использовался в Получение 43. ЖХ-МС m/z=432 [MH]⁺.

Получение 45: (S)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)пропилацетат



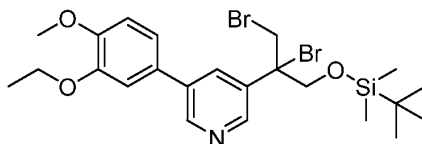
В охлажденный льдом раствор (R)-3-гидрокси-2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)пропилацетата (получение 46, 43,4 г, 121 ммоль) в 2-МеТГФ (1400 мл) добавляли ДХМ (800 мл), имидазол (41,1 г, 604 ммоль) и TBS-Cl (91,0 г, 604 ммоль). Реакционную смесь нагревали до приблизительно 20°C и перемешивали на протяжении ночи. Смесь фильтровали и твердые вещества промывали EtOAc. Объединенные фильтраты промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали гептанами/EtOAc (от 100:0 до 60:40) с получением (S)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)пропилацетата (48,3 г, 85%). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,70 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,45 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,74 (т, J=2,3 Гц, 1H), 7,08-7,14 (м, 2H), 6,98 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,40-4,49 (м, 2H), 4,06 (т, J=7,0 Гц, 2H), 3,86-3,95 (м, 5H), 3,17-3,23 (м, 1H), 2,04 (с, 3H), 1,67-1,96 (м, 2H), 1,08 (т, J=7,4 Гц, 3H), 0,87 (с, 9H), 0,01 (д, J=2,3 Гц, 6H). ЖХ-МС m/z=474 [MH]⁺.

Получение 46: (R)-3-гидрокси-2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)пропилацетат



В смесь из 2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)пропан-1,3-диола (получение 82, 38,3 г, 121 ммоль) в 2-МеТГФ (1088 мл) добавляли иммобилизованную Rhizomucor miehei липазу (1,53 г, Lipzyme® RM IM, Novozymes A/S, Denmark). Смесь перемешивали при приблизительно 20°C на протяжении приблизительно 5 мин. Винацетат (89,0 мл, 965 ммоль) добавляли в смесь и с последующим добавлением 2-МеТГФ (100 мл). Смесь перемешивали при приблизительно 20°C на протяжении приблизительно 39 ч. Смесь фильтровали и отфильтрованную лепешку промывали 2-МеТГФ (50 мл). Объединенные фильтраты концентрировали с получением (R)-3-гидрокси-2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)пропилацетата (36,0 г, 83%), который использовался в получение 45.

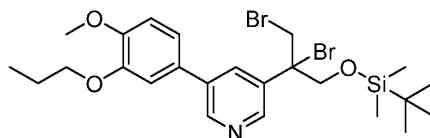
Получение 47a: 3-(1,2-дибром-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)-5-(3-этокси-4-метоксифенил)пиридин



В смесь из 3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-5-(3-этокси-4-метоксифенил)пиридина (получение 49, 8,00 г, 20,02 ммоль) в ДХМ (150 мл) добавляли пиридиния трибромид (CAS 39416-48-3, 7,68 г, 24,02 ммоль) одной порцией при приблизительно 0°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при приблизительно 25°C на протяжении приблизительно 3 ч. ДХМ смесь промывали водным Na₂SO₃ (100 мл), насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали петролейным эфиром/EtOAc (10:1) с получением 3-(1,2-дибром-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)-5-(3-этокси-4-метоксифенил)пиридина (11,00 г), который использовался непосредственно на следующей стадии. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,72-8,74 (м, 2H), 7,99 (т, J=2,0 Гц, 1H), 7,14 (дд, J=2,0, 8,4 Гц, 1H), 7,09 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,00 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,37-4,40 (м, 2H), 4,28 (д, J=11,2 Гц, 1H), 4,21-4,26 (м, 3H), 3,93 (с, 3H), 1,52 (т, J=7,2 Гц, 3H), 0,94 (с, 9H), 0,14 (д, J=9,6 Гц, 6H).

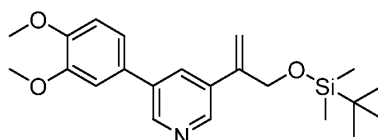
Получение 47b: 3-(1,2-дибром-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)-5-(4-метокси-3-

пропоксифенил)пиридин



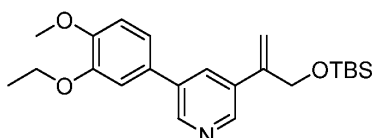
В смесь из 3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридина (получение 50, 7,00 г, 16,92 ммоль) в ДХМ (150 мл) добавляли пиридиния трибромид (CAS 39416-48-3, 6,49 г, 20,30 ммоль) одной порцией при приблизительно 0°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при приблизительно 25°C на протяжении приблизительно 3 ч. ДХМ смесь промывали водным Na₂SO₃ (100 мл), насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали петролевым эфиром/EtOAc (10:1) с получением 3-(1,2-дибром-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)-5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридина (10,00 г), который использовался непосредственно на следующей стадии. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,72-8,75 (м, 2H), 7,99 (т, J=2,0 Гц, 1H), 7,14 (дд, J=2,0, 8,0 Гц, 1H), 7,09 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,00 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,39 (д, J=10,8 Гц, 2H), 4,28 (д, J=10,8 Гц, 1H), 4,20 (д, J=10,4 Гц, 1H), 4,07 (т, J=6,8 Гц, 2H), 3,93 (с, 3H), 1,97-1,87 (м, 1H), 1,08 (т, J=7,2 Гц, 3H), 0,93 (с, 9H), 0,14 (д, J=9,6 Гц, 6H).

Получение 48: 3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-5-(3,4-диметоксифенил)пиридин



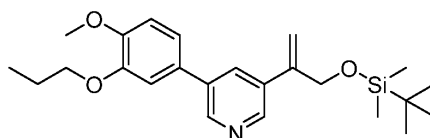
Смесь из 3-(3,4-диметоксифенил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (получение 91a, 2,0 г, 5,86 ммоль), 2-бромалилокси-трет-бутилдиметилсилана (получение 227, 1,47 г, 5,86 ммоль), Pd(dppf)Cl₂-ДХМ (239,34 мг, 293 мкмоль), Na₂CO₃ (621,26 мг, 5,86 ммоль) и KOAc (1,15 г, 11,72 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) и воде (5 мл) нагревали до приблизительно 90°C на протяжении приблизительно 12 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали ДХМ/MeCN (5:1) с получением 3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-5-(3,4-диметоксифенил)пиридина (2,10 г, 5,45 ммоль, 93%). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,72 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,61 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,85 (т, J=2,0 Гц, 1H), 7,14-7,16 (м, 1H), 7,08 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,99 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,52 (д, J=12,0 Гц, 2H), 4,56 (с, 2H), 3,97 (с, 3H), 3,95 (с, 3H), 0,93 (с, 9H), 0,12 (с, 6H).

Получение 49: 3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-5-(3-этокси-4-метоксифенил)пиридин



Смесь из 3-бром-5-(3-этокси-4-метоксифенил)пиридина (получение 92, 20 г, 64,9 ммоль), трет-бутилдиметил((2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)алил)окси)силана (получение 146, 23,23 г, 77,88 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (1,42 г, 1,95 ммоль), K₂CO₃ (17,94 г, 129,8 ммоль) и KOAc (9,55 г, 97,35 ммоль) в 1,4-диоксане (300 мл) и воде (10 мл) дегазировали и нагревали до приблизительно 90°C на протяжении приблизительно 16 ч в атмосфере N₂. Смесь фильтровали и концентрировали. Остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали петролевым эфиром/EtOAc (3:1) с получением 3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-5-(3-этокси-4-метоксифенил)пиридина (18,0 г, 69%). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,71 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,60 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,84 (т, J=2,0 Гц, 1H), 7,14 (дд, J=2,0, 8,4 Гц, 1H), 7,09 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,99 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,54 (с, 1H), 5,50 (с, 1H), 4,56 (с, 2H), 4,19 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,94 (с, 3H), 1,52 (т, J=7,2 Гц, 3H), 0,93 (с, 9H), 0,12 (с, 6H).

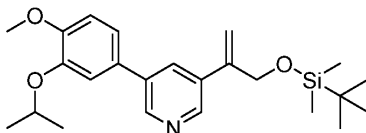
Получение 50: 3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин



Смесь из 3-бром-5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридина (получение 93a, 15,0 г, 46,55 ммоль), трет-бутилдиметил((2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)алил)окси)силана (получение 146,

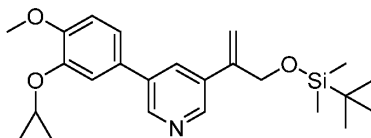
18,05 г, 60,51 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (1,70 г, 2,33 ммоль), K₂CO₃ (12,87 г, 93,10 ммоль) и KOAc (6,85 г, 69,83 ммоль) в 1,4-диоксане (250 мл) и воде (5 мл) дегазировали и нагревали до приблизительно 90°C на протяжении приблизительно 16 ч в атмосфере N₂. Смесь фильтровали и концентрировали. Остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали петролевым эфиром/EtOAc (3:1) с получением 3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридина (13,50 г, 70%). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,71 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,60 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,84 (т, J=2,0 Гц, 1H), 7,13 (дд, J=2,4, 8,4 Гц, 1H), 7,10 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,99 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,53 (д, J=1,2 Гц, 1H), 5,50 (д, J=1,2 Гц, 1H), 4,56 (с, 2H), 4,06 (т, J=6,8 Гц, 2H), 3,93 (с, 3H), 1,87-1,96 (м, 2H), 1,08 (т, J=7,2 Гц, 3H), 0,93 (с, 9H), 0,13 (с, 6H).

Получение 51: 3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-5-(3-изопропокси-4-метоксифенил)пиридин



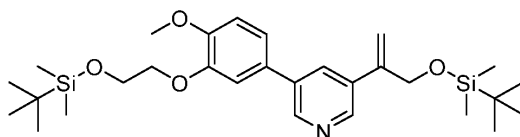
3-(3-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-5-(3-изопропокси-4-метоксифенил)пиридин (1,1 г, 75%) получали способом, аналогичным получению 50, используя 3-бром-5-(3-изопропокси-4-метоксифенил)пиридин (получение 94, 1,15 г, 3,6 ммоль) при приблизительно 90°C на протяжении приблизительно 2 ч. ЖХ-МС m/z=414 [МН]⁺.

Получение 52: 3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-5-(3-циклопропокси-4-метоксифенил)пиридин



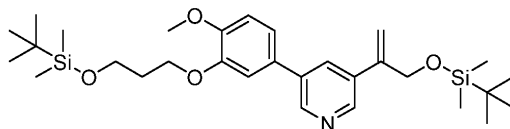
3-(3-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-5-(3-циклопропокси-4-метоксифенил)пиридин (730 мг, 76%) получали способом, аналогичным получению 50, используя 3-бром-5-(3-циклопропокси-4-метоксифенил)пиридин (получение 95, 0,75 г, 2,34 ммоль). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,74 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,61 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,85 (т, J=2,3 Гц, 1H), 7,47 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,14-7,22 (м, 1H), 6,98 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,53 (дд, J=1,3, 10,3 Гц, 2H), 4,50-4,62 (м, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,84 (тт, J=3,2, 6,1 Гц, 1H), 0,81-0,96 (м, 13H), 0,11-0,14 (м, 6H). ЖХ-МС m/z=412 [МН]⁺.

Получение 53: 3-(3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-4-метоксифенил)-5-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)пиридин



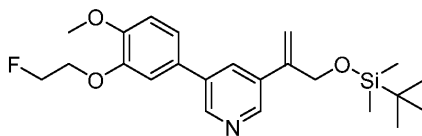
3-(3-(2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)этокси)-4-метоксифенил)-5-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)пиридин (6,7 г, 62%) получали способом, аналогичным Получению 50, используя 3-бром-5-(3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-4-метоксифенил)пиридин (получение 96, 9,3 г, 21 ммоль). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,71 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,60 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,83 (т, J=2,0 Гц, 1H), 7,13-7,18 (м, 2H), 6,96-7,01 (м, 1H), 5,52 (дд, J=1,3, 10,3 Гц, 2H), 4,56 (с, 2H), 4,16-4,22 (м, 2H), 4,02-4,07 (м, 2H), 3,92 (с, 3H), 0,92-0,95 (м, 9H), 0,90 (с, 9H), 0,12 (с, 6H), 0,10 (с, 6H). ЖХ-МС m/z=530 [МН]⁺.

Получение 54: 3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-5-(3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-4-метоксифенил)пиридин



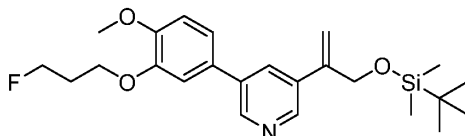
3-(3-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-5-(3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-4-метоксифенил)пиридин (12,9 г, 99%) получали способом, аналогичным получению 50, используя 3-бром-5-(3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-4-метоксифенил)пиридин (получение 97, 10,8 г, 23,8 ммоль). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,71 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,60 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,83 (т, J=2,2 Гц, 1H), 7,11-7,16 (м, 2H), 6,98 (д, J=8,3 Гц, 1H), 5,49-5,54 (м, 2H), 4,56 (т, J=1,5 Гц, 2H), 4,21 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,85 (т, J=5,9 Гц, 2H), 2,05-2,13 (м, 2H), 0,92-0,94 (м, 9H), 0,89 (с, 9H), 0,12 (с, 6H), 0,05 (с, 6H). ЖХ-МС m/z=544 [МН]⁺.

Получение 55: 3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-5-(3-(2-фторэтоксифенил)пиридин



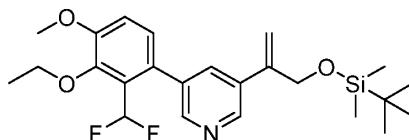
3-(3-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-5-(3-(2-фторэтоксифенил)пиридин (1,6 г, 78%) получали способом, аналогичным получению 50, используя 3-бром-5-(3-(2-фторэтоксифенил)пиридин (получение 98, 1,4 г, 4,7 ммоль). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,92 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,70-8,73 (м, 1H), 7,73 (т, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,84-6,90 (м, 1H), 6,07 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 5,76 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 4,76 (т, $J=1,7$ Гц, 2H), 4,06 (т, $J=6,9$ Гц, 2H), 3,94 (с, 3H), 1,81-1,86 (м, 2H), 1,03-1,09 (м, 3H), 0,95 (с, 9H), 0,14 (с, 6H). ЖХ-МС $m/z=433$ $[\text{MH}]^+$.

Получение 56: 3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-5-(3-(3-фторпропокси)-4-метоксифенил)пиридин



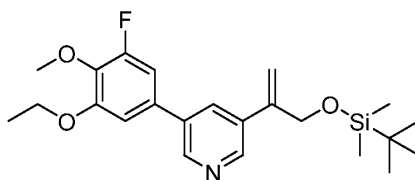
3-(3-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-5-(3-(3-фторпропокси)-4-метоксифенил)пиридин получали способом, аналогичным получению 50, используя 3-бром-5-(3-(3-фторпропокси)-4-метоксифенил)пиридин (получение 99).

Получение 57: 3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-5-(2-(диформетил)-3-этокси-4-метоксифенил)пиридин



Раствор 2-(5-(2-(диформетил)-3-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)проп-2-ен-1-ола (получение 76, 321 мг, 0,71 ммоль) и имидазола (97,2мг, 1,43 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли TBS-Cl (129 мг, 0,86 ммоль) при приблизительно 0°C. Реакционную смесь перемешивали при приблизительно 20°C на протяжении приблизительно 15 ч. Добавляли дополнительный TBS-Cl (129 мг, 0,86 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при приблизительно 20°C на протяжении приблизительно 20 ч. Реакционную смесь концентрировали и чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали петролевым эфиром/EtOAc (от 100:0 до 60:40) с получением 3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-5-(2-(диформетил)-3-этокси-4-метоксифенил)пиридина (361 мг, 75%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,66 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,51 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,71 (т, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,05-7,10 (м, 1H), 6,78-7,03 (м, 2H), 5,51 (дд, $J=1,5, 14,1$ Гц, 2H), 4,55 (т, $J=1,5$ Гц, 2H), 4,17 (кв, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,93 (с, 3H), 1,43 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 0,88-0,94 (м, 9H), 0,09-0,13 (м, 6H). ЖХ-МС $m/z=450$ $[\text{MH}]^+$.

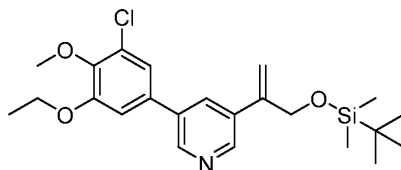
Получение 58: 3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-5-(3-этокси-5-фтор-4-метоксифенил)пиридин



Смесь из 3-бром-5-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)пиридина (получение 86, 795 мг, 2,42 ммоль), 2-(3-этокси-5-фтор-4-метоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (получение 132, 652 мг, 2,2 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{ДХМ}$ и K_2CO_3 (760 мг, 5,5 ммоль) суспендировали в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (0,7 мл). Смесь дегазировали и нагревали до приблизительно 85°C в атмосфере N_2 на протяжении приблизительно 9 ч. Смесь концентрировали и добавляли МТВЕ (50 мл), при перемешивании на протяжении приблизительно 20 мин. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали петролевым эфиром/EtOAc (от 100:0 до 80:20) с получением 3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-5-(3-этокси-5-фтор-4-метоксифенил)пиридина (660 мг, 72%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,66 (дд, $J=2,2, 15,4$ Гц, 2H), 7,82 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,94 (дд, $J=2,2, 11,0$ Гц, 1H), 6,88 (т, $J=1,7$ Гц, 1H), 5,50-5,57 (м, 2H), 4,54-4,57 (м, 2H), 4,18 (кв, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,98 (с, 3H), 1,50 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 0,92 (с, 9H), 0,12 (с, 6H). ЖХ-МС

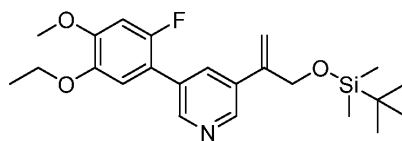
$m/z=418$ $[\text{MH}]^+$.

Получение 59: 3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-5-(3-хлор-5-этокси-4-метоксифенил)пиридин



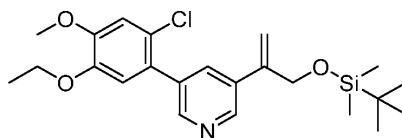
3-(3-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-5-(3-хлор-5-этокси-4-метоксифенил)пиридин (840 мг, 61%) получали способом, аналогичным получению 58, используя 2-(3-хлор-5-этокси-4-метоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (получение 133, 1,0 г, 3,2 ммоль). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,66 (дд, $J=2,2$, 11,5 Гц, 2H), 7,83 (т, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,19 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,99 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 5,53 (дд, $J=1,5$, 12,2 Гц, 2H), 4,52-4,63 (м, 2H), 4,17 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,94 (с, 3H), 1,51 (т, $J=6,9$ Гц, 3H), 0,90-0,97 (м, 9H), 0,08-0,15 (м, 6H).

Получение 60: 3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-5-(5-этокси-2-фтор-4-метоксифенил)пиридин



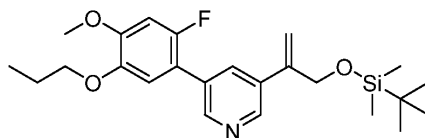
3-(3-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-5-(5-этокси-2-фтор-4-метоксифенил)пиридин (400 мг, 89%) получали способом, аналогичным получению 50, используя 3-бром-5-(5-этокси-2-фтор-4-метоксифенил)пиридин (получение 101, 350 мг, 1,07 ммоль). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,66 (т, $J=1,7$ Гц, 1H), 8,62 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,84-7,86 (м, 1H), 6,91 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,75 (д, $J=11,7$ Гц, 1H), 5,50-5,53 (м, 2H), 4,56 (т, $J=1,3$ Гц, 2H), 4,12 (кв, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,92 (с, 3H), 1,48 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 0,92 (с, 9H), 0,11 (с, 6H). ЖХ-МС $m/z=418$ $[\text{MH}]^+$.

Получение 61: 3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-5-(2-хлор-5-этокси-4-метоксифенил)пиридин



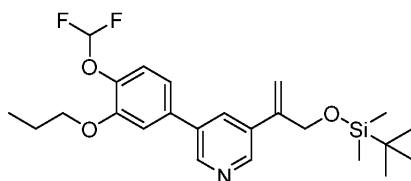
3-(3-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-5-(2-хлор-5-этокси-4-метоксифенил)пиридин (2,1 г, 48%) получали способом, аналогичным получению 58, используя 2-(2-хлор-5-этокси-4-метоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (получение 135, 3,13 г, 10,0 ммоль). ЖХ-МС $m/z=434$ $[\text{MH}]^+$.

Получение 62: 3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-5-(2-фтор-4-метокси-5-пропоксифенил)пиридин



3-(3-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-5-(2-фтор-4-метокси-5-пропоксифенил)пиридин (5,0 г, 99%) получали способом, аналогичным получению 50, используя 3-бром-5-(2-фтор-4-метокси-5-пропоксифенил)пиридин (получение 102, 7,0 г, 9,0 ммоль). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,66 (с, 1H), 8,62 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,85 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 6,92 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,76 (д, $J=11,7$ Гц, 1H), 5,52 (д, $J=9,8$ Гц, 2H), 4,55 (с, 2H), 4,00 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,91 (с, 3H), 1,84-1,93 (м, 2H), 1,06 (т, $J=7,3$ Гц, 3H), 0,94 - 0,92 (м, 9H), 0,12 - 0,11 (м, 6H). ЖХ-МС $m/z=432$ $[\text{MH}]^+$.

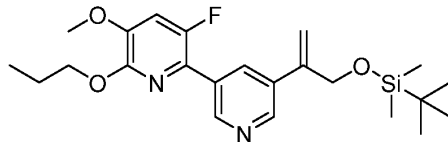
Получение 63: 3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-5-(4-(дифторметокси)-3-пропоксифенил)пиридин



3-(3-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-5-(4-(дифторметокси)-3-пропоксифе-

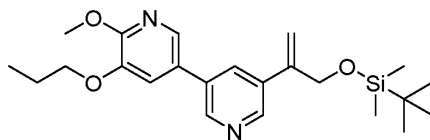
нил)пиридин (2,1 г, 62%) получали способом, аналогичным получению 58, используя 2-(4-(дифторметокси)-3-пропоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (получение 142, 2,46 г, 7,5 ммоль). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,66-8,71 (м, 2H), 7,85 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,27-7,29 (м, 1H), 7,12-7,14 (м, 2H), 6,63 (т, $J=75,3$ Гц, 1H), 5,53 (д, $J=12,0$ Гц, 2H), 4,56 (с, 2H), 4,07 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 1,85-1,94 (м, 2H), 1,09 (т, $J=7,4$ Гц, 3H), 0,92 (с, 9H), 0,12 (с, 6H). ЖХ-МС $m/z=450$ $[\text{MH}]^+$.

Получение 64: 5'-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-3-фтор-5-метокси-6-пропокси-2,3'-бипиридин



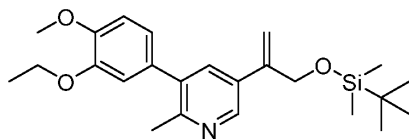
В смесь из 5'-хлор-3-фтор-5-метокси-6-пропокси-2,3'-бипиридина (получение 103, 3,0 г, 10,11 ммоль) и трет-бутилдиметил((2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)алил)окси)силана (получение 146, 12,1 г, 40,4 ммоль) в 1,4-диоксане (300 мл) добавляли Xphos Pd G2 (CAS 1310584-14-5, 0,64 г, 0,81 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{-tBu}$ (0,66 г, 1,01 ммоль), K_2CO_3 (2,79 г, 20,2 ммоль) и KOAc (0,50 г, 5,06 ммоль). Смесь дегазировали, нагревали до приблизительно 70°C на протяжении приблизительно 16 ч в атмосфере N_2 . Смесь разбавляли EtOAc (50 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали петролевым эфиром/ EtOAc (от 100:0 до 85:15) с получением 5'-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-3-фтор-5-метокси-6-пропокси-2,3'-бипиридин (3,1 г, 71%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 9,13-9,14 (м, 1H), 8,62 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,28 (т, $J=2,1$ Гц, 1H), 6,97 (д, $J=11,4$ Гц, 1H), 5,51-5,54 (м, 2H), 4,57 (т, $J=1,5$ Гц, 2H), 4,44 (т, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,93 (с, 3H), 1,86-1,95 (м, 2H), 1,06 (т, $J=7,5$ Гц, 3H), 0,93 (с, 9H), 0,12 (с, 6H). ЖХ-МС $m/z=433$ $[\text{MH}]^+$.

Получение 65: 5'-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-6-метокси-5-пропокси-3,3'-бипиридин



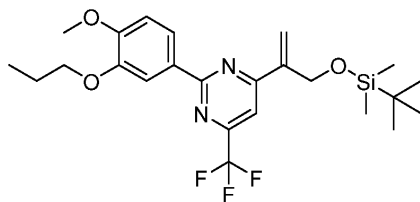
5'-(3-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-6-метокси-5-пропокси-3,3'-бипиридин (4,85 г, 87%) получали способом, аналогичным получению 58, используя 2-метокси-3-пропокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (получение 124, 3,95 г, 13,5 ммоль). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,67 (дд, $J=2,2$, 16,9 Гц, 2H), 7,9 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,83 (т, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,23 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 5,47-5,60 (м, 2H), 4,56 (т, $J=1,3$ Гц, 2H), 4,03-4,08 (м, 5H), 1,90-1,99 (м, 2H), 1,04-1,13 (м, 3H), 0,92 (с, 9H), 0,10-0,13 (м, 6H).

Получение 66: 5-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-3-(3-этокси-4-метоксифенил)-2-метилпиридин



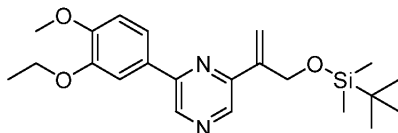
3-Бром-5-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-2-метилпиридин (получение 87, 1,28 г, 3,7 ммоль) и 2-(3-этокси-4-метоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (получение 113, 1,25 г, 4,49 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (274 мг, 0,374 ммоль) и K_2CO_3 (1,29 г, 9,35 ммоль) суспендировали в 1,4-диоксане (60 мл) и воде (2 мл). Смесь дегазировали и нагревали до приблизительно 80°C в атмосфере N_2 на протяжении приблизительно 5 ч. Смесь концентрировали и в остаток добавляли МТВЕ (100 мл), перемешивали на протяжении приблизительно 20 мин. Смесь фильтровали и отфильтрованную лепешку промывали МТВЕ (50 мл). Объединенные фильтраты сушили и концентрировали. Остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали петролевым эфиром/ EtOAc (от 100:0 до 85:15) с получением 5-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-3-(3-этокси-4-метоксифенил)-2-метилпиридину (640 мг, 41%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,54 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,54 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,94-6,97 (м, 1H), 6,85-6,88 (м, 1H), 6,83-6,84 (м, 1H), 5,48 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 5,43-5,45 (м, 1H), 4,52 (т, $J=1,5$ Гц, 2H), 4,12 (кв, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,93 (с, 3H), 2,51 (с, 3H), 1,49 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 0,90-0,93 (м, 9H), 0,09-0,11 (м, 6H). ЖХ-МС $m/z=414$ $[\text{MH}]^+$.

Получение 67: 4-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-2-(4-метокси-3-пропокси-фенил)-6-(трифторметил)пиримидин



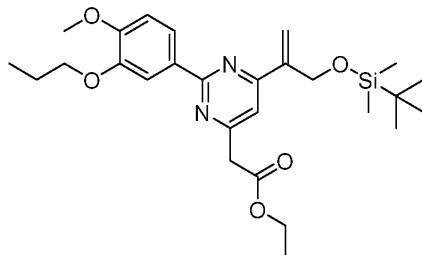
В смесь из 4-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-2-хлор-6-(трифторметил)пиримидина (получение 90, 1,33 г, 3,77 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл) добавляли 2-(4-метокси-3-пропоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (получение 114, 1,32 г, 4,52 ммоль), K_3PO_4 (3,01 г, 11,3 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (0,41 г, 0,57 ммоль). Смесь дегазировали и нагревали до приблизительно 90°C на протяжении приблизительно 5 ч в атмосфере N_2 . Смесь концентрировали и остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали петролевым эфиром: EtOAc (от 100:0 до 90:10) с получением 4-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-2-(4-метокси-3-пропоксифенил)-6-(трифторметил)пиримидина (1,27 г, 70%). 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 8,13-8,16 (м, 1H), 8,07 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 6,99 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,31 (д, $J=1,1$ Гц, 1H), 5,95 (д, $J=1,0$ Гц, 1H), 4,65 (т, $J=1,6$ Гц, 2H), 4,13 (т, $J=6,9$ Гц, 2H), 3,96 (с, 3H), 1,90-1,99 (м, 2H), 1,10 (т, $J=7,5$ Гц, 3H), 0,97 (с, 9H), 0,13 (с, 6H). ЖХ-МС $m/z=483$ $[MH]^+$.

Получение 68: 2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-6-(3-этокси-4-метоксифенил)пиразин



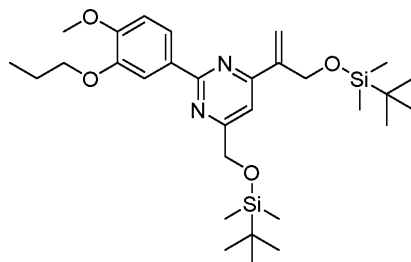
2-(3-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-6-(3-этокси-4-метоксифенил)пиразин (1,26 г, 65%) получали способом, аналогичным получению 50, используя 2-бром-6-(3-этокси-4-метоксифенил)пиразин (получение 104, 1,5 г, 4,9 ммоль). 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 8,77-8,90 (м, 1H), 8,68 (с, 1H), 7,69 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,60 (дд, $J=2,1$, 8,44 Гц, 1H), 6,99 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,07 (кв, $J=1,4$ Гц, 1H), 5,77 (кв, $J=1,9$ Гц, 1H), 4,80 (т, $J=1,7$ Гц, 2H), 4,23 (кв, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,96 (с, 3H), 1,53 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 0,90-0,98 (м, 9H), 0,13-0,18 (м, 6H). ЖХ-МС $m/z=401$ $[MH]^+$.

Получение 69: этил 2-(6-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-2-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиримидин-4-ил)ацетат



Этил 2-(6-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-2-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиримидин-4-ил)ацетат (5,6 г, 82%) получали способом, аналогичным получению 50, используя этил 2-(6-хлор-2-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиримидин-4-ил)ацетат (получение 105, 5 г, 13,7 ммоль). 1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 8,05 (дд, $J=2,1$, 8,4 Гц, 1H), 8,01-8,03 (м, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,05 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,24 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 5,81 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 4,81 (т, $J=1,6$ Гц, 2H), 4,21 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 4,05 (т, $J=6,6$ Гц, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,88 (с, 2H), 1,80-1,92 (м, 2H), 1,26-1,31 (м, 3H), 1,08 (т, $J=7,5$ Гц, 3H), 0,95 (с, 9H), 0,13-0,16 (м, 6H). ЖХ-МС $m/z=501$ $[MH]^+$.

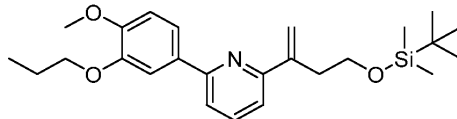
Получение 70: 4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-2-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиримидин



4-(((трет-Бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-2-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиримидин (1 г, 77%) получали способом, аналогичным получению 58,

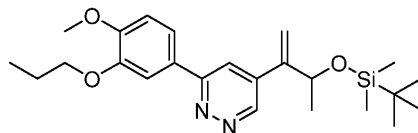
используя 4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-2-хлорпиримидин (получение 89, 2,0 г, 5,2 ммоль) и 2-(4-метокси-3-пропоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (получение 114, 0,817 г, 2,8 ммоль) при приблизительно 90°C и заменяя K_3PO_4 (1,55 г, 5,80 ммоль) на K_2CO_3 . 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 8,02-8,08 (м, 2H), 7,52 (с, 1H), 6,94-6,99 (м, 1H), 6,20 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 5,84 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 4,80-4,86 (м, 4H), 4,09-4,15 (м, 2H), 3,93-3,96 (м, 3H), 1,91-1,98 (м, 2H), 1,09 (т, $J=7,5$ Гц, 3H), 1,00 (с, 9H), 0,97 (с, 9H), 0,17 (с, 6H), 0,15 (с, 6H). ЖХ-МС $m/z=559$ $[MH]^+$.

Получение 71: 2-(4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)бут-1-ен-2-ил)-6-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин



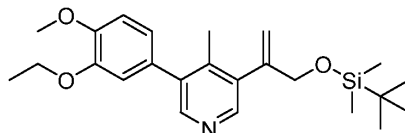
2-(4-(((трет-Бутилдиметилсилил)окси)бут-1-ен-2-ил)-6-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин (900 мг, 68%) получали способом, аналогичным получению 50, используя 2-бром-6-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин (получение 93b, 1000 мг, 3,10 ммоль) и трет-бутилдиметил((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бут-3-ен-1-ил)окси)силан (получение 148, 969 мг, 3,10 ммоль). ЖХ-МС $m/z=428$ $[MH]^+$.

Получение 72: 5-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)бут-1-ен-2-ил)-3-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридазин



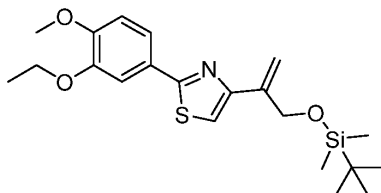
5-(3-(((трет-Бутилдиметилсилил)окси)бут-1-ен-2-ил)-3-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридазин (3,0 г, 89%) получали способом, аналогичным получению 50, используя 5-хлор-3-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридазин (получение 107, 2,2 г, 7,9 ммоль) и трет-бутилдиметил((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бут-3-ен-2-ил)окси)силан (получение 147, 4,9 г, 15,8 ммоль). 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 9,14 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,91 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,86 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,53 (дд, $J=2,0$, 8,3 Гц, 1H), 7,00 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 5,58 (с, 1H), 5,53 (с, 1H), 4,08-4,18 (м, 3H), 3,95 (с, 3H), 1,86-1,99 (м, 2H), 1,29 (д, $J=6,9$ Гц, 3H), 1,08 (т, $J=7,3$ Гц, 3H), 0,93 (с, 9H), 0,12 (д, $J=19,6$ Гц, 6H). ЖХ-МС $m/z=429$ $[MH]^+$.

Получение 73: 3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-5-(3-этокси-4-метоксифенил)-4-метилпиридин



3-(3-(((трет-Бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-5-(3-этокси-4-метоксифенил)-4-метилпиридин (0,8 г, 77%) получали способом, аналогичным получению 50, используя 3-бром-5-(3-этокси-4-метоксифенил)-4-метилпиридин (получение 108, 0,81 г, 3,28 ммоль) и трет-бутилдиметил((2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)алил)окси)силан (получение 146, 0,98 г, 3,28 ммоль). 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 8,35 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 6,95 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,83-6,86 (м, 1H), 6,78 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 5,61-5,63 (т, 1H), 5,10-5,12 (м, 1H), 4,31-4,32 (м, 2H), 4,12 (кв, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,93 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 1,48 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 0,91 (с, 9H), 0,08 (с, 6H). ЖХ-МС $m/z=414$ $[MH]^+$.

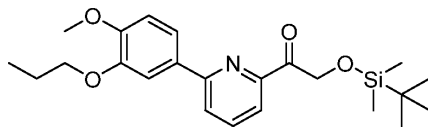
Получение 74: 4-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-2-(3-этокси-4-метоксифенил)тиазол



4-(3-(((трет-Бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-2-(3-этокси-4-метоксифенил)тиазол получали (0,8 г, 91%) способом, аналогичным получению 50, используя 4-бром-2-(3-этокси-4-метоксифенил)тиазол (получение 109, 0,68 г, 2,16 ммоль) и трет-бутилдиметил((2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)алил)окси)силан (получение 146, 0,84 г, 2,81 ммоль). 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 7,57 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,58 (дд, $J=2,3$, 8,3 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 6,91 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,07-6,08 (м, 1H), 5,50-5,52 (м, 1H), 4,60-4,61 (м, 1H), 4,22 (кв, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,93 (с, 3H), 1,52 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 0,99 (с, 1H),

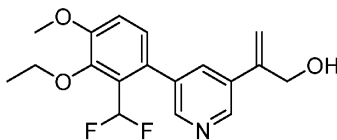
0,95 (с, 9H), 0,13 (с, 6H). ЖХ-МС $m/z=406$ $[MH]^+$.

Получение 75: 2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(6-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-2-ил)этан-1-он



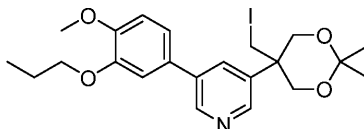
В смесь из 1-(6-бромпиридин-2-ил)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этан-1-она (получение 88, 1270 мг, 4,36 ммоль), K_2CO_3 (1000 мг, 7,27 ммоль), KOAc (357 мг, 3,63 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DХМ$ (151 мг, 0,182 ммоль) и раствора 2-(4-метокси-3-пропоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (получение 114, 1200 мг, 3,633 ммоль) в 1,4-диоксане (24 мл) добавляли воду (2,4 мл). Смесь дегазировали и нагревали до приблизительно 90°C на протяжении приблизительно 16 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь фильтровали через слой $MgSO_4$ и силикагеля, промывая ДХМ и EtOAc. Фильтрат концентрировали и остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали гептаном/EtOAc (от 100:0 до 95:5) с получением 2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(6-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-2-ил)этан-1-она (1,21 г, 80%). 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 7,84-7,93 (м, 3H), 7,72 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,58 (дд, $J=2,0$, 8,6 Гц, 1H), 7,00 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 5,42 (с, 2H), 4,12 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,95 (с, 3H), 1,90-2,00 (м, 2H), 1,10 (т, $J=7,4$ Гц, 3H), 1,00 (с, 9H), 0,16-0,20 (м, 6H). ЖХ-МС $m/z=416$ $[MH]^+$.

Получение 76: 2-(5-(2-(диформетил)-3-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)проп-2-ен-1-ол



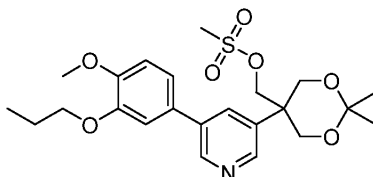
2-(5-(2-(Диформетил)-3-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)проп-2-ен-1-ол (321 мг, 61%) получали способом, аналогичным получению 50, используя 3-бром-5-(2-(диформетил)-3-этокси-4-метоксифенил)пиридин (получение 100, 558 мг, 1,56 ммоль) при приблизительно 100°C на протяжении приблизительно 15 ч. 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 8,70 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,52 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,76-7,79 (м, 1H), 7,07 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,01 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,96 (т, $J=54,4$ Гц, 1H), 5,60 (с, 1H), 5,49 (с, 1H), 4,58 (с, 2H), 4,12-4,22 (м, 2H), 3,93 (с, 3H), 1,75 (ш с, 1H), 1,43 (т, $J=7,0$ Гц, 3H). ЖХ-МС $m/z=336$ $[MH]^+$.

Получение 77: 3-(5-(йодметил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)-5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин



В раствор (5-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метилметансульфоната (получение 78, 140 мг, 0,30 ммоль) в ацетоне (1,20 мл) добавляли лития йодид (201 мг, 1,50 ммоль). Раствор перемешивали при приблизительно 50°C на протяжении приблизительно 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до приблизительно 50°C, разбавляли EtOAc, промывали водой, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали гептаном/EtOAc (от 100:0 до 0:100) с получением 3-(5-(йодметил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)-5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридина (138 мг, 92%). 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 8,74 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,45 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,66 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,08-7,17 (м, 2H), 7,00 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 4,25-4,37 (м, 2H), 4,14-4,23 (м, 2H), 4,07 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,81 (с, 2H), 1,92 (квд, $J=7,2$, 14,3 Гц, 2H), 1,49 (д, $J=18,3$ Гц, 6H), 1,08 (т, $J=7,4$ Гц, 3H). ЖХ-МС $m/z=498$ $[MH]^+$.

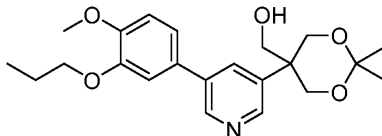
Получение 78: (5-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метилметансульфонат



В смесь из (5-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метанола (получение 79, 128 мг, 0,33 ммоль) в ДХМ (7,0 мл) добавляли Me_3N (84 мкл, 0,60 ммоль), с последующим добавлением $MsCl$ (33 мкл, 0,43 ммоль). Раствор перемешивали при приблизительно 20°C на протяжении приблизительно 3,5 ч. Смесь концентрировали и остаток чистили с использованием коло-

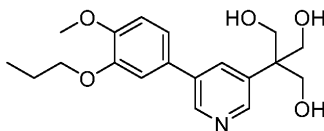
ночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали гептаном/EtOAc (от 100:0 до 0:100) с получением (5-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метил метансульфоната (144 мг, 94%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,75 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,47 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,72 (т, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,08-7,17 (м, 2H), 6,99 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 4,78 (с, 2H), 4,20-4,28 (м, 2H), 4,03-4,18 (м, 4H), 3,93 (с, 3H), 2,92-3,01 (м, 3H), 1,87-1,96 (м, 2H), 1,51 (д, $J=4,3$ Гц, 6H), 1,08 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).

Получение 79: (5-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метанол



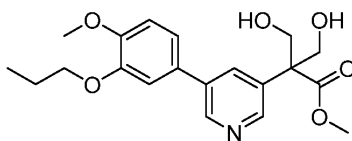
В раствор 2-(гидроксиметил)-2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)пропан-1,3-диола (получение 80, 406 мг, 1,17 ммоль) в ДХМ (12 мл) добавляли 2,2-диметоксипропан (0,43 мл, 3,51 ммоль) и рТСОН (33 мг, 0,18 ммоль). Раствор перемешивали при приблизительно 40°C на протяжении приблизительно 24 ч. и приблизительно 20°C на протяжении приблизительно 4 дней. Раствор концентрировали и остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали гептаном/EtOAc (от 100:0 до 0:100 градиент) с получением (5-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метанола (129 мг, 28%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,71 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,50 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,75 (т, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,05-7,15 (м, 2H), 6,99 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,19 (д, $J=5,5$ Гц, 3H), 4,12-4,17 (м, 3H), 4,06 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,93 (с, 3H), 1,91 (кв д, $J=7,2$, 14,4 Гц, 2H), 1,62-1,64 (м, 1H), 1,49 (д, $J=5,1$ Гц, 6H), 1,08 (т, $J=7,4$ Гц, 3H). ЖХ-МС $m/z=388$ $[\text{MH}]^+$.

Получение 80: 2-(гидроксиметил)-2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)пропан-1,3-диол



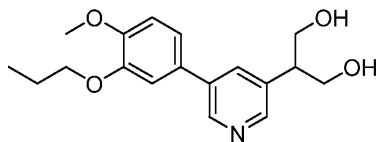
В раствор метил 3-гидрокси-2-(гидроксиметил)-2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)пропаноата (получение 81, 250 мг, 0,67 ммоль) в метаноле (2,0 мл) добавляли LiBH_4 (17,5 мг, 0,80 ммоль). Раствор перемешивали при приблизительно 20°C на протяжении приблизительно 21 ч. Смесь обрабатывали насыщенным водным NH_4Cl и экстрагировали ДХМ. ДХМ экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 2-(гидроксиметил)-2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)пропан-1,3-диола (55 мг, 24%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,49 (ш с, 1H), 8,28 (ш с, 1H), 7,90 (ш с, 1H), 6,83-7,00 (м, 2H), 6,77 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,78 (ш с, 2H), 4,04 (ш с, 5H), 3,74-3,99 (м, 6H), 1,74-1,91 (м, 2H), 1,26 (с, 1H), 1,00 (т, $J=7,4$ Гц, 3H). ЖХ-МС $m/z=348$ $[\text{MH}]^+$.

Получение 81: метил 3-гидрокси-2-(гидроксиметил)-2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)пропаноат



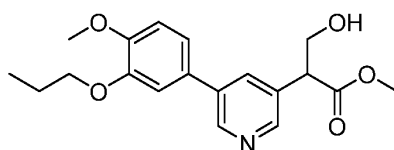
В раствор метил 2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)ацетата (получение 84, 65 г, 210 ммоль) в ДМСО (200 мл) добавляли параформальдегид (6,81 г, 227 ммоль), с последующим ДМСО (300 мл). Добавляли NaOMe (2,23 г, 41,2 ммоль), с последующим добавлением еще 100 мл ДМСО. Смесь перемешивали при приблизительно 20°C на протяжении приблизительно 18 ч. Смесь разбавляли водой (1200 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром и EtOAc. Диэтилэфирные и EtOAc объединенные экстракты промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток перемешивали EtOH (200 мл) при приблизительно 65°C, пока остаток не растворялся. Раствор охлаждали до приблизительно 20°C с перемешиванием на протяжении приблизительно 2 ч. Смесь охлаждали до приблизительно 0°C (баня лед-вода) на протяжении дополнительного 1 ч. Смесь фильтровали и отфильтрованную лепешку промывали охлажденным льдом EtOH. Объединенные EtOH фильтраты концентрировали и остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния), элюируя EtOAc/MeOH (95:5) с получением метил 3-гидрокси-2-(гидроксиметил)-2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)пропаноата (5,46 г, 7%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,64 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,40 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,71 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 6,98-7,10 (м, 2H), 6,94 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 4,36 (д, $J=11,3$ Гц, 2H), 4,24 (д, $J=11,3$ Гц, 2H), 4,02 (т, $J=6,6$ Гц, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 2,03 (с, 1H), 1,78-1,97 (м, 2H), 1,05 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).

Получение 82: 2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)пропан-1,3-диол



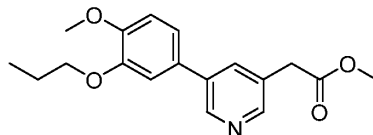
В охлажденный льдом раствор метил 3-гидрокси-2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)пропаноата (получение 83, 26,4 г, 73,5 ммоль) в MeOH (350 мл) добавляли LiBH_4 (3,2 г, 147 ммоль) 3 порциями. Смесь перемешивали на протяжении приблизительно 1 ч. Смесь концентрировали и разбавляли ДХМ. Смесь промывали 2н. NaOH. ДХМ слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали ДХМ/MeOH (от 100:0 до 90:10) с получением 2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)пропан-1,3-диола (20,3 г, 87%). ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц): δ 8,68 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,37 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,84 (т, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,21-7,25 (м, 2H), 7,06 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 4,64 (т, $J=5,4$ Гц, 2H), 4,03 (т, $J=6,6$ Гц, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,65-3,79 (м, 4H), 2,89-2,95 (м, 1H), 1,72-1,80 (м, 2H), 1,00 (т, $J=7,4$ Гц, 3H). ЖХ-МС $m/z=318$ $[\text{MH}]^+$.

Получение 83: метил 3-гидрокси-2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)пропаноат



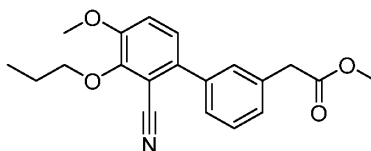
Смесь с метил 2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)ацетата (получение 84, 30,0 г, 95 ммоль), параформальдегида (3,14 г, 105 ммоль) и NaOMe (1,03 г, 19,0 ммоль) в безводном ДМСО (317 мл) перемешивали при приблизительно 20°C на протяжении приблизительно 16 ч. Смесь разбавляли водой (1200 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром и EtOAc. Объединенные диэтилэфирные и EtOAc экстракты промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в горячем EtOH (120 мл). Раствор охлаждали до приблизительно 20°C с перемешиванием. Дополнительное охлаждение до приблизительно 0°C (ледяная баня) давало осадок, который фильтровали с получением метил 3-гидрокси-2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)пропаноата (15,6 г). Фильтрат концентрировали и чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) с получением дополнительного твердого вещества (10,8 г). Твердые вещества объединяли с получением метил 3-гидрокси-2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)пропаноата (26,4 г, 78%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,72 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,45 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,76 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,07-7,12 (м, 2H), 6,97 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,16-4,22 (м, 1H), 4,05 (т, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,91-3,99 (м, 5H), 3,76 (с, 3H), 2,66-2,70 (м, 1H), 1,67-1,95 (м, 2H), 1,08 (т, $J=7,4$ Гц, 3H). ЖХ-МС $m/z=346$ $[\text{MH}]^+$.

Получение 84: метил 2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)ацетат



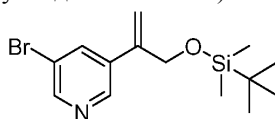
Смесь из метил 2-(5-бромпиридин-3-ил)ацетата (55,5 г, 241,0 ммоль), 2-(4-метокси-3-пропоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (получение 114, 84,7 г, 290 ммоль) и безводного Na_2CO_3 (51,1 г, 482 ммоль) в 1,4-диоксане (700 мл) и воде (180 мл) дегазировали и перемешивали при приблизительно 20°C на протяжении приблизительно 20 мин. в атмосфере N_2 . $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (9,85 г, 12,1 ммоль) добавляли в смесь, которую нагревали до приблизительно 85°C на протяжении приблизительно 18 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь охлаждали до приблизительно 20°C и концентрировали. Остаток распределяли между водой и EtOAc. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные EtOAc экстракты промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния), элюируя гептаном/EtOAc (от 85:15 до 40:60) с получением метил 2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)ацетата (75,4 г, 88%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,72 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,46 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,77 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,13 (дд, $J=2,3$, 8,6 Гц, 1H), 7,09 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 6,98 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,06 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,70 (с, 2H), 2,94 (с, 3H), 1,86-1,95 (м, 2H), 1,08 (т, $J=7,4$ Гц, 3H). ЖХ-МС $m/z=316$ $[\text{MH}]^+$.

Получение 85: метил 2-(2'-циано-4'-метокси-3'-пропокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетат



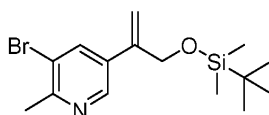
Раствор 6-бром-3-метокси-2-пропоксибензонитрила (получение 171, 10,0 г, 37,02 ммоль), (3-(2-метокси-2-оксоэтил)фенил)бороновой кислоты (7,18 г, 37,02 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (1,35 г, 1,85 ммоль), KOAc (3,63 г, 37,02 ммоль) и Na₂CO₃ (7,85 г, 74,04 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) и воде (5 мл) дегазировали и нагревали до приблизительно 90°C на протяжении приблизительно 5 ч в атмосфере N₂. Смесь фильтровали и концентрировали. Остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали петролейным эфиром/EtOAc (4:1) с получением метил 2-(2'-циано-4'-метокси-3'-пропокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетата (12,0 г, 96%). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,40-7,44 (м, 3H), 7,33 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,15 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,18 (т, J=6,8 Гц, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,71 (д, J=5,6 Гц, 5H), 1,83-1,92 (м, 2H), 1,09 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Получение 86: 3-бром-5-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)пиридин



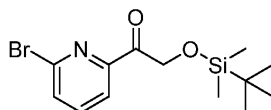
Смесь из трет-бутилдиметил((2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)алил)окси)силана (получение 146, 14,9 г, 50 ммоль), 3,5-дибромпиридина (12,4 г, 52,5 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (1,83 г, 2,5 ммоль) и K₂CO₃ (20,7 г, 150 ммоль) суспендировали в 1,4-диоксане (300 мл) и воде (20 мл). Смесь дегазировали и нагревали до приблизительно 85°C на протяжении приблизительно 5 ч в атмосфере N₂. Смесь удаляли из нагревателя и давали стоять на протяжении выходных дней. Смесь концентрировали, добавляли MTBE (100 мл) и перемешивали на протяжении приблизительно 20 мин. Смесь фильтровали и отфильтрованную лепешку промывали MTBE (50 мл). Объединенные MTBE фильтраты сушили и концентрировали. Остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния), элюируя петролейным эфиром/EtOAc (от 100:0 до 95:5) с получением 3-бром-5-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)пиридина (8,5 г, 51,8%). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,55-8,63 (м, 2H), 7,84-7,93 (м, 1H), 5,44-5,55 (м, 2H), 4,49 (т, J=1,5 Гц, 2H), 0,91 (с, 9H), 0,10 (с, 6H). ЖХ-МС m/z=329 [MH]⁺.

Получение 87: 3-бром-5-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-2-метилпиридин



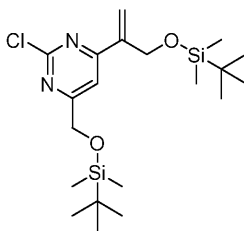
Смесь из трет-бутилдиметил((2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)алил)окси)силана (получение 146, 4,2 г, 14,08 ммоль), 3,5-дибром-2-метилпиридина (3,71 г, 14,8 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (1030 мг, 1,41 ммоль) и K₂CO₃ (5,84 г, 42,2 ммоль) суспендировали в 1,4-диоксане (150 мл) и воде (5 мл). Смесь дегазировали и нагревали до приблизительно 80°C на протяжении приблизительно 5 ч в атмосфере N₂. Смесь концентрировали и добавляли MTBE (100 мл), перемешиванием на протяжении приблизительно 20 мин. Смесь фильтровали и отфильтрованную лепешку промывали MTBE (50 мл). Объединенные MTBE фильтраты концентрировали и остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния), элюируя петролейным эфиром/EtOAc (от 100:0 до 95:5) с получением 3-бром-5-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-2-метилпиридина (930 мг, 19,3%). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,46-8,53 (м, 1H), 7,86 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,41-5,50 (м, 2H), 4,43-4,54 (м, 2H), 2,66 (с, 3H), 0,92 (с, 9H), 0,10 (с, 6H).

Получение 88: 1-(6-бромпиридин-2-ил)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этан-1-он



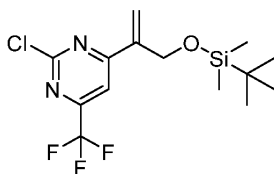
Раствор 1-(6-бромпиридин-2-ил)-2-гидроксиэтан-1-она (получение 237, 977 мг, 4,52 ммоль) и ДХМ (30 мл) охлаждали до приблизительно 0°C, добавляли имидазол (770 мг, 11,3 ммоль) и TBS-Cl (750 мг, 4,97 ммоль). Смесь перемешивали при приблизительно 0°C на протяжении приблизительно 2,5 ч. Реакцию гасили водой и слои разделяли. ДХМ слой промывали водой и насыщенным соевым раствором. ДХМ слой пропускали через слой MgSO₄ и силикагеля. Фильтрат концентрировали с получением 1-(6-бромпиридин-2-ил)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этан-1-она (1,35 г, 90%). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,93-8,04 (м, 1H), 7,62-7,78 (м, 2H), 5,21 (с, 2H), 0,97 (с, 9H), 0,15 (с, 6H).

Получение 89: 4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-2-хлорпиримидин



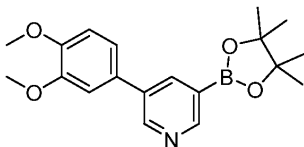
4-(((трет-Бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-2-хлорпиримидин (0,9 г, 34%) получали способом, аналогичным Получению 50, используя 4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2,6-дихлорпиримидин (получение 230, 1,65 г, 5,5 ммоль) и K_3PO_4 в качестве основания. 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 7,63 (с, 1H), 6,23 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 5,87 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 4,76 (д, $J=1,0$ Гц, 2H), 4,62-4,66 (м, 2H), 0,97-0,99 (м, 9H), 0,94 (с, 9H), 0,12-0,16 (м, 12H). ЖХ-МС $m/z=429[MH]^+$.

Получение 90: 4-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-2-хлор-6-(трифторметил)пиримидин



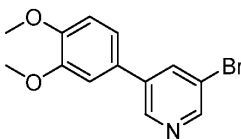
4-(3-(((трет-Бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-2-хлор-6-(трифторметил)пиримидин (1,33 г, 66%) получали способом, аналогичным получению 50, используя 2,4-дихлор-6-(трифторметил)пиримидин (CAS 16097-64-6, 1,24 г, 5,72 ммоль) и заменяя K_3PO_4 (4,57 г, 17,1 ммоль) на K_2CO_3 . 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 7,77 (с, 1H), 6,38-6,39 (м, 1H), 5,99-6,00 (м, 1H), 4,65 (т, $J=1,5$ Гц, 2H), 0,92-0,94 (м, 9H), 0,13 (с, 6H). ЖХ-МС $m/z=353[MH]^+$.

Получение 91a: 3-(3,4-диметоксифенил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин



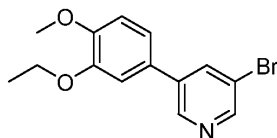
Смесь из 3-бром-5-(3,4-диметоксифенил)пиридина (получение 91b, 12,20 г, 41,48 ммоль), Pin_2B_2 (21,07 г, 82,96 ммоль), KOAc (8,14 г, 82,96 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (607 мг, 830 мкмоль) в 1,4-диоксане (500 мл) дегазировали и перемешивали при приблизительно 110°C на протяжении приблизительно 4 ч в атмосфере N_2 . Смесь концентрировали и остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния), элюируя петролейным эфиром/EtOAc (от 100:1 до 10:1) с получением 3-(3,4-диметоксифенил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (6,00 г, 42%). 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 8,97 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,71 (д, $J=1,0$ Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,22-7,26 (м, 1H), 7,06 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 1,33 (с, 13H).

Получение 91b: 3-бром-5-(3,4-диметоксифенил)пиридин



Смесь из 3,5-дибромпиридина (17,90 г, 75,56 ммоль), (3,4-диметоксифенил) бороновой кислоты (CAS 122775-35-3, 12,50 г, 68,69 ммоль), Na_2CO_3 (10,92 г, 103,0 ммоль), KOAc (10,11 г, 103,03 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (1,01 г, 1,37 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) дегазировали и перемешивали при приблизительно 90°C на протяжении приблизительно 8 ч в атмосфере N_2 . Смесь фильтровали и концентрировали. Остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали петролейным эфиром/EtOAc (от 20:1 до 1:1) с получением 3-бром-5-(3,4-диметоксифенил)пиридина (20,2 г, 59%). 1H ЯМР ($DMCO-d_6$, 400 МГц): δ 8,88 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,61 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,35 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,28-7,35 (м, 2H), 7,05 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,79 (с, 3H). ЖХ-МС $m/z=294[MH]^+$.

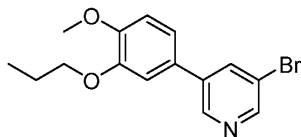
Получение 92: 3-бром-5-(3-этокси-4-метоксифенил)пиридин



Смесь из 2-(3-этокси-4-метоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (получение 113,

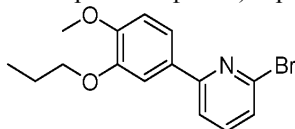
20,0 г, 71,9 ммоль), 3,5-дибромпиридина (34,07 г, 143,8 ммоль), K_2CO_3 (19,87 г, 143,8 ммоль), KOAc (10,58 г, 107,9 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (2,10 г, 2,88 ммоль) в 1,4-диоксане (600 мл) и воде (10 мл) дегазировали и нагревали до приблизительно 100°C на протяжении приблизительно 5 ч в атмосфере N_2 . Смесь фильтровали и концентрировали. Остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали петролейным эфиром/EtOAc (5:1) с получением 3-бром-5-(3-этокси-4-метоксифенил)пиридина (20 г, 90%). 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 8,71 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,11 (дд, $J=2,0$, 8,4 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,97 (т, $J=4,0$ Гц, 1H), 4,18 (кв, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,92 (с, 3H), 1,49 (т, $J=6,8$ Гц, 3H).

Получение 93a: 3-бром-5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин



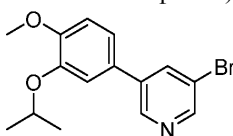
2-(4-Метокси-3-пропоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (получение 114, 28,00 г, 95,83 ммоль), 3,5-дибромпиридин (45,40 г, 191,66 ммоль), K_2CO_3 (19,87 г, 143,75 ммоль), KOAc (14,11 г, 143,75 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (3,51 г, 4,79 ммоль) в 1,4-диоксане (600 мл) и воде (10 мл) дегазировали и нагревали до приблизительно 100°C на протяжении приблизительно 5 ч в атмосфере N_2 . Смесь фильтровали и концентрировали. Остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали петролейным эфиром/EtOAc (5:1) с получением 3-бром-5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридина (15,00 г, 49%). 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 8,72 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,61 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,97 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,12 (дд, $J=2,0$, 8,4 Гц, 1H), 7,06 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,98 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,06 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,93 (с, 3H), 1,87-1,96 (м, 2H), 1,08 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

Получение 93b: 2-бром-6-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин



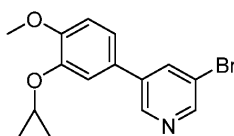
2-(4-Метокси-3-пропоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (получение 114, 10,6 г, 36,3 ммоль), 2,6-дибромпиридин (9,0 г, 38,0 ммоль), K_3PO_4 (16,1 г, 76,0 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (1,55 г, 1,90 ммоль) в диоксане (6 мл) и воде (1,5 мл) дегазировали и нагревали до приблизительно 80°C на протяжении ночи. Смесь разбавляли насыщенным соевым раствором (150 мл) и EtOAc (150 мл). Слои разделяли и EtOAc слой промывали насыщенным соевым раствором (75 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали гептаном/EtOAc (от 100:0 до 3:1) с получением 2-бром-6-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридина (5,34 г, 44%). 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 7,81-8,72 (м, 2H), 7,51-7,57 (м, 2H), 7,35 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,95 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 4,11 (т, $J=6,6$ Гц, 2H), 3,93 (с, 3H), 1,86-1,97 (м, 2H), 1,09 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).

Получение 94: 3-бром-5-(3-изопропокси-4-метоксифенил)пиридин



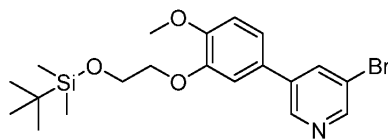
3-Бром-5-(3-изопропокси-4-метоксифенил)пиридин (1,15 г, 52%) получали способом, аналогичным получению 93a, используя 2-(3-изопропокси-4-метоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (получение 115, 2 г, 6,8 ммоль) при приблизительно 120°C на протяжении приблизительно 2 ч. 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 8,71 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,61 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,95-7,98 (м, 1H), 7,12-7,16 (м, 1H), 7,09 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 6,99 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,58-4,67 (м, 1H), 3,92 (с, 3H), 1,42 (д, $J=6,0$ Гц, 6H). ЖХ-МС $m/z=323 [MH]^+$.

Получение 95: 3-бром-5-(3-циклопропокси-4-метоксифенил)пиридин



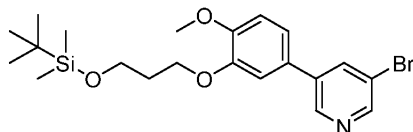
3-Бром-5-(3-циклопропокси-4-метоксифенил)пиридин (860 мг, 52%) получали способом, аналогичным получению 93a, используя 2-(3-циклопропокси-4-метоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (получение 117, 1,5 г, 5,2 ммоль) при приблизительно 120°C на протяжении приблизительно 2 ч. 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 8,74 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,62 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,99 (т, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,14 (дд, $J=2,5$, 8,3 Гц, 1H), 6,97 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,81-3,87 (м, 1H), 0,83-0,96 (м, 4H). ЖХ-МС $m/z=321 [MH]^+$.

Получение 96: 3-бром-5-(3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-4-метоксифенил)пиридин 3-бром-5-(3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-4-метоксифенил)пиридин



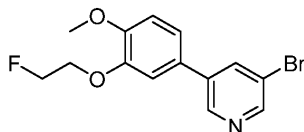
3-Бром-5-(3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-4-метоксифенил)пиридин 3-бром-5-(3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-4-метоксифенил)пиридин (6,8 г, 32%) получали способом, аналогичным получению 93а, используя трет-бутил(2-(2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)этокси)диметилсилан (получение 120, 20 г, 49 ммоль) при приблизительно 120°C на протяжении приблизительно 3 ч. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,69-8,78 (м, 1H), 8,61 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,97 (т, J=2,1 Гц, 1H), 7,13 (кв д, J=2,2, 4,4 Гц, 2H), 6,98 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,16-4,23 (м, 2H), 4,02-4,09 (м, 2H), 3,92 (с, 3H), 0,88-0,93 (м, 9H), 0,10 (с, 6H). ЖХ-МС m/z=439 [МН]⁺.

Получение 97: 3-бром-5-(3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-4-метоксифенил)пиридин



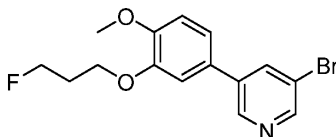
3-Бром-5-(3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-4-метоксифенил)пиридин (12,4 г, 64%) получали способом, аналогичным получению 93а, используя трет-бутил(3-(2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)пропокси)диметилсилан (получение 121, 18 г, 42,6 ммоль). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,68 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,58 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,94-8,01 (м, 1H), 7,10 (дд, J=2,5, 8,3 Гц, 1H), 7,07 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,96 (д, J=8,3 Гц, 1H), 4,19 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,80-3,86 (м, 2H), 2,03-2,11 (м, 2H), 0,85-0,90 (м, 9H), 0,04 (с, 6H). ЖХ-МС m/z=454 [МН]⁺.

Получение 98: 3-бром-5-(3-(2-фторэтокси)-4-метоксифенил)пиридин



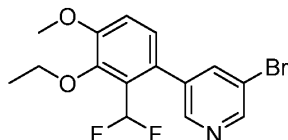
3-Бром-5-(3-(2-фторэтокси)-4-метоксифенил)пиридин (1,8 г, 74%) получали способом, аналогичным получению 93а, используя 2-(3-(2-фторэтокси)-4-метоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (получение 122, 2,2 г, 7,4 ммоль) при приблизительно 120°C на протяжении приблизительно 2 ч. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,68-8,76 (м, 1H), 8,58-8,65 (м, 1H), 7,97 (т, J=2,3 Гц, 1H), 7,18 (дд, J=2,0, 8,5 Гц, 1H), 7,12 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,00 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,83-4,92 (м, 1H), 4,72-4,81 (м, 1H), 4,37-4,44 (м, 1H), 4,25-4,36 (м, 1H), 3,88-3,97 (м, 3H). ЖХ-МС m/z=325 [МН]⁺.

Получение 99: 3-бром-5-(3-(3-фторпропокси)-4-метоксифенил)пиридин



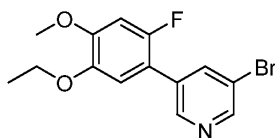
3-Бром-5-(3-(3-фторпропокси)-4-метоксифенил)пиридин получали способом, аналогичным получению 93а, используя 2-(3-(3-фторпропокси)-4-метоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (получение 123).

Получение 100: 3-бром-5-(2-(дифторметил)-3-этокси-4-метоксифенил)пиридин



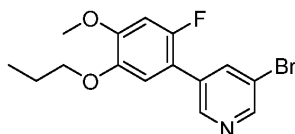
3-Бром-5-(2-(дифторметил)-3-этокси-4-метоксифенил)пиридин (1000 мг, 28%) получали способом, аналогичным получению 93а, используя 2-(2-(дифторметил)-3-этокси-4-метоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (получение 127, 4,09г, 12,46 ммоль) с нагреванием до приблизительно 100°C на протяжении приблизительно 15 ч. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,67 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,52 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,86 (т, J=2,0 Гц, 1H), 6,84-7,13 (м, 4H), 4,17 (кв, J=7,4 Гц, 2H), 3,93 (с, 3H), 1,42 (т, J=7,0 Гц, 3H). ЖХ-МС m/z=359 [МН]⁺.

Получение 101: 3-бром-5-(5-этокси-2-фтор-4-метоксифенил)пиридин



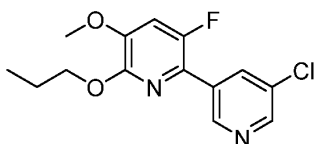
3-Бром-5-(5-этоксид-2-фтор-4-метоксифенил)пиридин (350 мг, 27%) получали способом, аналогичным получению 93а, используя 2-(5-этоксид-2-фтор-4-метоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (получение 134, 1,2 г, 4,05 ммоль). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,68 (т, $J=1,7$ Гц, 1Н), 8,63 (д, $J=2,1$ Гц, 1Н), 7,98-8,00 (м, 1Н), 6,88 (д, $J=7,3$ Гц, 1Н), 6,75 (д, $J=11,7$ Гц, 1Н), 4,12 (кв, $J=7,0$ Гц, 2Н), 3,92 (с, 3Н), 1,49 (т, $J=7,0$ Гц, 3Н). ЖХ-МС $m/z=327$ $[\text{MH}]^+$.

Получение 102: 3-бром-5-(2-фтор-4-метоксид-5-пропоксифенил)пиридин



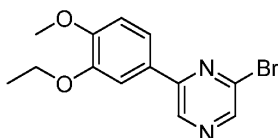
3-Бром-5-(2-фтор-4-метоксид-5-пропоксифенил)пиридин (3,4 г, 31%) получали способом, аналогичным получению 93а, используя 2-(2-фтор-4-метоксид-5-пропоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (получение 138, 10 г, 32 ммоль). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,68 (т, $J=1,5$ Гц, 1Н), 8,63 (д, $J=2,4$ Гц, 1Н), 7,99 (кв, $J=2,0$ Гц, 1Н), 6,88 (д, $J=7,8$ Гц, 1Н), 6,75 (д, $J=11,7$ Гц, 1Н), 4,00 (т, $J=6,8$ Гц, 2Н), 3,91 (с, 3Н), 1,84-1,93 (м, 2Н), 1,06 (т, $J=7,6$ Гц, 3Н). ЖХ-МС $m/z=339$ $[\text{MH}]^+$.

Получение 103: 5'-хлор-3-фтор-5-метоксид-6-пропоксид-2,3'-бипиридин



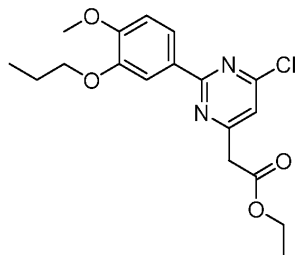
5'-Хлор-3-фтор-5-метоксид-6-пропоксид-2,3'-бипиридин (3,11 г, 78%) получали способом, аналогичным получению 93а, используя 3-фтор-2-йод-5-метоксид-6-пропоксипиридин (получение 220, 4,18 г, 13,44 ммоль) и (5-хлорпиридин-3-ил)бороновую кислоту (2,11 г, 13,4 ммоль) при приблизительно 90°C на протяжении приблизительно 16 ч. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 9,13 (с, 1Н), 8,53 (д, $J=2,5$ Гц, 1Н), 8,27 (т, $J=2,1$ Гц, 1Н), 6,97 (д, $J=11,5$ Гц, 1Н), 4,43 (т, $J=6,9$ Гц, 2Н), 3,93 (с, 3Н), 1,86-1,95 (м, 2Н), 1,07 (т, $J=7,5$ Гц, 3Н). ЖХ-МС $m/z=328$ $[\text{MH}]^+$.

Получение 104: 2-бром-6-(3-этоксид-4-метоксифенил)пирозин



2-Бром-6-(3-этоксид-4-метоксифенил)пирозин (2,9 г, 52%) получали способом, аналогичным получению 93а, используя 2-(3-этоксид-2-фтор-4-метоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (получение 113, 5 г, 18 ммоль) и 2,6-дибромпирозин (6,4 г, 27 ммоль) при приблизительно 110°C на протяжении приблизительно 16 ч. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,86-8,92 (м, 1Н), 8,53 (с, 1Н), 7,61 (д, $J=2,0$ Гц, 1Н), 7,57 (дд, $J=2,2$, 8,3 Гц, 1Н), 6,98 (д, $J=8,3$ Гц, 1Н), 4,23 (кв, $J=6,9$ Гц, 2Н), 3,95 (с, 3Н), 1,53 (т, $J=7,0$ Гц, 3Н). ЖХ-МС $m/z=309$ $[\text{MH}]^+$.

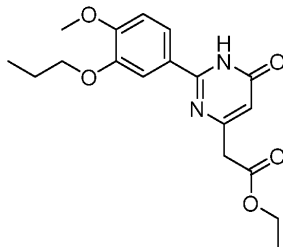
Получение 105: этил 2-(6-хлор-2-(4-метоксид-3-пропоксифенил)пиримидин-4-ил)ацетат



POCl_3 (253 мл, 2716 ммоль) добавляли в этил 2-(2-(4-метоксид-3-пропоксифенил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)ацетата (получение 106, 42,98 г, 124,08 ммоль), с последующим добавлением пиридина гидрохлорида (14,3 г, 124 ммоль) при приблизительно 25°C. Полученную в результате смесь нагревали до приблизительно 80°C на протяжении приблизительно 0,5 ч. Смесь разбавляли EtOAc (200 мл) и добавляли в воду по каплям. EtOAc слой обрабатывали NaHCO_3 . EtOAc слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток чистили с ис-

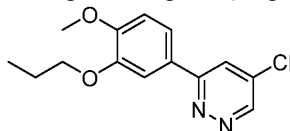
пользованием колоночной хроматографии на колонке с обратной фазой, элюируя MeCN/водой (от 0:100 до 100:0) с получением этил 2-(6-хлор-2-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиримидин-4-ил)ацетата (22,07 г, 49%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,08 (дд, $J=2,1$, 8,4 Гц, 1H), 7,98 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 6,95 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,24 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 4,11 (т, $J=6,9$ Гц, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,85 (с, 2H), 1,89-1,96 (м, 2H), 1,31 (т, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,09 (т, $J=7,5$ Гц, 3H). ЖХ-МС $m/z=365$ $[\text{MH}]^+$.

Получение 106: этил 2-(2-(4-метокси-3-пропоксифенил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)ацетат



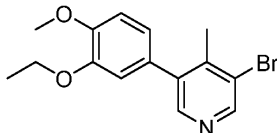
Смесь из 4-метокси-3-пропоксибензимидамид (получение 233, 25,3 г, 121 ммоль), NaHCO_3 (12,2 мг, 146 ммоль) и диэтил 1,3-ацетондикарбоксилат (CAS 105-50-0, 29,4 г, 146 ммоль) в EtOH (500 мл) перемешивали при приблизительно 100°C на протяжении приблизительно 24 ч. Смесь фильтровали и отфильтрованную лепешку промывали MTBE (200 мл), MeOH (100 мл) и ДХМ (50 мл) с получением этил 2-(2-(4-метокси-3-пропоксифенил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)ацетата (34,34 г, 82%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 12,44 (ш с, 1H), 7,73-7,86 (м, 2H), 6,99 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,33 (с, 1H), 4,23 (кв, $J=7,3$ Гц, 2H), 4,16 (т, $J=6,9$ Гц, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,66 (с, 2H), 1,92-1,97 (м, 2H), 1,30 (т, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,10 (т, $J=7,5$ Гц, 3H). ЖХ-МС $m/z=346$ $[\text{MH}]^+$.

Получение 107: 5-хлор-3-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридазин



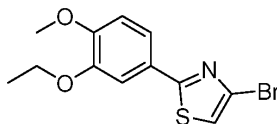
5-Хлор-3-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридазин (2,9 г, 52%) получали способом, аналогичным получению 93а, используя 2-(4-метокси-3-пропоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (получение 114, 4,3 г, 14,7 ммоль) и 3,5-дихлорпиридазин (2,3 г, 15,5 ммоль). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 9,08 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,84 (д, $J=2,5$ Гц, 2H), 7,51 (дд, $J=2,2$, 8,6 Гц, 1H), 7,00 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 4,12 (т, $J=6,9$ Гц, 2H), 3,95 (с, 3H), 1,92-1,97 (м, 2H), 1,08 (т, $J=7,3$ Гц, 3H). ЖХ-МС $m/z=278$ $[\text{MH}]^+$.

Получение 108: 3-бром-5-(3-этокси-4-метоксифенил)-4-метилпиридин



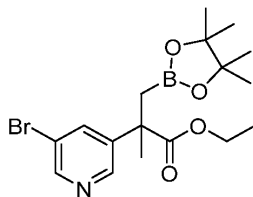
3-Бром-5-(3-этокси-4-метоксифенил)-4-метилпиридин (0,82 г, 35%) получали способом, аналогичным получению 93а, используя 2-(3-этокси-4-метоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (получение 113, 2,0 г, 7,19 ммоль) и 3,5-дибром-4-метилпиридин (2,71 г, 10,8 ммоль) при приблизительно 120°C на протяжении приблизительно 2 ч. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,61 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 6,94 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,81-6,83 (м, 1H), 6,78 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 4,10 (кв, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,92 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 1,47 (т, $J=7,0$ Гц, 3H). ЖХ-МС $m/z=323$ $[\text{MH}]^+$.

Получение 109: 4-бром-2-(3-этокси-4-метоксифенил)тиазол



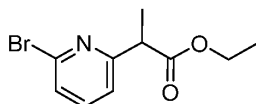
В смесь из $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (CAS 3375-31-3, 40,4 мг, 0,18 ммоль) и Xantphos (CAS 161265-03-8, 208,0 мг, 0,36 ммоль), с перемешиванием на протяжении приблизительно 10 мин, добавляли 2-(3-этокси-4-метоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (получение 113, 1,0 г, 3,60 ммоль), 2,4-дибромтиазол (0,83 г, 3,42 ммоль) и K_3PO_4 (2,44 г, 11,5 ммоль). Объединенную смесь дегазировали и нагревали до приблизительно 60°C на протяжении приблизительно 16 ч. Смесь концентрировали и остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния), элюируя петролейным эфиром: EtOAc (от 100:0 до 85:15) с получением 4-бром-2-(3-этокси-4-метоксифенил)тиазол (0,68 г, 60%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,51 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,45 (дд, $J=2,3$, 8,3 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 6,90 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 4,20 (кв, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,93 (с, 3H), 1,51 (т, $J=7,0$ Гц, 3H). ЖХ-МС $m/z=315$ $[\text{MH}]^+$.

Получение 110: этил 2-(6-бромпиридин-2-ил)-2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропаноат



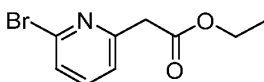
В смесь из натрия йодида (1,05 г, 6,98 ммоль) и ацетона (1,50 мл) добавляли 2-(хлорметил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (187 мг, 1,06 ммоль) и перемешивали при приблизительно 20°C на протяжении приблизительно 30 мин. Смесь фильтровали через слой Celite® и фильтрат концентрировали. Остаток растворяли и концентрировали с безводным ТГФ (3×5 мл). Остаток растворяли в ТГФ (6,0 мл) и добавляли в холодную суспензию NaNH (60% суспензия в минеральном масле, 349 мг, 8,73 ммоль) и этил 2-(6-бромпиридин-2-ил)пропаноата (получение 111, 1,502 г, 5,819 ммоль) в ТГФ (13,0 мл), который дегазировали в атмосфере N₂. Объединенные смеси перемешивали при приблизительно 20°C на протяжении приблизительно 18 ч. Смесь обрабатывали насыщенным водным NH₄Cl и экстрагировали EtOAc. Объединенные EtOAc экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в ДМСО (5 мл) и чистили с использованием препаративной ВЕЖХ (Biotage C18 RP колонка, 60 г), элюируя MeCN (0,1% NH₄CO₂H)/воды (от 0:100 до 100:0) с получением этил 2-(6-бромпиридин-2-ил)-2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропаноата (339 мг, 14%). ¹H ЯМР (CDCl₃, 500 МГц): δ 7,44-7,48 (м, 1H), 7,31 (м, 1H), 7,25-7,29 (м, 2H), 4,15 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 1,67-1,70 (м, 3H), 1,54 (с, 2H), 1,23-1,25 (м, 7H), 1,20 (д, J=3,9 Гц, 13H). ЖХ-МС m/z=399 [MH]⁺.

Получение 111: этил 2-(6-бромпиридин-2-ил)пропаноат



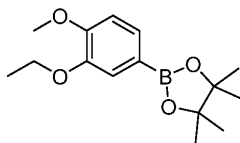
В раствор этил 2-(6-бромпиридин-2-ил)ацетата (получение 112, 5,72 г, 23,4 ммоль) в ТГФ (117 мл), охлажденный до приблизительно -78°C, добавляли раствор LiHMDS в ТГФ (1,0 М, 29,3 мл, 29,3 ммоль). Раствор перемешивали на протяжении приблизительно 1 ч и по каплям добавляли йодметан (3,33 г, 23,4 ммоль, 1,46 мл). Реакционной смеси давали нагреться до приблизительно 20°C на протяжении приблизительно 19 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc. Смесь промывали насыщенным водным NH₄Cl, насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO₄ и Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали гептанам/EtOAc (от 100:0 до 80:20) с получением этил 2-(6-бромпиридин-2-ил)ацетата (5,06 г, 84%). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,50-7,57 (м, 1H), 7,39 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,26-7,31 (м, 1H), 4,19 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 3,93 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 1,57 (д, J=7,4 Гц, 3H), 1,25 (т, J=7,0 Гц, 3H). ЖХ-МС m/z=259 [MH]⁺.

Получение 112: этил 2-(6-бромпиридин-2-ил)ацетат



В раствор 2-бром-6-метилпиридина (CAS 5315-25-3, 10,2 г, 59,1 ммоль) в ТГФ (62 мл), охлажденный до приблизительно -78°C, в атмосфере N₂ добавляли раствор LDA в ТГФ (2,0 М, 59 мл, 118 ммоль) медленно с перемешиванием. Раствор перемешивали при приблизительно -78°C на протяжении приблизительно 30 мин. В смесь добавляли диэтилкарбонат (8,6 мл, 70,9 ммоль) при приблизительно -78°C. Смеси давали нагреться до приблизительно 20°C на протяжении ночи. Реакционную смесь охлаждали до приблизительно 0°C и разбавляли насыщенным водным NH₄Cl раствором. Водный слой экстрагировали ДХМ и объединенные ДХМ экстракты промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали гептанам/EtOAc (от 100:0 до 60:40) с получением этил 2-(6-бромпиридин-2-ил)ацетата (7,7 г, 53%). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,55 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,28-7,34 (м, 1H), 4,21 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,85 (с, 2H), 1,26-1,34 (м, 3H). ЖХ-МС m/z=245 [MH]⁺.

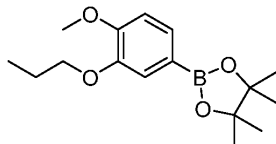
Получение 113: 2-(3-этокси-4-метоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан



Смесь из 4-бром-2-этокси-1-метоксибензола (получение 150, 48,0 г, 207,7 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (4,56 г, 6,23 ммоль), Pin₂B₂ (58,0 г, 228,5 ммоль) и KOAc (40,8 г, 415,4 ммоль) в 1,4-диоксане (500 мл) дегазировали и нагревали до приблизительно 90°C на протяжении приблизительно 16 ч в атмосфере N₂. Смесь

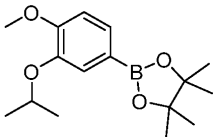
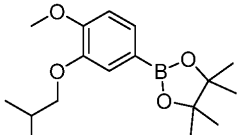
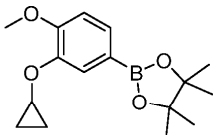
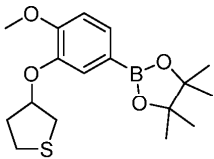
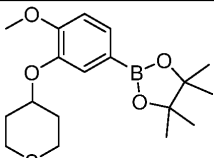
фильтровали и концентрировали. Остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали петролейным эфиром/EtOAc (10:1) с получением 2-(3-этокси-4-метоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (50,0 г, 86%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,41 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 6,89 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,16 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,90 (с, 3H), 1,47 (т, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,34 (с, 12H).

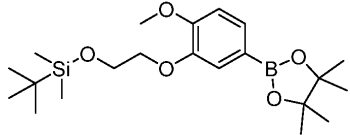
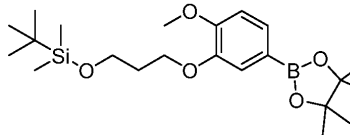
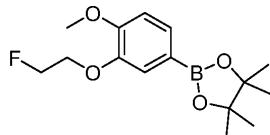
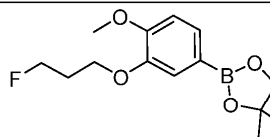
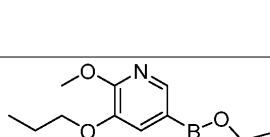
Получение 114: 2-(4-метокси-3-пропоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан

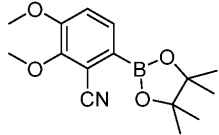
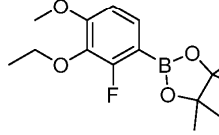
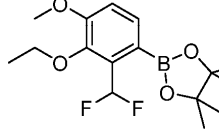
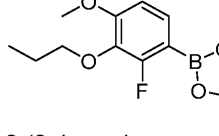
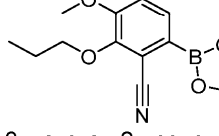
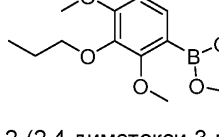


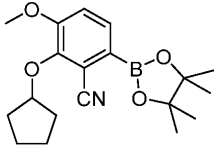
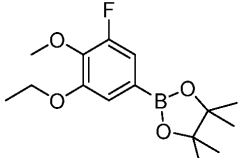
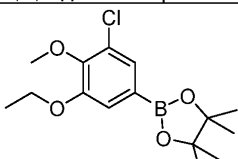
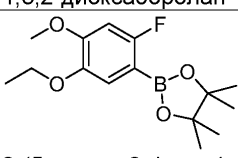
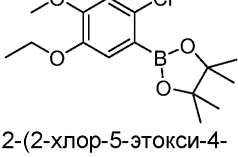
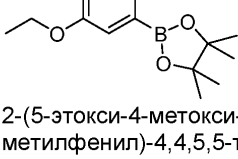
Смесь из 4-бром-1-метокси-2-пропоксибензола (получение 151, 43,00 г, 175,43 ммоль), KOAc (34,43 г, 350,86 ммоль), Pin_2B_2 (49,00 г, 192,97 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DХМ}$ (4,30 г, 5,26 ммоль) в 1,4-диоксане (500 мл) дегазировали и перемешивали при приблизительно 80°C на протяжении приблизительно 16 ч. Твердое вещество удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали. Остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали петролейным эфиром/EtOAc (10:1) с получением 2-(4-метокси-3-пропоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (51,0 г, 99%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,40-7,42 (м, 1H), 7,30 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 6,89 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,03 (т, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,89 (с, 3H), 1,84-1,93 (м, 2H), 1,34 (с, 12H), 1,05 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).

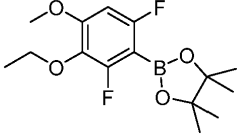
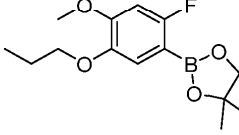
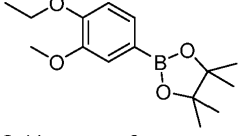
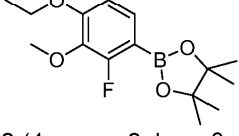
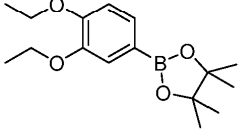
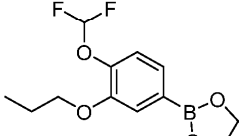
Следующие соединения получали, используя соответствующий бромид и 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бис(1,3,2-диоксаборолан), следующая процедура, описана в получении 114.

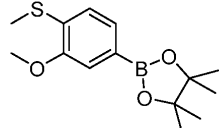
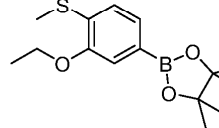
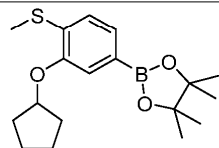
Получение №	Структура/Название	Источник	Аналитические данные
115	 2-(3-изопропокси-4-метоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан	Получение 152	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): δ 7,40-7,44 (м, 1H), 7,33 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 6,87-6,91 (м, 1H), 4,62 (тд, J = 6,1, 12,2 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 1,36-1,39 (м, 6H), 1,34 (с, 12H). ЖХ-МС m/z = 293 [MH] ⁺ .
116	 2-(3-изобутокси-4-метоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан	Получение 153	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): δ 7,41 (дд, J = 1,2, 8,1 Гц, 1H), 7,29 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 6,89 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,82 (д, J = 6,9 Гц, 2H), 2,16-2,23 (м, 1H), 1,33-1,37 (м, 12H), 1,05 (д, J = 6,4 Гц, 6H). ЖХ-МС m/z = 307 [MH] ⁺ .
117	 2-(3-циклопропокси-4-метоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан	Получение 154	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): δ 7,62 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 7,40-7,48 (м, 1H), 6,83-6,91 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,81-3,86 (м, 1H), 1,33-1,36 (м, 12H), 0,80-0,88 (м, 4H). ЖХ-МС m/z = 291 [MH] ⁺ .
118	 2-(4-метокси-3-((тетрагидротиофен-3-ил)окси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан	Получение 155	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): δ 7,43-7,51 (м, 1H), 7,37 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 6,88-6,92 (м, 1H), 5,135,15 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,09-3,18 (м, 3H), 2,89-2,96 (м, 1H), 2,39-2,47 (м, 1H), 2,04-2,07 (м, 1H), 1,34 (с, 12H). ЖХ-МС m/z = 337 [MH] ⁺ .
119	 2-(4-метокси-3-((тетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)окси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан	Получение 156	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): δ 7,41-7,48 (м, 1H), 7,32 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 6,86-6,93 (м, 1H), 4,26-4,37 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 2,87-3,01 (м, 2H), 2,51-2,62 (м, 2H), 2,13-2,25 (м, 2H), 1,98-2,10 (м, 2H), 1,29-1,36 (м, 12H).

120	 трет-бутил(2-(2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)этоксидиметилсилан	Получение 157	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): δ 7,42 (дд, J = 1,5, 7,8 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 6,86-6,90 (м, 1H), 4,10-4,18 (м, 2H), 3,99-4,03 (м, 2H), 3,88 (с, 3H), 1,34 (с, 12H), 0,90-0,92 (м, 9H), 0,09-0,11 (м, 6H). ЖХ-МС m/z = 409 [MH] ⁺ .
121	 трет-бутил(3-(2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)пропосидиметилсилан	Получение 158	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): δ 7,40-7,43 (м, 1H), 7,33 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 6,86-6,89 (м, 1H), 4,18 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,81-3,85 (м, 2H), 2,05-2,09 (м, 2H), 1,34 (с, 12H), 0,90 (с, 9H), 0,05-0,06 (м, 6H). ЖХ-МС m/z = 423 [MH] ⁺ .
122	 2-(3-(2-фторэтоксид)-4-метоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан	Получение 159	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): δ 7,46 (дд, J = 1,5, 7,8 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 6,89-6,93 (м, 1H), 4,83-4,88 (м, 1H), 4,71-4,75 (м, 1H), 4,34-4,38 (м, 1H), 4,27-4,31 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 1,34 (с, 12H). ЖХ-МС m/z = 297 [MH] ⁺ .
123	 2-(3-(3-фторпропосид)-4-метоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан	Получение 160	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): δ 7,44 (дд, J = 1,5, 7,8 Гц, 1H), 7,33 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 6,89 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 4,74 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 4,62 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 4,20 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 3,89 (с, 3H), 2,27-2,30 (м, 1H), 2,20-2,23 (м, 1H), 1,32-1,37 (м, 12H). ЖХ-МС m/z = 311 [MH] ⁺ .
124	 2-метокси-3-пропосид-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин	Получение 215	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): δ 8,12 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 4,03 (с, 3H), 3,98-4,02 (м, 2H), 1,85-1,94 (м, 2H), 1,35 (с, 12H), 1,05 (т, J = 7,5 Гц, 3H). ЖХ-МС m/z = 294 [MH] ⁺ .

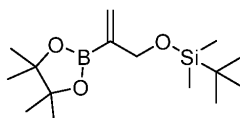
125	 2,3-диметокси-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил	Получение 162	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): δ 7,57 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,07 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,00-3,96 (м, 3H), 3,93-3,89 (м, 3H), 1,37 (с, 12H).
126	 2-(3-этоксиг-2-фтор-4-метоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан	Получение 170a	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): δ 7,35-7,44 (м, 1H), 6,69 (дд, J = 0,9, 8,4 Гц, 1H), 4,07-4,16 (м, 2H), 3,88 (с, 3H), 1,33-1,40 (м, 15H).
127	 2-(2-(диформетил)-3-этоксиг-4-метоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан	Получение 168	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): δ 7,15-7,18 (м, 1H), 7,11 (с, 1H), 4,14 (кв, J = 7,0 Гц, 2H), 3,96 (д, J = 1,3 Гц, 3H), 1,46 (т, J = 7,0 Гц, 3H), 1,34 (с, 12H). ¹⁹ F ЯМР (CDCl ₃ , 376 МГц): δ -114,25 (ш с, 1F). ЖХ-МС m/z = 296 [MH] ⁺ .
128	 2-(2-фтор-4-метоксиг-3-пропксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан	Получение 170b	ЖХ-МС m/z = 311 [MH] ⁺ .
129	 3-метоксиг-2-пропксиг-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил	Получение 171	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): δ 7,54 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,05 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 4,06-4,11 (м, 2H), 3,89 (с, 3H), 1,79-1,90 (м, 2H), 1,35-1,38 (м, 12H), 1,03-1,08 (м, 3H). ЖХ-МС m/z = 318 [MH] ⁺ .
130	 2-(2,4-диметоксиг-3-пропксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан	Получение 210	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): δ 7,42 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 6,69 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 3,92-3,99 (м, 2H), 3,82-3,87 (м, 6H), 1,73-1,84 (м, 2H), 1,33-1,38 (м, 12H), 1,00-1,08 (м, 3H). ЖХ-МС m/z = 345 [M+Na] ⁺ .

131	 2-(циклопентилокси)-3-метокси-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил	Получение 207	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): δ 7,52 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,00-7,10 (м, 1H), 4,98-5,11 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 1,91-2,01 (м, 4H), 1,65-1,76 (м, 2H), 1,53-1,64 (м, 2H), 1,37 (с, 12H). ЖХ-МС m/z = 344 [MH] ⁺ .
132	 2-(3-этоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан	Получение 172	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): δ 7,17 (дд, J = 1,0, 10,5 Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 4,14 (кв, J = 7,0 Гц, 2H), 3,96 (д, J = 1,0 Гц, 3H), 1,56 (с, 6H), 1,46 (т, J = 7,0 Гц, 3H), 1,34 (с, 12H). ЖХ-МС m/z = 297 [MH] ⁺ .
133	 2-(3-хлор-5-этоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан	Получение 177	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): δ 7,44 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 7,22 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 4,10-4,17 (м, 2H), 3,91 (с, 3H), 1,46 (т, J = 7,0 Гц, 3H), 1,34 (с, 12H). ЖХ-МС m/z = 312 [MH] ⁺ .
134	 2-(5-этоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан	Получение 182	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): δ 7,14 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 6,59 (д, J = 10,0 Гц, 1H), 4,02-4,16 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 1,40-1,52 (м, 3H), 1,34 (с, 12H). ЖХ-МС m/z = 297 [MH] ⁺ .
135	 2-(2-хлор-5-этоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан	Получение 183	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): δ 7,18 (с, 1H), 6,86 (с, 1H), 4,12 (кв, J = 7,0 Гц, 2H), 3,87 (с, 3H), 1,46 (т, J = 7,0 Гц, 3H), 1,36 (с, 12H). ЖХ-МС m/z = 312 [MH] ⁺ .
136	 2-(5-этоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан	Получение 187	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): δ 7,28 (с, 1H), 6,69 (с, 1H), 4,13 (кв, J = 6,9 Гц, 2H), 3,88 (с, 3H), 2,50 (с, 3H), 1,46 (т, J = 7,1 Гц, 3H), 1,33 (с, 12H). ЖХ-МС m/z = 292 [MH] ⁺ .

137	 2-(3-этокс-2,6-дифтор-4-метоксифенил)-4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан	Получение 193	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): δ 6,34-6,48 (м, 1H), 4,04 (кв, J = 7,0 Гц, 2H), 3,85 (с, 3H), 1,32-1,42 (м, 15H). ЖХ-МС m/z = 315 [МН] ⁺ .
138	 2-(2-фтор-4-метокси-5-пропoxифенил)-4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан	Получение 188	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400МГц): δ 7,15 (д, J = 5,9 Гц, 1H), 6,59 (д, J = 10,8 Гц, 1H), 3,98 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 3,87 (с, 3H), 1,81-1,90 (м, 2H), 1,25-1,30 (м, 12H), 1,05 (т, J = 7,6 Гц, 3H).
139	 2-(4-этокс-3-метоксифенил)-4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан	Получение 198	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): δ 7,41 (дд, J = 1,2, 8,1 Гц, 1H), 7,29 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 6,88 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 4,14 (кв, J = 7,0 Гц, 2H), 3,92 (с, 3H), 1,48 (т, J = 6,9 Гц, 3H), 1,34-1,36 (м, 12H). ЖХ-МС m/z = 279 [МН] ⁺ .
140	 2-(4-этокс-2-фтор-3-метоксифенил)-4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан	Получение 199	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): δ 7,37 (дд, J = 6,4, 8,3 Гц, 1H), 6,64-6,73 (м, 1H), 4,07-4,18 (м, 2H), 3,90 (д, J = 1,0 Гц, 3H), 1,46 (т, J = 6,9 Гц, 3H), 1,35 (с, 12H). ЖХ-МС m/z = 297 [МН] ⁺ .
141	 2-(3,4-диэтоксифенил)-4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан	Получение 197	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,39 (дд, J = 1,2, 8,1 Гц, 1H), 7,30 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 6,88 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 4,08-4,17 (м, 4H), 1,41-1,49 (м, 6H), 1,33 (с, 12H). ЖХ-МС m/z = 293 [МН] ⁺ .
142	 2-(4-(дифторметокси)-3-пропoxифенил)-4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан	Получение 223	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): δ 7,40 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,15 (дд, J = 0,7, 7,6 Гц, 1H), 6,41-6,82 (м, 1H), 4,04 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 1,80-1,91 (м, 2H), 1,33-1,37 (м, 12H), 1,06 (т, J = 7,3 Гц, 3H).

143	 2-(3-метокси-4-(метилтио)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан	Получение 203	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): δ 7,43 (дд, J = 1,1, 7,7 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,13 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 3,95 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 1,35 (с, 12H). ЖХ-МС m/z = 281 [MH] ⁺ .
144	 2-(3-этоксиг-4-(метилтио)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан	Получение 204	¹ H ЯМР (MeOD-d ₃ , 400 МГц): δ 7,34 (дд, J = 0,7, 7,6 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,12-7,16 (м, 1H), 4,10 (кв, J = 7,1 Гц, 2H), 2,39 (д, J = 1,0 Гц, 3H), 1,39-1,44 (м, 3H), 1,34 (с, 12H). ЖХ-МС m/z = 295 [MH] ⁺ .
145	 2-(3-(циклопентилокси)-4-(метилтио)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан	Получение 205	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): δ 7,39 (дд, J = 1,0, 7,8 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,06-7,11 (м, 1H), 4,94-4,98 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 1,82-1,96 (м, 6H), 1,61-1,67 (м, 2H), 1,32-1,37 (м, 12H). ЖХ-МС m/z = 335 [MH] ⁺ .

Получение 146: трет-бутилдиметил((2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)алил)окси)силан



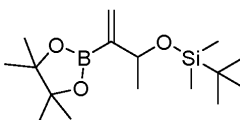
Способ А.

Пять реакций осуществляли параллельно. Смесь из ((2-бромалил)окси)(трет-бутил)диметилсилана (получение 227, 300 г, 1,19 моль), KOAc (234 г, 2,39 моль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (333 г, 1,31 моль) и Pd(PPh₃)₂Cl₂ (16,7 г, 0,023 моль) в 1,4-диоксане (1,5 л) дегазировали и перемешивали при приблизительно 80°C на протяжении приблизительно 16 ч. Твердые вещества удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали. Остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали петролевым эфиром/EtOAc (1:0) с получением трет-бутилдиметил((2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)алил)окси)силана (520 г, 30%). GC (Колонка: Agilent J&W HP-5MS 30M×0,25 мм ID×0,25 мкм толщина пленки; температура впрыскивания 250°C; соотношение расщепления 100:1; температура источника ионов 230°C; температура поверхности разделения 250°C; температура колонки от 50°C 1 мин до 100°C @ от 30°C/мин до 250°C @ 10°C/мин; время прохождения 17,67 мин; скорость потока 1,5 мл/мин.; RT=11,67 мин. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 5,97 (д, J=1,3 Гц, 1H), 5,88 (тд, J=1,8, 3,9 Гц, 1H), 4,29 (т, J=2,0 Гц, 2H), 1,21-1,30 (м, 12H), 0,93 (с, 9H), 0,07 (с, 6H).

Способ В.

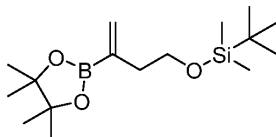
В смесь из трет-бутилдиметил(проп-2-ин-1-илокси)силана (250 мг, 1,47 ммоль), натрия трет-бутоксид (21,2 мг, 0,220 ммоль), меди(I) хлорида (14,5 мг, 0,10 ммоль) и 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бис(1,3,2-диоксаборолана) (410 мг, 1,61 ммоль) в атмосфере N₂ добавляли по каплям раствор tBu₃P (1,0M раствор в толуоле, 0,176 мл, 0,12 ммоль) в безводном толуоле (2,5 мл). В смесь по каплям добавляли MeOH (94 мг, 2,94 ммоль) и смесь перемешивали при приблизительно 20°C на протяжении ночи. Реакцию гасили MeOH (20 мл) и концентрировали. Остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали петролевым эфиром/EtOAc (от 100:0 до 80:20) с получением трет-бутилдиметил((2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)алил)окси)силана (2,2 г, 50%). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 5,97 (ш с, 1H), 5,88 (д, J=1,6 Гц, 1H), 4,29 (с, 2H), 1,25-1,33 (м, 12H), 0,93 (с, 9H), 0,08 (с, 6H).

Получение 147: трет-бутилдиметил((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бут-3-ен-2-ил)окси)силан



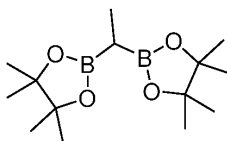
В смесь из (бут-3-ин-2-илокси)(трет-бутил)диметилсилана (CAS 193812-02-1, 10 г, 54,24 ммоль), натрия трет-бутоксид (782 мг, 8,41 ммоль), меди(I) хлорида (537 мг, 5,42 ммоль) и Pin_2B_2 (15,2 г, 59,7 ммоль) в толуоле (120 мл) в атмосфере N_2 добавляли раствор $t\text{Bu}_3\text{P}$ (13,2 г, 6,51 ммоль) в безводном толуоле (10 мл) по каплям. По каплям добавляли MeOH (3,48 г, 108 ммоль) и смесь перемешивали при приблизительно 20°C на протяжении приблизительно 16 ч. Реакцию гасили MeOH (10 мл) и концентрировали. Остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали петролейным эфиром/ EtOAc (от 100:0 до 97:3) с получением трет-бутилдиметил((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бут-3-ен-2-ил)окси)силана (8,2 г, 48,4%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 5,88-6,02 (м, 1H), 5,79 (дд, $J=1,5, 3,5$ Гц, 1H), 4,40-4,56 (м, 1H), 1,27 (д, $J=3,5$ Гц, 12H), 1,24 (д, $J=6,5$ Гц, 3H), 0,91 (с, 9H), 0,05 (д, $J=5,5$ Гц, 6H).

Получение 148: трет-бутилдиметил((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бут-3-ен-1-ил)окси)силан



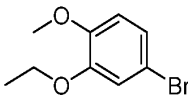
Смесь из ((3-бромбут-3-ен-1-ил)окси)(трет-бутил)диметилсилана (получение 229, 2,0 г, 7,54 ммоль), Pin_2B_2 (2,87 г, 11,3 ммоль) и KOAc (0,74 г, 7,54 ммоль) суспендировали в безводном 1,4-диоксане (10 мл). Смесь дегазировали на протяжении приблизительно 10 мин. при приблизительно 18°C в атмосфере N_2 . Добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (106 мг, 0,15 ммоль) и смесь нагревали до приблизительно 90°C на протяжении 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до приблизительно 20°C и фильтровали. Отфильтрованную лепешку промывали 1,4-диоксаном и объединенные фильтраты концентрировали. Остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали гептаном/ EtOAc (от 100:0 до 80:20) с получением трет-бутилдиметил((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бут-3-ен-1-ил)окси)силана (1,15 г, 49%). ЖХ-МС $m/z=313$ $[\text{MH}]^+$.

Получение 149: 2,2'-(этан-1,1-диил)бис(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан)



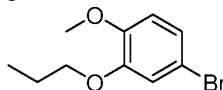
Смесь из 1,1-дибромметана (14,9 г, 58,6 ммоль), лития метоксида (3,03 г, 79,8 ммоль) и меди(I) йодида (5,07 г, 26,6 ммоль) суспендировали в ДМФ (150 мл) в атмосфере N_2 . Дополнительное количество лития метоксида (5,0 г, 2,43 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли в смесь. Реакционную смесь нагревали до приблизительно 40°C и перемешивали на протяжении приблизительно 48 ч в атмосфере N_2 . Раствор охлаждали до приблизительно 20°C и экстрагировали гептаном (3×300 мл). Гептановые экстракты промывали водой (100 мл), насыщенным солевым раствором (100 мл) и пропускали через слой MgSO_4 и силикагеля. Слой промывали ДХМ (100 мл). Объединенные фильтраты концентрировали. Остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали ДХМ с получением 2,2'-(этан-1,1-диил)бис(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана) (3,6 г, 48%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 1,23 (д, $J=3,1$ Гц, 24H), 1,05 (д, $J=7,4$ Гц, 3H), 0,72 (кв, $J=7,0$ Гц, 1H).

Получение 150: 4-бром-2-этокси-1-метоксибензол



Смесь из 5-бром-2-метоксифенола (40,0 г, 197,0 ммоль), йодэтана (23,6 мл, 295,5 ммоль) и Cs_2CO_3 (96,3 г, 295,5 ммоль) в ДМФ (350 мл) перемешивали при приблизительно 25°C на протяжении приблизительно 16 ч. Смесь фильтровали и в фильтрат добавляли воду (500 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (2×400 мл). Объединенные EtOAc экстракты промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали петролейным эфиром/ EtOAc (10:1) с получением 4-бром-2-этокси-1-метоксибензола (48,0 г), который использовался непосредственно на следующей стадии. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,02 (дд, $J=2,4, 8,4$ Гц, 1H), 6,98 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,76-6,73 (м, 1H), 4,08 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,88 (с, 3H), 1,47 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

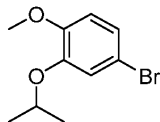
Получение 151: 4-бром-1-метокси-2-пропоксибензол



В раствор 5-бром-2-метоксифенола (40,0 г, 197,0 ммоль) и K_2CO_3 (54,5 г, 394 ммоль) в ДМФ (200

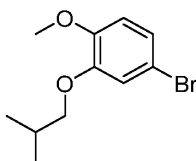
мл) порциями добавляли 1-йодпропан (28,9 мл, 295 ммоль) при приблизительно 20°C. Смесь перемешивали при приблизительно 20°C на протяжении приблизительно 1 ч. Смесь выливали в ледяную воду (500 мл) и экстрагировали EtOAc (3×300 мл). Объединенные EtOAc экстракты промывали насыщенным соевым раствором (200 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали петролейным эфиром/EtOAc (40:1) с получением 4-бром-1-метокси-2-пропоксибензола (43,0 г, неочищенный). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,27 (с, 1H), 6,99-7,03 (м, 1H), 6,74 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,96 (т, J=6,8 Гц, 2H), 3,85 (с, 3H), 1,83-1,92 (м, 2H), 1,05 (т, J=7,6 Гц, 3H).

Получение 152: 4-бром-2-изопропокси-1-метоксибензол



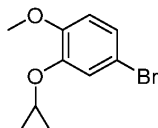
4-Бром-2-изопропокси-1-метоксибензол (16 г, 95%) получали способом, аналогичным получению 150, используя 2-бромпропан (12,7 г, 103,4 ммоль). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,00-7,05 (м, 2H), 6,75 (д, J=8,3 Гц, 1H), 4,50-4,54 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 1,35-1,40 (м, 6H). ЖХ-МС m/z=245 [MH]⁺.

Получение 153: 4-бром-2-изобутокси-1-метоксибензол



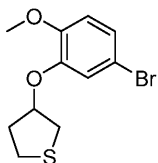
В раствор 5-бром-2-метоксифенола (25 г, 120 ммоль), 2-метилпропан-1-ола (11,0 г, 148 ммоль), PPh₃ (48,4 г, 185 ммоль) в безводном ДХМ (400 мл) при приблизительно 0°C по каплям добавляли DIAD (37,3 г, 185 ммоль) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при приблизительно 0°C на протяжении приблизительно 2 ч. Добавляли дополнительный DIAD (2,53 г, 12,5 ммоль) и 2-метилпропан-1-ол (1,03 г, 13,9 ммоль) и смесь перемешивали при приблизительно 10°C на протяжении приблизительно 5 дней, затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Добавляли МТВЕ (500 мл) и смесь перемешивали при приблизительно 10°C на протяжении приблизительно 20 мин. Белый осадок отфильтровывали. Фильтрат концентрировали. Остаток растворяли в воде (200 мл) и экстрагировали МТВЕ (2×300 мл). Объединенные МТВЕ экстракты концентрировали и остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали петролейным эфиром/EtOAc (от 100:1 до 90:10) с получением 4-бром-2-изобутокси-1-метоксибензола (22 г, 69%). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 6,99-7,03 (м, 1H), 6,96-6,99 (м, 1H), 6,74 (д, J=8,5 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,75 (д, J=7,0 Гц, 2H), 2,11-2,22 (м, 1H), 1,04 (д, J=6,5 Гц, 6H).

Получение 154: 4-бром-2-циклопропокси-1-метоксибензол



4-Бром-2-циклопропокси-1-метоксибензола (6,15 г, 64%) получали способом, аналогичным получению 150, используя бромциклопропан (8,0 г, 39 ммоль). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,36 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,05 (дд, J=2,5, 8,5 Гц, 1H), 6,74 (д, J=8,5 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,70-3,77 (м, 1H), 0,80-0,90 (м, 4H).

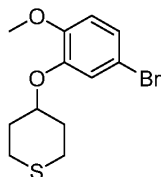
Получение 155: 3-(5-бром-2-метоксифенокси)тетрагидротиофен



В раствор 5-бром-2-метоксифенола (1,6 г, 7,88 ммоль), тетрагидротиофен-3-ола (0,903 г, 8,67 ммоль), PPh₃ (3,10 г, 11,8 ммоль) в безводном ДХМ (20 мл) при приблизительно 0°C по каплям добавляли DIAD (2,39 г, 11,8 ммоль) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при приблизительно 0°C на протяжении приблизительно 2 ч. Смесь перемешивали на протяжении приблизительно 3 дней. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. В остаток добавляли МТВЕ (50 мл) и перемешивали при приблизительно 10°C на протяжении приблизительно 20 мин. Белый осадок отфильтровывали. Фильтрат опять концентрировали. Остаток растворяли в воде (20 мл) и экстрагировали МТВЕ (2×30 мл). Объединенные МТВЕ экстракты концентрировали и остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали петролейным эфиром/EtOAc (от 100:1 до 90:10) с получением 3-(5-бром-2-метоксифенокси)тетрагидротиофена (2,0 г, 88%). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,05-7,11 (м, 2H), 6,74-6,79

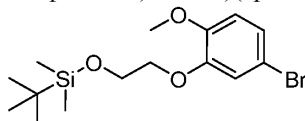
(м, 1H), 5,06-5,09 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,04-3,15 (м, 3H), 2,93 (ддд, J=3,7, 7,3, 10,5 Гц, 1H), 2,38-2,47 (м, 1H), 2,03-2,05 (м, 1H).

Получение 156: 4-(5-бром-2-метоксифенокси) тетрагидро-2H-тиопиран



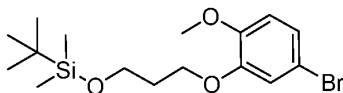
4-(5-Бром-2-метоксифенокси) тетрагидро-2H-тиопиран (5,1 г, 68%) получали способом, аналогичным получению 155, используя тетрагидро-2H-тиопиран-4-ол (3,2 г, 27,1 ммоль). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,03-7,08 (м, 1H), 7,01 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,73-6,77 (м, 1H), 4,21-4,29 (м, 1H), 3,81-3,84 (м, 3H), 2,87-2,96 (м, 2H), 2,52-2,62 (м, 2H), 2,15-2,25 (м, 2H), 1,98-2,08 (м, 2H).

Получение 157: (2-(5-бром-2-метоксифенокси)этокси)(трет-бутил)диметилсилан



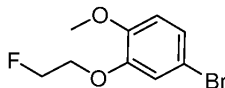
(2-(5-Бром-2-метоксифенокси)этокси)(трет-бутил)диметилсилан (60 г, 86%) получали способом, аналогичным получению 155, используя 2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этан-1-ол (34 г, 190 ммоль). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,07 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,00-7,05 (м, 1H), 6,71-6,76 (м, 1H), 4,06-4,11 (м, 2H), 3,96-4,02 (м, 2H), 3,81-3,85 (м, 3H), 0,88-0,93 (м, 9H), 0,08-0,12 (м, 6H).

Получение 158: (3-(5-бром-2-метоксифенокси)пропокси)(трет-бутил)диметилсилан



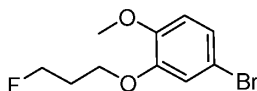
(3-(5-Бром-2-метоксифенокси)пропокси)(трет-бутил)диметилсилан (19,8 г, 86%) получали способом, аналогичным получению 155, используя 3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-1-ол (получение 236, 12,5 г, 61,6 ммоль). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 6,99-7,03 (м, 2H), 6,71-6,75 (м, 1H), 4,08-4,13 (м, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,81 (т, J=5,9 Гц, 2H), 2,00-2,07 (м, 2H), 0,88-0,91 (м, 9H), 0,04-0,07 (м, 6H).

Получение 159: 4-бром-2-(2-фторэтокси)-1-метоксибензол



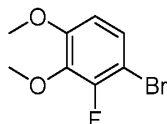
4-Бром-2-(2-фторэтокси)-1-метоксибензол (12 г, 98%) получали способом, аналогичным получению 155, используя 2-фторэтан-1-ол (3,79 г, 59 ммоль). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,08 (дд, J=2,5, 8,8 Гц, 1H), 7,03 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,75-6,79 (м, 1H), 4,82-4,87 (м, 1H), 4,71-4,74 (м, 1H), 4,27-4,31 (м, 1H), 4,20-4,24 (м, 1H), 3,86 (с, 3H).

Получение 160: 4-бром-2-(3-фторпропокси)-1-метоксибензол



4-Бром-2-(3-фторпропокси)-1-метоксибензол (10 г, 100%) получали способом, аналогичным получению 155, используя 3-фторпропан-1-ол (3,69 г, 47,3 ммоль). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,03-7,07 (м, 1H), 7,01-7,03 (м, 1H), 6,75 (д, J=8,3 Гц, 1H), 4,72 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,61 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,13 (т, J=6,1 Гц, 2H), 3,84 (с, 3H), 2,26-2,28 (м, 1H), 2,19-2,22 (м, 1H).

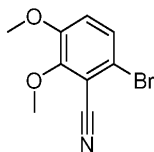
Получение 161: 1-бром-2-фтор-3,4-диметоксибензол



Смесь из 1-фтор-2,3-диметоксибензола (35,0 г, 224,1 ммоль) и NBS (43,9 г, 246,6 ммоль) в ДХМ (300 мл) дегазировали и перемешивали при приблизительно 15°C на протяжении приблизительно 12 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь гасили водой (300 мл) и экстрагировали ДХМ (2×300 мл). Объединенные ДХМ экстракты промывали насыщенным соевым раствором (2×100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали петролейным эфиром/ EtOAc (10:1) с получением 1-бром-2-фтор-3,4-

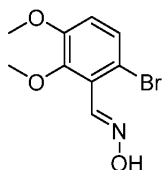
диметоксибензола (35,0 г, 66%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,17-7,21 (м, 1H), 6,60-6,63 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,87 (с, 3H).

Получение 162: 6-бром-2,3-диметоксибензонитрил



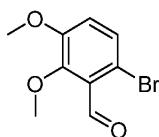
В раствор 6-бром-2,3-диметоксибензальдегидоксима (получение 163, 30,0 г, 115 ммоль) в ДХМ (500 мл) добавляли ТФОА (24,0 мл, 173 ммоль) и Et_3N (48,0 мл, 346,0 ммоль). Смесь перемешивали при приблизительно 20°C на протяжении приблизительно 2 ч. Смесь гасили водой (200 мл) при приблизительно 0°C и экстрагировали ДХМ (300 мл). Объединенные ДХМ экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали петролейным эфиром/ EtOAc (от 10:1 до 3:1) с получением 6-бром-2,3-диметоксибензонитрила (25,0 г, 90%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,34-7,29 (м, 1H), 6,99 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,04-4,01 (м, 3H), 3,90-3,88 (м, 3H).

Получение 163: 6-бром-2,3-диметоксибензальдегидоксим



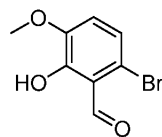
В раствор 6-бром-2,3-диметоксибензальдегида (получение 164, 15,0 г, 61,2 ммоль) в EtOH (150 мл) добавляли NaHCO_3 (7,7 г, 91,8 ммоль) и $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (6,4 г, 91,8 ммоль). Смесь перемешивали при приблизительно 20°C на протяжении приблизительно 2 ч. Смесь гасили путем добавления воды (300 мл) при приблизительно 0°C и экстрагировали EtOAc (200 мл). EtOAc слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 6-бром-2,3-диметоксибензальдегидоксима (15,0 г), который использовался в получении 162. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,27-7,34 (м, 1H), 6,99 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,00-4,03 (м, 3H), 3,87-3,90 (м, 3H).

Получение 164: 6-бром-2,3-диметоксибензальдегид



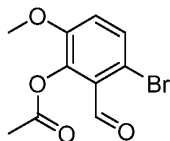
6-Бром-2,3-диметоксибензальдегид (35,0 г, 82,5%) получали способом, аналогичным получению 172, используя 6-бром-2-гидрокси-3-метоксибензальдегид (получение 165, 40 г, 173,1 ммоль) и йодметан (36,8 г, 259,7 ммоль). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 10,35 (с, 1H), 7,33-7,37 (м, 1H), 6,97 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,90 (с, 3H).

Получение 165: 6-бром-2-гидрокси-3-метоксибензальдегид



В раствор 3-бром-2-формил-6-метоксифенилацетата (получение 166, 40,0 г, 146,5 ммоль) в MeOH (400 мл) и воде (50 мл) добавляли NaHCO_3 (13,5 г, 161,1 ммоль) и LiOH (12,3 г, 293,0 ммоль). Смесь перемешивали при приблизительно 20°C на протяжении приблизительно 12 ч. Реакционную смесь регулировали до pH 5-6 и экстрагировали ДХМ. ДХМ слой концентрировали с получением 6-бром-2-гидрокси-3-метоксибензальдегида (40,0 г), который использовался в получении 164. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 12,21 (с, 1H), 10,22 (с, 1H), 7,03 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,85 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,81-3,85 (м, 3H).

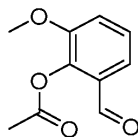
Получение 166: 3-бром-2-формил-6-метоксифенилацетат



В раствор 2-формил-6-метоксифенилацетата (получение 167, 50,0 г, 257,5 ммоль) в воде (500 мл) добавляли Br_2 (53,5 г, 334,7 ммоль) и KBr (46,0 г, 386,2 ммоль). Смесь перемешивали при приблизительно

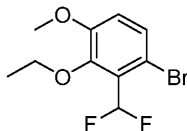
но 20°C на протяжении приблизительно 10 ч. Осадок отфильтровывали, промывали этилацетатом и перекристаллизовали с EtOAc/петролейного эфира с получением 3-бром-2-формил-6-метоксифенил ацетата (40,0 г, 57%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 10,28 (с, 1H), 7,53 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,07 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 2,40 (с, 3H).

Получение 167: 2-формил-6-метоксифенил ацетат



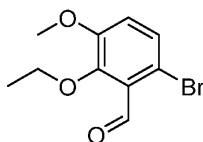
В раствор 2-гидрокси-3-метоксибензальдегида (50,0 г, 328,6 ммоль) в ДХМ (200 мл) добавляли Ac_2O (33,5 г, 329 ммоль), DMAP (4,0 г, 32,8 ммоль) и Et_3N (33,2 г, 329 ммоль). Смесь перемешивали при приблизительно 20°C на протяжении приблизительно 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным NH_4Cl (100 мл) и экстрагировали ДХМ (2×100 мл). Объединенные ДХМ экстракты промывали HCl (100 мл, 1 М), насыщенным соевым раствором (300 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 2-формил-6-метоксифенилацетата (60,0 г, 94%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 10,12-10,17 (м, 1H), 7,46 (дд, $J=1,6$, 7,8 Гц, 1H), 7,34 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,22 (дд, $J=1,6$, 8,2 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 2,41 (с, 3H).

Получение 168: 1-бром-2-(дифторметил)-3-этокси-4-метоксибензол



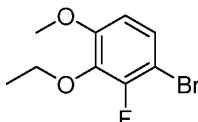
В смесь из DAST (CAS 38078-09-0, 17,8 мл, 143,0 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли раствор 6-бром-2-этокси-3-метоксибензальдегида (получение 169, 4,64 г, 17,9 ммоль) в ДХМ (20 мл) при приблизительно -20°C. Реакционную смесь нагревали до приблизительно 25°C на протяжении 0,5 ч. и затем при приблизительно 25°C на протяжении приблизительно 15 ч. Реакцию гасили насыщенным водным NaHCO_3 (200 мл) при приблизительно 0°C и смесь экстрагировали ДХМ (2×100 мл). Объединенные ДХМ экстракты концентрировали и остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали петролейным эфиром/EtOAc (от 100:0 до 97:3) с получением 1-бром-2-(дифторметил)-3-этокси-4-метоксибензола (4,77 г, 95%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,31 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,10 (т, $J=54,0$ Гц, 1H), 6,87 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,11 (кв, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,87 (с, 3H), 1,40 (т, $J=7,0$ Гц, 3H).

Получение 169: 6-бром-2-этокси-3-метоксибензальдегид



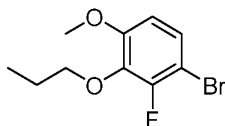
В смесь из 6-бром-2-гидрокси-3-метоксибензальдегида (получение 165, 5 г, 21,64 ммоль) и K_2CO_3 (5,98 г, 43,3 ммоль) в MeCN (100 мл) добавляли йодэтан (16,9 г, 108 ммоль). Смесь нагревали до 60°C и перемешивали на протяжении 4 ч, с последующим нагреванием до 100°C на протяжении 19 ч. Смесь охлаждали до к.т. и конденсировали при пониженном давлении. Остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали петролейным эфиром:EtOAc (от 100:0 до 90:10) с получением 6-бром-2-этокси-3-метоксибензальдегида (5,1 г, 92%) в виде светло-желтого масла. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 10,37 (с, 1H), 7,34 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,96 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,15 (кв, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,88 (с, 3H), 1,40 (т, $J=7,0$ Гц, 3H).

Получение 170a: 1-бром-3-этокси-2-фтор-4-метоксибензол



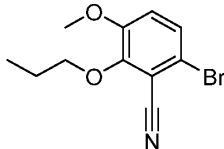
1-Бром-3-этокси-2-фтор-4-метоксибензол (25 г, 58%) получали способом, аналогичным получению 155, используя 3-бром-2-фтор-6-метоксифенол (38 г, 170 ммоль) и йодэтан (40,2 г, 258 ммоль). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,14-7,20 (м, 1H), 6,58-6,63 (м, 1H), 4,02 (т, $J=6,7$ Гц, 2H), 3,86 (с, 3H), 1,75-1,80 (м, 2H), 1,03 (т, $J=7,5$ Гц, 3H).

Получение 170b: 1-бром-2-фтор-4-метокси-3-пропоксибензол



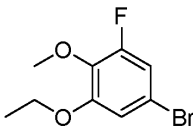
1-Бром-2-фтор-4-метокси-3-пропоксибензол (10,2 г 57%) получали способом, аналогичным получению 155, используя 3-бром-2-фтор-6-метоксифенол (15 г, 68,2 ммоль) и 1-бромпропан (10,8 г, 88,6 ммоль). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,14-7,20 (м, 1H), 6,58-6,63 (м, 1H), 4,02 (т, $J=6,7$ Гц, 2H), 3,86 (с, 3H), 1,75-1,80 (м, 2H), 1,03 (т, $J=7,5$ Гц, 3H).

Получение 171: 6-бром-3-метокси-2-пропоксибензонитрил



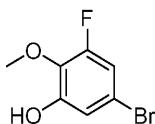
6-Бром-3-метокси-2-пропоксибензонитрил (10,9 г 92%) получали способом, аналогичным получению 155, используя 6-бром-2-гидрокси-3-метоксибензонитрил (10 г, 44 ммоль) и 1-бромпропан (7 г, 57 ммоль). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,27-7,30 (м, 1H), 6,96 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,15 (т, $J=6,6$ Гц, 2H), 3,86 (с, 3H), 1,78-1,87 (м, 2H), 1,06 (т, $J=7,5$ Гц, 3H). ЖХ-МС $m/z=270$ $[\text{MH}]^+$.

Получение 172: 5-бром-1-этокси-3-фтор-2-метоксибензол



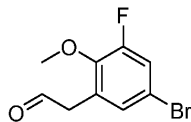
В смесь из 5-бром-3-фтор-2-метоксифенола (получение 173, 2,21 г, 10,0 ммоль) и йодэтана (3,12 г, 20,0 ммоль) растворяли в MeCN (30 мл) добавляли K_2CO_3 (2,07 г, 15 ммоль). Смесь нагревали до приблизительно 50°C и перемешивали на протяжении приблизительно 5 ч. Смесь охлаждали до приблизительно 20°C и фильтровали. Фильтрат концентрировали и остаток растирали MTBE (20 мл) на протяжении приблизительно 20 мин. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением 5-бром-1-этокси-3-фтор-2-метоксибензола (1,85 г, 74%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 6,88-6,91 (м, 1H), 6,82-6,83 (м, 1H), 4,07 (кв, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,90 (д, $J=0,7$ Гц, 3H), 1,46 (т, $J=7,0$ Гц, 3H).

Получение 173: 5-бром-3-фтор-2-метоксифенол



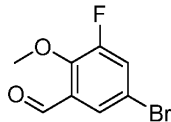
В смеси 5-бром-3-фтор-2-метоксифенилформиата (получение 174, 4,98 г, 20,0 ммоль) в MeOH (30 мл) и воде (30 мл) порциями добавляли LiOH (1,68 г, 40,0 ммоль). Смесь перемешивали при приблизительно 25°C на протяжении приблизительно 16 ч. Смесь концентрировали. Полученную в результате водную фазу разбавляли водой и добавляли NaHCO_3 до pH 8. Водную фазу промывали MTBE (2×30 мл) и объединенные MTBE экстракты концентрировали. Остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали петролейным эфиром/EtOAc (от 100:0 до 85:15) с получением 5-бром-3-фтор-2-метоксифенола (2,4 г, 54% по 2 стадиям). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 6,91-6,92 (м, 1H), 6,81-6,84 (м, 1H), 5,82 (с, 1H), 4,00 (д, $J=1,8$ Гц, 3H).

Получение 174: 5-бром-3-фтор-2-метоксифенил формиат



В смесь из 5-бром-3-фтор-2-метоксибензальдегид (получение 175, 3,50 г, 15,0 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли m-CPBA (4,85 г, 22,5 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при приблизительно 25°C на протяжении приблизительно 16 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением 2-(5-бром-3-фтор-2-метоксифенил)ацетальдегида (3,74 г), который использовался в получении 173.

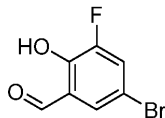
Получение 175: 5-бром-3-фтор-2-метоксибензальдегид



В смесь из 5-бром-3-фтор-2-гидроксибензальдегида (получение 176, 18,6 г, 85,0 ммоль) в MeCN (150 мл) добавляли K_2CO_3 (17,6 г, 128,0 ммоль) и йодметан (24,1 г, 170,0 ммоль). Смесь нагревали до

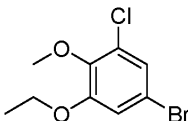
приблизительно 50°C на протяжении приблизительно 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток растирали в МТБЕ (50 мл) и полученное в результате твердое вещество фильтровали с получением 5-бром-3-фтор-2-метоксибензальдегида (4,9 г, 25%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 10,33 (с, 1H), 7,73-7,74 (м, 1H), 7,47-7,51 (м, 1H), 4,10 (д, $J=3,0$ Гц, 3H).

Получение 176: 5-бром-3-фтор-2-гидроксibenзальдегид



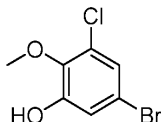
В смесь из 4-бром-2-фторфенола (20,0 г, 104,7 ммоль), растворенной в ТФО (100 мл), порциями добавляли НМТА (CAS 100-97-0, 29,4 г, 209,0 ммоль). Смесь нагревали при приблизительно 90°C на протяжении приблизительно 16 ч. Смесь выливали в воду (800 мл) и твердое вещество, которое образовалось, отфильтровывали. Лепешку промывали водой (2×150 мл) и сушили с получением 5-бром-3-фтор-2-гидроксibenзальдегида (18,9 г, 82%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 10,90 (с, 1H), 9,88 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,49-7,53 (м, 2H).

Получение 177: 5-бром-1-хлор-3-этокси-2-метоксибензол



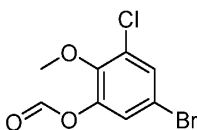
5-Бром-1-хлор-3-этокси-2-метоксибензол (1,25 г, 86%) получали способом, аналогичным получению 172, используя 5-бром-3-хлор-2-метоксифенол (получение 178, 1,3 г, 5,47 ммоль). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,12 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 6,93 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 4,06 (кв, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,86 (с, 3H), 1,46 (т, $J=7,0$ Гц, 3H).

Получение 178: 5-бром-3-хлор-2-метоксифенол



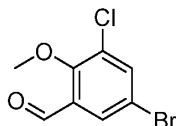
В смесь из 5-бром-3-хлор-2-метоксифенил формиата (получение 179, 15,6 г, 58,76 ммоль) в MeOH (100 мл) и воде (100 мл) порциями добавляли LiOH (4,93 г, 118,0 ммоль). Смесь перемешивали при приблизительно 25°C на протяжении приблизительно 16 ч. Смесь концентрировали и полученную в результате водную фазу разбавляли водным NaHCO_3 (50 мл). Раствор экстрагировали МТБЕ (2×30 мл) и объединенные МТБЕ экстракты сушили и концентрировали. Остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали петролевым эфиром:EtOAc (от 100:0 до 90:10) с получением 5-бром-3-хлор-2-метоксифенола (1,3 г, 7% по 2 стадиям). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,07 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,05 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 5,79 (с, 1H), 3,92 (с, 3H).

Получение 179: 5-бром-3-хлор-2-метоксифенил формиат



В смесь из 5-бром-3-хлор-2-метоксибензальдегида (получение 180, 20,0 г, 80,16 ммоль) в ДХМ (200 мл) добавляли m-CPBA (25,9 г, 120 ммоль). Смесь перемешивали при приблизительно 25°C на протяжении приблизительно 16 ч. Белое твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали с получением 5-бром-3-хлор-2-метоксифенилформиата (15,0 г, 70%), который использовался в получении 178. ЖХ-МС $m/z=266$ $[\text{MH}]^+$.

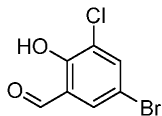
Получение 180: 5-бром-3-хлор-2-метоксибензальдегид



В смесь из 5-бром-3-хлор-2-гидроксibenзальдегида (получение 181, 10 г, 42,5 ммоль), растворенной в MeCN (150 мл), добавляли йодметан (24,1 г, 170 ммоль) и K_2CO_3 (11,7 г, 84,9 ммоль). Смесь нагревали до приблизительно 50°C и перемешивали на протяжении приблизительно 24 ч. Смесь охлаждали до приблизительно 20°C, фильтровали. Фильтрат концентрировали и остаток растирали с МТБЕ (30 мл) на протяжении приблизительно 20 мин. перед фильтрованием. Фильтрат концентрировали и остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные EtOAc экстракты концентрировали с получением 5-бром-3-хлор-2-метоксибензальдегида (8,9 г, 84%), который использовался в получении

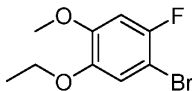
179. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 10,30 (с, 1H), 7,87 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,77 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 4,01 (с, 3H).

Получение 181: 5-бром-3-хлор-2-гидроксibenзальдегид



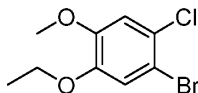
В смесь из 4-бром-2-хлорфенола (20,0 г, 94,41 ммоль) в ТФО (150 мл) порциями добавляли НМТА (CAS 100-97-0, 27,0 г, 193 ммоль). Смесь перемешивали при приблизительно 90°C на протяжении приблизительно 16 ч. Смесь выливали в воду (800 мл), при этом образовывался осадок. Осадок отфильтровывали, промывали водой (2×150 мл) и сушили с получением 5-бром-3-хлор-2-гидроксibenзальдегида (22,7 г), который использовался в получении 180. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 11,40 (ш с, 1H), 9,86 (с, 1H), 7,75 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J=2,3$ Гц, 1H).

Получение 182: 1-бром-5-этокси-2-фтор-4-метоксибензол



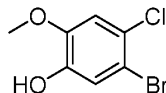
1-Бром-5-этокси-2-фтор-4-метоксибензол (7,1 г, 90%) получали способом, аналогичным получению 172, используя 5-бром-4-фтор-2-метоксифенол (получение 192, 7,0 г, 32,0 ммоль). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 6,96-6,98 (м, 1H), 6,69-6,71 (м, 1H), 4,02-4,07 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 1,41-1,52 (м, 3H).

Получение 183: 1-бром-2-хлор-5-этокси-4-метоксибензол



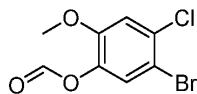
1-Бром-2-хлор-5-этокси-4-метоксибензол (5,7 г, 98%) получали способом, аналогичным получению 172, используя 5-бром-4-хлор-2-метоксифенол (получение 184, 5,2 г, 21,9 ммоль). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,05 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 4,06 (кв, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,86 (с, 3H), 1,47 (т, $J=7,0$ Гц, 3H).

Получение 184: 5-бром-4-хлор-2-метоксифенол



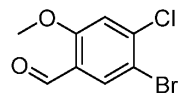
В смесь из 5-бром-4-хлор-2-метоксифенилформиата (получение 185, 3,2 г, 12,05 ммоль) в MeOH (50 мл) и воде (50 мл) добавляли NaOH (0,72 г, 18,1 ммоль). Смесь перемешивали при приблизительно 20°C на протяжении приблизительно 1 ч. Смесь подкисляли, используя 1н. HCl до pH 3. Смесь концентрировали и водную фазу, которая осталась, экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные EtOAc экстракты промывали насыщенным соевым раствором (200 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 5-бром-4-хлор-2-метоксифенола (2,8 г, 98%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,16 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,58 (с, 1H), 3,28 (с, 3H).

Получение 185: 5-бром-4-хлор-2-метоксифенил формиат



В смесь из 5-бром-4-хлор-2-метоксibenзальдегида (получение 186, 12,2 г, 48,9 ммоль) в ДХМ (300 мл) добавляли m-CPBA (21,1 г, 97,8 ммоль). Смесь перемешивали при приблизительно 18°C на протяжении приблизительно 16 ч. Смесь распределяли между ДХМ (400 мл) и насыщенным раствором натрия метабисульфита (200 мл). Отделенный ДХМ слой промывали водой (400 мл), насыщенным соевым раствором (400 мл), сушили над MgSO_4 и концентрировали. Остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали петролевым эфиром/EtOAc (от 100:0 до 90:10) с получением 5-бром-4-хлор-2-метоксифенилформиата (3,2 г, 25%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,22 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 3,85 (с, 3H).

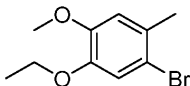
Получение 186: 5-бром-4-хлор-2-метоксibenзальдегид



В смесь из 1-бром-2-хлор-4-метоксибензола (15,0 г, 67,73 ммоль) в ТФО (100 мл) порциями добавляли НМТА (CAS 100-97-0, 14,2 г, 102 ммоль). Смесь перемешивали при приблизительно 80°C на протяжении приблизительно 12 ч. Смесь выливали в воду (1000 мл) и перемешивали при приблизительно 20°C на протяжении приблизительно 1 ч, при этом образовывался осадок. Осадок отфильтровывали, растворяли в EtOAc (200 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали петролевым эфиром/EtOAc

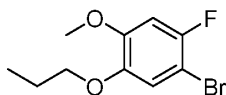
(от 100:0 до 90:10) с получением 5-бром-4-хлор-2-метоксибензальдегида (6,7 г, 40%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 10,33 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 3,94 (с, 3H).

Получение 187: 1-бром-5-этокси-4-метокси-2-метилбензол



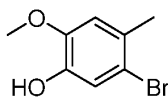
1-Бром-5-этокси-4-метокси-2-метилбензол (8,0 г, 99%) получали способом, аналогичным получению 172, используя 5-бром-2-метокси-4-метилфенол (получение 189, 7,16 г, 33,0 ммоль). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,01 (с, 1H), 6,74 (с, 1H), 4,05 (кв, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,85 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 1,46 (т, $J=7,0$ Гц, 3H).

Получение 188: 1-бром-2-фтор-4-метокси-5-пропоксибензол



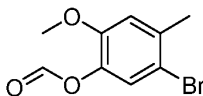
1-Бром-2-фтор-4-метокси-5-пропоксибензол (13,5 г, 95%) получали способом, аналогичным получению 172, используя 5-бром-4-фтор-2-метоксифенол (получение 192, 12 г, 109 ммоль) и 1-йодпропан (18,5 г, 109 ммоль). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 6,98 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 6,70 (д, $J=9,8$ Гц, 1H), 3,93 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,84 (с, 3H), 1,81-1,90 (м 2H), 1,04 (т, $J=7,6$ Гц, 3H).

Получение 189: 5-бром-2-метокси-4-метилфенол



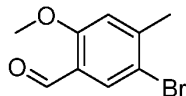
В смесь из 5-бром-2-метокси-4-метилфенилформиата (получение 190, 19,3 г, 78,58 ммоль) в MeOH (100 мл) и воде (100 мл) добавляли NaOH (4,72 г, 118,1 ммоль). Смесь перемешивали при приблизительно 20°C на протяжении приблизительно 1 ч. Смесь подкисляли используя 1н. HCl до pH 3. Смесь концентрировали и водную фазу, которая осталась, экстрагировали EtOAc (3×150 мл). Объединенные EtOAc экстракты сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали петролевым эфиром/EtOAc (от 100:0 до 80:20) с получением 5-бром-2-метокси-4-метилфенола (10,25 г, 60% по 2 стадиям). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,10 (с, 1H), 6,72 (с, 1H), 5,46 (ш с, 1H), 3,87 (с, 3H), 2,33 (с, 3H).

Получение 190: 5-бром-2-метокси-4-метилфенилформиат



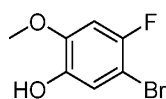
В смесь из 5-бром-2-метокси-4-метилбензальдегида (получение 191, 18,0 г, 78,58 ммоль) в ДХМ (200 мл) добавляли m-CPBA (33,9 г, 157,0 ммоль). Смесь перемешивали при приблизительно 18°C на протяжении приблизительно 16 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток промывали водным раствором натрия метабисульфита (1н., 200 мл), водным Na_2CO_3 (1N, 100 мл) и водой. Остаток давал 5-бром-2-метокси-4-метилфенилформиат (19,3 г), который использовался в получении 189.

Получение 191: 5-бром-2-метокси-4-метилбензальдегид



В смесь из 1-бром-4-метокси-2-метилбензола (25,1 г, 125,0 ммоль) в ТФО (120 мл) порциями добавляли НМТА (26,3 г, 188 ммоль). Смесь перемешивали при приблизительно 80°C на протяжении приблизительно 12 ч. Смесь выливали в воду (500 мл) и перемешивали при приблизительно 20°C на протяжении приблизительно 2 ч, при этом образовывался осадок. Осадок отфильтровывали, суспендировали в воде при приблизительно 60°C на протяжении приблизительно 20 мин, охлаждали до приблизительно 20°C и фильтровали. Осадок растворяли в EtOAc (300 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 5-бром-2-метокси-4-метилбензальдегида (18,0 г, 63%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 10,34 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 3,92 (с, 3H), 2,45 (с, 3H).

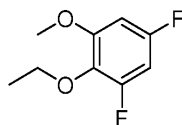
Получение 192: 5-бром-4-фтор-2-метоксифенол



В раствор 4-фтор-2-метоксифенола (5 г, 40 ммоль) и порошка Fe (98,2 мг, 1,76 ммоль) в ДХМ (230 мл) добавляли раствор Br_2 (6,18 г, 38,7 ммоль) в ДХМ (20 мл). Раствор перемешивали на протяжении приблизительно 16 ч. при приблизительно 20°C. Смесь промывали водой (3×200 мл) и NaOH (1N). ДХМ

слой сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали петролевым эфиром/EtOAc (от 100:0 до 90:10) с получением 5-бром-4-фтор-2-метоксифенола (6,0 г, 77%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,07 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 6,68 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 5,47 (с, 1H), 3,87 (с, 3H).

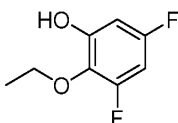
Получение 193: 2-этокси-1,5-дифтор-3-метоксибензол



В смесь из 2-этокси-3,5-дифторфенола (6,0 г, 34,45 ммоль) и йодметана (получение 194, 24,5 г, 172,0 ммоль) в MeCN (100 мл) добавляли K_2CO_3 (9,52 г, 68,9 ммоль). Смесь нагревали до приблизительно 60°C и перемешивали на протяжении приблизительно 5 ч. Смесь охлаждали до приблизительно 20°C , фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc (200 мл). EtOAc слой промывали водой (80 мл), насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 2-этокси-1,5-дифтор-3-метоксибензола (5,0 г, 77%), который использовался в получении 137.

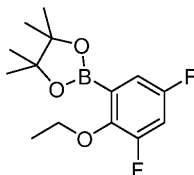
^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 6,43-6,50 (м, 2H), 4,07 (кв, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,85 (с, 3H), 1,36 (т, $J=7,0$ Гц, 3H).

Получение 194: 2-этокси-3,5-дифторфенол



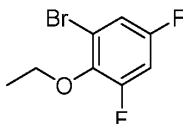
В смесь из 2-(2-этокси-3,5-дифторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (получение 195, 13,0 г, 45,76 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли H_2O (30%, 7,78 г, 68,6 ммоль) и водный NaOH (1M, 48,0 мл, 48,0 ммоль) при приблизительно 0°C . Смеси давали нагреться до приблизительно 25°C на протяжении приблизительно 2 ч. Смесь подкисляли 1N. HCl до pH 5. Добавляли насыщенный солевой раствор (100 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (2×200 мл). Объединенные EtOAc экстракты сушили над NaSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали петролевым эфиром/EtOAc (10:1) с получением 2-этокси-3,5-дифторфенола (6,0 г, 75%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 6,49-6,52 (м, 1H), 6,37-6,43 (м, 1H), 5,95 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 4,18 (кв, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,39 (т, $J=7,0$ Гц, 3H).

Получение 195: 2-(2-этокси-3,5-дифторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан



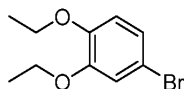
Объединенную смесь из 1-бром-2-этокси-3,5-дифторбензола (получение 196, 11,0 г, 46,4 ммоль), Pin_2B_2 (6,53 г, 51,0 ммоль) $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (1,7 г, 2,32 ммоль) и KOAc (9,11 г, 92,8 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (200 мл) дегазировали, нагревали и перемешивали при приблизительно 80°C на протяжении приблизительно 24 ч в атмосфере N_2 . Суспензию фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали петролевым эфиром/EtOAc (от 100:0 до 70:30) с получением 2-(2-этокси-3,5-дифторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (13,0 г, 99%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,14-7,17 (м, 1H), 6,90-6,95 (м, 1H), 4,06 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,41 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,37 (с, 12H). ЖХ-МС $m/z=285$ $[\text{MH}]^+$.

Получение 196: 1-бром-2-этокси-3,5-дифторбензол



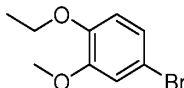
В смесь из 2-бром-4,6-дифторфенола (10,0 г, 47,85 ммоль) и йодэтана (14,9 г, 95,7 ммоль) в MeCN (200 мл) добавляли K_2CO_3 (13,2 г, 95,7 ммоль). Смесь нагревали до приблизительно 60°C и перемешивали на протяжении приблизительно 16 ч. Смесь охлаждали до приблизительно 20°C , фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc (200 мл). EtOAc слой промывали водой (80 мл), насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 1-бром-2-этокси-3,5-дифторбензола (11,0 г, 97%), который использовался в получении 195. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,09-7,12 (м, 1H), 6,82-6,88 (м, 1H), 4,12 (кв, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,43 (т, $J=7,0$ Гц, 3H).

Получение 197: 4-бром-1,2-диэтоксibenзол



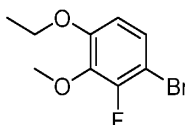
4-Бром-1,2-диэтоксibenзол (6,3 г, 97%) получали способом, аналогичным получению 172, используя 4-бромбензол-1,2-диол (5,0 г, 26 ммоль). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 6,96-7,01 (м, 2H), 6,71-6,76 (м, 1H), 4,06 (д кв, $J=3,5$, 7,0 Гц, 4H), 1,40-1,48 (м, 6H).

Получение 198: 4-бром-1-этокси-2-метоксибензол



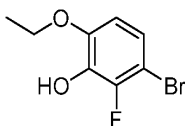
4-Бром-1-этокси-2-метоксибензол (5,1 г, 98%) получали способом, аналогичным получению 172, используя 4-бром-2-метоксифенол (4,57 г, 22,5 ммоль). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 6,99-7,03 (м, 1H), 6,97-6,99 (м, 1H), 6,74 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,07 (кв, $J=6,9$ Гц, 2H), 3,86 (с, 3H), 1,46 (т, $J=6,9$ Гц, 3H). ЖХ-МС $m/z=231$ $[\text{MH}]^+$.

Получение 199: 1-бром-4-этокси-2-фтор-3-метоксибензол



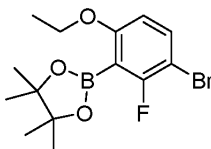
1-Бром-4-этокси-2-фтор-3-метоксибензол получали в виде желтого масла (6,3 г, 99%) способом, аналогичным получению 172, используя 3-бром-6-этокси-2-фторфенол (получение 200, 6 г, 25,5 ммоль) и йодметан (10,9 г, 76,6 ммоль). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,13-7,19 (м, 1H), 6,60 (дд, $J=2,0$, 9,3 Гц, 1H), 4,08 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,93 (д, $J=1,0$ Гц, 3H), 1,46 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

Получение 200: 3-бром-6-этокси-2-фторфенол



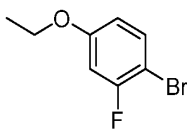
В раствор 2-(3-бром-6-этокси-2-фторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (получение 201, 15,2 г, 44,1 ммоль) в ТГФ (150 мл) добавляли H_2O_2 (30%, 7,49 г, 66,1 ммоль) и водный NaOH (1M, 46,3 мл, 46,3 ммоль) при приблизительно 0°C . Смеси давали нагреться до приблизительно 25°C на протяжении приблизительно 1,5 ч. Смесь подкисляли 1н. HCl до pH 5. Добавляли насыщенный солевой раствор (150 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (2×200 мл). Объединенные EtOAc экстракты сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 3-бром-6-этокси-2-фторфенола (10,0 г, 97%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 6,99 (дд, $J=7,0$, 9,0 Гц, 1H), 6,53-6,62 (м, 1H), 4,07-4,20 (м, 3H), 1,46 (т, $J=7,0$ Гц, 3H).

Получение 201: 2-(3-бром-6-этокси-2-фторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан



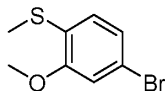
В раствор 1-бром-4-этокси-2-фторбензола (получение 202, 11,0 г, 50,2 ммоль) в ТГФ (250 мл) добавляли по каплям раствор LDA (37,7 мл, 75,3 ммоль, 2 M в ТГФ) при приблизительно -78°C . Раствор перемешивали при приблизительно -78°C на протяжении приблизительно 1 ч, по каплям добавляли Pin-BO-Pr (14,0 г, 75,3 ммоль). После перемешивания при приблизительно -78°C на протяжении приблизительно 2 ч, раствор гасили водным NH_4Cl (1 M, 100 мл) и экстрагировали МТВЕ (3×300 мл). Объединенные МТВЕ экстракты промывали насыщенным соевым раствором (200 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали петролейным эфиром/EtOAc (10:1) с получением 2-(3-бром-6-этокси-2-фторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (15,2 г, 88%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,43 (т, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,51 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,99 (кв, $J=6,9$ Гц, 2H), 1,35-1,45 (м, 16H).

Получение 202: 1-бром-4-этокси-2-фторбензол



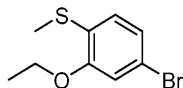
1-Бром-4-этокси-2-фторбензол (11 г, 96%) получали способом, аналогичным получению 172, используя 4-бром-2-метоксифенол (10 г, 52 ммоль). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,33-7,45 (м, 1H), 6,69 (дд, $J=2,9$, 10,8 Гц, 1H), 6,60 (ддд, $J=1,0$, 2,9, 8,8 Гц, 1H), 4,00 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,42 (т, $J=6,9$ Гц, 3H).

Получение 203: (4-бром-2-метоксифенил)(метил)сульфан



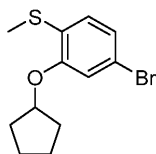
В раствор диметилдисульфида (35 г, 371 ммоль) и изопентилнитрита (57,9 г, 495 ммоль) в ТГФ (600 мл) медленно добавляли 4-бром-2-метоксибензоламин (50 г, 247,46 ммоль). Смесь перемешивали при приблизительно 70°C на протяжении приблизительно 3 ч. Реакционную смесь концентрировали. Остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали петролейным эфиром/ EtOAc (от 100:0 до 90:10) с получением (4-бром-2-метоксифенил)(метил)сульфан (50 г, 87%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,07-7,12 (м, 1H), 6,99-7,03 (м, 1H), 6,96 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 2,42 (с, 3H). ЖХ-МС $m/z=233,0$ $[\text{MH}]^+$.

Получение 204: (4-бром-2-этоксифенил)(метил)сульфан



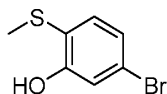
(4-Бром-2-этоксифенил)(метил)сульфан (35,0 г, 83%) получали способом, аналогичным получению 172, используя 5-бром-2-(метилтио)фенол (получение 20, 16 г, 73 ммоль). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,05-7,09 (м, 1H), 6,97-7,01 (м, 1H), 6,94 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 4,09 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,41 (с, 3H), 1,47 (т, $J=7,0$ Гц, 3H).

Получение 205: (4-бром-2-(циклопентилокси)фенил)(метил)сульфан



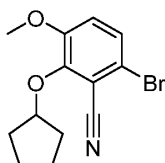
(4-Бром-2-(циклопентилокси)фенил)(метил)сульфан (6,0 г, 92%) получали способом, аналогичным получению 153, используя 5-бром-2-(метилтио)фенол (5 г, 22,8 ммоль) и цикlopentанол (2,36 г, 27,4 ммоль). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,05 (дд, $J=2,0$, 8,3 Гц, 1H), 6,93-6,98 (м, 2H), 4,80-4,84 (м, 1H), 2,38 (с, 3H), 1,79-1,95 (м, 6H), 1,60-1,68 (м, 2H).

Получение 206: 5-бром-2-(метилтио)фенол



В раствор (4-бром-2-метоксифенил)(метил)сульфана (19,0 г, 81,5 ммоль) в ДХМ (300 мл) при приблизительно -78°C добавляли VBr_3 (179 мл, 179 ммоль, 1M в ДХМ) по каплям в атмосфере N_2 . Реакционной смеси давали нагреться до приблизительно 20°C и перемешивали на протяжении приблизительно 2 ч. Смесь гасили MeOH при приблизительно 0°C и концентрировали. Остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали петролейным эфиром/ EtOAc (от 100:0 до 70:30) с получением 5-бром-2-(метилтио)фенол (16,3 г, 91%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,35 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,17 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,03 (дд, $J=2,2$, 8,3 Гц, 1H), 6,67 (ш с, 1H), 2,32 (с, 3H).

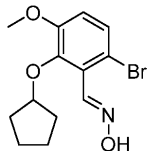
Получение 207: 6-бром-2-(циклопентилокси)-3-метоксибензонитрил



Смесь из 6-бром-2-(циклопентилокси)-3-метоксибензальдегидоксима (получение 208, 7 г, 22,3 ммоль), ТФОА (7,16 г, 33,45 ммоль) и Et_3N (6,76 г, 66,9 ммоль) в ДХМ (100 мл) перемешивали при приблизительно 20°C на протяжении приблизительно 16 ч. Воду (200 мл) добавляли в смесь и экстрагирова-

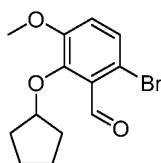
ли ДХМ (2×200 мл). Объединенные ДХМ экстракты промывали насыщенным соевым раствором (200 мл), сушили и концентрировали. Остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали петролейным эфиром/EtOAc (10:1) с получением 6-бром-2-(циклопентилокси)-3-метоксибензонитрила (1,6 г, 24%). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,26-7,30 (м, 1H), 6,96 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,11-5,17 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 1,89-2,02 (м, 4H), 1,70-1,80 (м, 2H), 1,59-1,68 (м, 2H).

Получение 208: 6-бром-2-(циклопентилокси)-3-метоксибензальдегидоксим



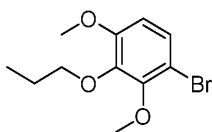
В раствор 6-бром-2-(циклопентилокси)-3-метоксибензальдегида (получение 209, 6,8 г, 22,7 ммоль) в EtOH (100 мл) добавляли NaHCO₃ (3,8 г, 45,4 ммоль) и NH₂OH·HCl (2,35 г, 34 ммоль). Смесь перемешивали при приблизительно 20°C на протяжении приблизительно 2 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением 6-бром-2-(циклопентилокси)-3-метоксибензальдегидоксима (7 г), который использовался в получении 207.

Получение 209: 6-бром-2-(циклопентилокси)-3-метоксибензальдегид



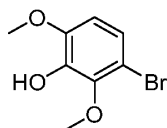
6-Бром-2-(циклопентилокси)-3-метоксибензальдегид (6,8 г, 90%) получали способом, аналогичным получению 172, используя 6-бром-2-гидрокси-3-метоксибензальдегид (получение 165, 6 г, 30 ммоль) и бромциклопентан (4,26 г, 28,6 ммоль) при приблизительно 60°C на протяжении приблизительно 3 ч. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 10,31-10,38 (м, 1H), 7,31 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,94 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,95-5,01 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 1,70-1,93 (м, 7H), 1,62 (д, J=5,4 Гц, 2H). ЖХ-МС m/z=323 [M+Na]⁺.

Получение 210: 1-бром-2,4-диметокси-3-пропоксибензол



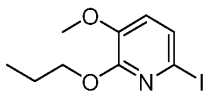
1-Бром-2,4-диметокси-3-пропоксибензол (10 г, 85%) получали способом, аналогичным получению 172, используя 3-бром-2,6-диметоксифенол (получение 211, 10 г, 43 ммоль) и 1-йодпропан (14,6 г, 86 ммоль). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,17-7,22 (м, 1H), 6,58 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,95-3,99 (м, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 1,73-1,85 (м, 2H), 1,01-1,07 (м, 4H). ЖХ-МС m/z=276 [MH]⁺.

Получение 211: 3-бром-2,6-диметоксифенол



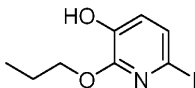
В перемешиваемый раствор 2,6-диметоксифенола (1 г, 6,5 ммоль) в CCl₄ (35 мл) при приблизительно -10°C добавляли Br₂ (1,04 г, 6,5 ммоль) и перемешивали на протяжении приблизительно 2 ч. Реакционную смесь разбавляли CCl₄ (20 мл), промывали водой (3×60 мл) и CCl₄ слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали петролейным эфиром/EtOAc (от 100:0 до 80:20) с получением 3-бром-2,6-диметоксифенола (1,46 г, 97%). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,02 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,57 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,66 (с, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,89 (с, 3H).

Получение 212: 6-йод-3-метокси-2-пропоксипиридин



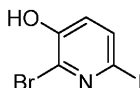
6-Йод-3-метокси-2-пропоксипиридин (11 г, 95%) получали способом, аналогичным получению 172, используя 6-йод-2-пропоксипиридин-3-ол (получение 213, 11 г, 39 ммоль) и 1-йодметан (57 г, 402 ммоль) при приблизительно 15°C на протяжении приблизительно 6 ч. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,24 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,91 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,25 (т, J=6,8 Гц, 2H), 3,83 (с, 3H), 1,73-1,90 (м, 2H), 1,04 (т, J=7,5 Гц, 3H). ЖХ-МС m/z=293 [MH]⁺.

Получение 213: 6-йод-2-пропоксипиридин-3-ол



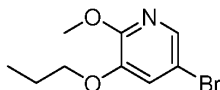
Натрия пропан-1-олат (21,8 г, 265 ммоль) добавляли в 2-бром-6-йодпиридин-3-ол (получение 214, 26,5 г, 88,4 ммоль) в ДМФ (200 мл) и реакционную смесь перемешивали на протяжении приблизительно 16 ч. при приблизительно 110°C в атмосфере N₂. После охлаждения до приблизительно 20°C, реакционную смесь распределяли между насыщенным соевым раствором (200 мл) и EtOAc (250 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (200 мл). Объединенные EtOAc экстракты сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали петролевым эфиром/EtOAc (от 100:0 до 80:20) с получением 6-йод-2-пропоксипиридин-3-ола (11,2 г, 45%). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,17 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,81 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,47 (с, 1H), 4,31 (dt, J=0,9, 6,7 Гц, 2H), 1,74-1,86 (м, 2H), 0,98-1,05 (м, 3H).

Получение 214: 2-бром-6-йодпиридин-3-ол



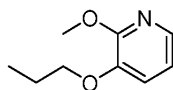
В раствор 2-бром-3-гидроксипиридина (20,0 г, 114,95 ммоль) в воде (250 мл) добавляли K₂CO₃ (31,8 г, 230 ммоль) и I₂ (29,2 г, 115 ммоль). Смесь перемешивали при приблизительно 20°C на протяжении приблизительно 5 ч. Смесь охлаждали до 0°C и обрабатывали концентрированной HCl. Осадок отфильтровывали с получением 2-бром-6-йодпиридин-3-ола (30 г, 87%). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ 11,10 (ш с, 1H), 7,62 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,03 (д, J=8,3 Гц, 1H). ЖХ-МС m/z=299 [MH]⁺.

Получение 215: 5-бром-2-метокси-3-пропоксипиридин



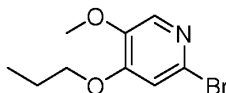
В раствор 2-метокси-3-пропоксипиридина (получение 216, 5,68 г, 34 ммоль) растворяли в ДХМ (60 мл) добавляли HOAc (2,04 г, 34 ммоль). В смесь, порциями добавляли NBS (6,35 г, 35,7 ммоль) при перемешивании. Смесь перемешивали при приблизительно 12°C на протяжении приблизительно 16 ч. Смесь концентрировали. Остаток разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные EtOAc экстракты сушили и концентрировали. Остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали петролевым эфиром/EtOAc (от 100:0 до 85:15) с получением смеси из 6-бром-2-метокси-3-пропоксипиридина и 5-бром-2-метокси-3-пропоксипиридина. Смесь охлаждали до приблизительно -10°C на протяжении ночи. Осадок, который образовался, отделяли от масла путем центрифугирования (3×5 мин @ 3000 об./мин) с получением 5-бром-2-метокси-3-пропоксипиридина (3 г, 53%). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,76 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,13 (д, J=2,0 Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,95 (т, J=6,8 Гц, 2H), 1,85-1,94 (м, 2H), 1,05 (т, J=7,5 Гц, 3H).

Получение 216: 2-метокси-3-пропоксипиридин



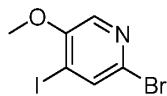
2-Метокси-3-пропоксипиридин (5,7 г, 85%) получали способом, аналогичным получению 172, используя 2-метоксипиридин-3-ол (5 г, 40 ммоль) и 1-йодпропан (13,6 г, 80 ммоль). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,73 (дд, J=1,5, 4,9 Гц, 1H), 7,05 (дд, J=1,5, 7,82 Гц, 1H), 6,83 (дд, J=5,0, 7,7 Гц, 1H), 4,02 (с, 3H), 3,97 (т, J=6,9 Гц, 2H), 1,86-1,93 (м, 2H), 1,05 (т, J=7,5 Гц, 3H).

Получение 217: 2-бром-5-метокси-4-пропоксипиридин



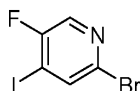
В раствор 2-бром-4-йод-5-метоксипиридина (получение 218, 4,0 г, 13 ммоль) в ДМФ (30 мл) добавляли NaH (765 мг, 19,1 ммоль, 60%) и 1-пропанол (1,53 г, 25,5 ммоль) в ДМФ (25 мл) при приблизительно 20°C. Смесь нагревали до приблизительно 60°C на протяжении приблизительно 1 ч. Раствор гасили водным NH₄Cl (1 М, 30 мл) и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные EtOAc экстракты промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали петролевым эфиром/EtOAc (от 100:0 до 89:11) с получением 2-бром-5-метокси-4-пропоксипиридина (2 г, 64%). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,84 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 4,00 (т, J=6,9 Гц, 2H), 3,90 (с, 3H), 1,83-1,92 (м, 2H), 1,05 (т, J=7,3 Гц, 3H). ЖХ-МС m/z=247,8 [MH]⁺.

Получение 218: 2-бром-4-йод-5-метоксипиридин



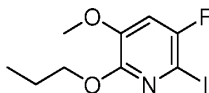
Натрия гидрид (1,27 г, 31,8 ммоль, 60%) суспендировали в MeOH (2,55 г, 79,5 ммоль) и ДМФ (80 мл) при приблизительно 25°C. Смесь добавляли в раствор 2-бром-5-фтор-4-йодпиридина (получение 219, 8 г, 26,50 ммоль) в ДМФ (10 мл) при приблизительно 0°C. Смесь перемешивали при приблизительно 0°C на протяжении приблизительно 1 ч. Раствор гасили водным NH_4Cl (1М, 60 мл) и экстрагировали МВТЕ (3×200 мл). Объединенные МВТЕ экстракты промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали петролейным эфиром/EtOAc (от 100:0 до 90:10) с получением 2-бром-4-йод-5-метоксипиридина (4 г, 48,1%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,88 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 3,97 (с, 3H).

Получение 219: 2-бром-5-фтор-4-йодпиридин



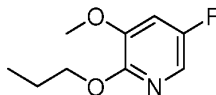
Раствор 2-бром-5-фторпиридина (24,6 г, 140 ммоль) в ТГФ (300 мл), охлаждали до приблизительно -78°C. По каплям добавляли LDA (2М в ТГФ, 90,9 мл, 182 ммоль) и смесь перемешивали на протяжении приблизительно 20 мин. В смесь по каплям добавляли раствор йода (49,7 г, 196 ммоль) в ТГФ (100 мл). Реакционную смесь нагревали до приблизительно 0°C и перемешивали на протяжении приблизительно 30 мин. Реакцию гасили 10% водн. раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и экстрагировали EtOAc (3×500 мл). Объединенные EtOAc экстракты промывали насыщенным солевым раствором (500 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (оксид кремния) и элюировали петролейным эфиром/EtOAc (10:1) с получением 2-бром-5-фтор-4-йодпиридина (50 г, чистота 67%). Вещество дополнительно чистили с использованием препаративной ВЕЖХ (Колонка: Phenomenex Synergi Max-RP 150 мм×50 мм, 10 мк; Подвижная фаза: [вода (0,225% HCO_2H)-ACN]; В%: 30-60%, 25 мин. Скорость потока 120 мл/мин.) с получением 2-бром-5-фтор-4-йодпиридина (16,8 г, 40%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,15 (с, 1H), 7,92 (с, 1H). ЖХ-МС $m/z=303$ $[\text{MH}]^+$.

Получение 220: 3-фтор-2-йод-5-метокси-6-пропоксипиридин



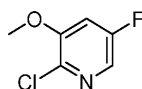
В раствор 5-фтор-3-метокси-2-пропоксипиридина (получение 221, 2,80 г, 15,1 ммоль) в EtOH (50 мл) добавляли Ag_2SO_4 (7,07 г, 22,7 ммоль) и I_2 (5,76 г, 22,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при приблизительно 10°C на протяжении приблизительно 16 ч. Смесь и раствор распределяли между EtOAc (3×100 мл) и водой (100 мл). EtOAc экстракты сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 3-фтор-2-йод-5-метокси-6-пропоксипиридина (4,38 г, 93%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,58-7,74 (м, 1H), 4,30 (т, $J=6,7$ Гц, 2H), 3,92 (с, 3H), 1,75-1,91 (м, 2H), 1,05 (т, $J=7,3$ Гц, 3H). ЖХ-МС $m/z=311$ $[\text{MH}]^+$.

Получение 221: 5-фтор-3-метокси-2-пропоксипиридин



Смесь из tBuXPhos-Pd-G3 (CAS 14447963-75-8, 443 мг, 0,557 ммоль), PrOH (803 мг, 13,4 ммоль), 2-хлор-5-фтор-3-метоксипиридина (получение 222, 1800 мг, 11,14 ммоль) и Cs_2CO_3 (7260 мг, 22,3 ммоль) растворяли в PrOH (40 мл) в атмосфере N_2 . Смесь нагревали при приблизительно 90°C на протяжении приблизительно 16 ч. Смесь сушили и концентрировали. Остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали петролейным эфиром/EtOAc (от 100:0 до 90:10) с получением 5-фтор-3-метокси-2-пропоксипиридина (1280 мг, 77%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,57 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 6,87 (дд, $J=2,7$, 9,3 Гц, 1H), 4,31 (т, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,87 (с, 3H), 1,77-1,93 (м, 2H), 0,98-1,08 (м, 3H). ЖХ-МС $m/z=185$ $[\text{MH}]^+$.

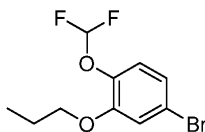
Получение 222: 2-хлор-5-фтор-3-метоксипиридин



2-Хлор-5-фтор-3-метоксипиридин (1,8 г, 72%) получали способом, аналогичным получению 153, используя 2-хлор-5-фторпиридин-3-ол (2,3 г, 16 ммоль) и метанол (5 г, 156 ммоль). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400

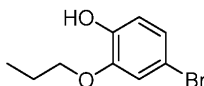
МГц): δ 7,89 (д, $J=2,70$ Гц, 1H), 7,00 (дд, $J=2,5, 9,1$ Гц, 1H), 3,93 (с, 3H).

Получение 223: 4-бром-1-(дифторметокси)-2-пропоксибензол



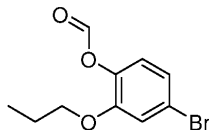
Порошкообразный КОН (1,34 г, 23,8 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 4-бром-2-пропоксифенола (получение 224, 5,5 г, 23,8 ммоль) в NMP (150 мл) при приблизительно 15°C в атмосфере N_2 . Смесь нагревали при приблизительно 50°C на протяжении приблизительно 45 мин, затем охлаждали до приблизительно 15°C. Дифторхлорметан барботировали через реакционную смесь (приблизительно 20 мин.) до насыщения и смесь перемешивали на протяжении дополнительных 20 мин. Калия гидроксид (2,68 г в 3 мл воды) добавляли по каплям, поддерживая температуру ниже 33°C. Смесь перемешивали на протяжении дополнительных 40 мин. Дополнительный калия гидроксид (1,34 г, в 3 мл воды) добавляли по каплям и смесь перемешивали на протяжении 1 ч. N_2 барботировали через реакционную смесь и добавляли воду. pH полученной в результате смеси регулировали до 8 путем добавления калия гидроксида (водный) и смесь экстрагировали, используя MTBE (2×100 мл). Объединенные MBTE экстракты промывали водой (50 мл), насыщенным соевым раствором (3×100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали петролевым эфиром/EtOAc (от 100:0 до 90:10) с получением 4-бром-1-(дифторметокси)-2-пропоксибензола (4,8 г, 72%). 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 7,09 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,03-7,06 (м, 2H), 6,33-6,74 (м, 1H), 3,93-4,01 (м, 2H), 1,80-1,92 (м, 2H), 1,06 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).

Получение 224: 4-бром-2-пропоксифенол



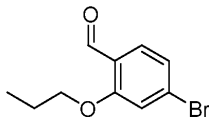
В раствор 4-бром-2-пропоксибензилформиата (получение 225, 10,9 г, 42 ммоль) в MeOH (75 мл) и воды (75 мл) добавляли NaOH (4200 мг, 105 ммоль). Смесь перемешивали при приблизительно 10°C на протяжении приблизительно 1 ч. Смеси давали стоять на протяжении ночи. Смесь подкисляли HCl (1н.) до pH 3. Смесь концентрировали и фильтровали. Отфильтрованную лепешку промывали водой (20 мл). Корж растворяли в MTBE (200 мл) и EtOAc (50 мл). Объединенные MTBE и EtOAc экстракты сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали петролевым эфиром/EtOAc (от 100:0 до 75:25) с получением 4-бром-2-пропоксифенола (6,11 г, 63%). 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 6,94-7,06 (м, 2H), 6,81 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 3,99 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,79-1,95 (м, 2H), 1,06 (т, $J=7,5$ Гц, 3H).

Получение 225: 4-бром-2-пропоксибензил формиат



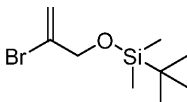
В раствор 4-бром-2-пропоксибензальдегида (получение 226, 10,2 г, 42 ммоль), растворенного в ДХМ (150 мл), добавляли m-CPBA (18,1 г, 84 ммоль). Смесь перемешивали при приблизительно 18°C на протяжении приблизительно 16 ч, затем давали стоять на протяжении выходных дней. Смесь фильтровали и концентрировали с получением 4-бром-2-пропоксибензилформиата (10,9 г), который использовался в получении 224. ЖХ-МС $m/z=248$ $[MH]^+$.

Получение 226: 4-бром-2-пропоксибензальдегид



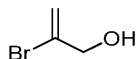
4-Бром-2-пропоксибензальдегид (11,5 г, 95%) получали способом, аналогичным получению 172, используя 4-бром-2-гидроксибензальдегид (10 г, 50 ммоль) и 1-йодпропан (11 г, 65 ммоль). 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 10,45 (д, $J=0,7$ Гц, 1H), 7,69 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,11-7,22 (м, 2H), 4,04 (т, $J=6,5$ Гц, 2H), 1,80-2,02 (м, 2H), 1,09 (т, $J=7,3$ Гц, 3H).

Получение 227: ((2-бромалил)окси)(трет-бутил)диметилсилан



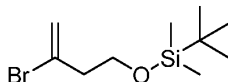
Пять реакций осуществляли параллельно. В раствор 2-бромпроп-2-ен-1-ола (получение 60, 150 г, 1,10 моль) и имидазола (получение 228, 74,6 г, 0,985 моль) в ДМФ (900 мл) порциями добавляли TBS-Cl (140 г, 0,93 моль) при приблизительно 30°C. Затем смесь перемешивали при приблизительно 35°C на протяжении 1 ч. Смесь выливали в воду (5,0 л). Объединенные смеси экстрагировали MTBE (3×2,5 л). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (2,0 л), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением ((2-бромалил)окси)(трет-бутил)диметилсилана (1250 г, 92%). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 5,96 (д, J=1,8 Гц, 1H), 5,54 (д, J=1,8 Гц, 1H), 4,22 (т, J=1,5 Гц, 2H), 0,89-0,97 (м, 9H), 0,11 (с, 6H).

Получение 228: 2-бромпроп-2-ен-1-ол



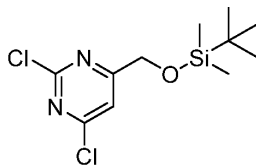
Пять реакций осуществляли параллельно. В раствор 2,3-дибромпроп-1-ена (300 г, 1,50 моль) в ДМФ (900 мл) порциями добавляли KOAc (221 г, 2,25 моль) с перемешиванием при приблизительно 20°C. Смесь перемешивали при приблизительно 20°C на протяжении приблизительно 12 ч. Раствор LiOH (126 г, 3,01 моль) в MeOH (900 мл) и H₂O (300 мл) добавляли по каплям до указанной выше смеси с перемешиванием при приблизительно 20°C. Смесь перемешивали при приблизительно 20°C на протяжении приблизительно 1 ч. Смесь концентрировали и выливали в ледяную воду (2,0 л). Смесь экстрагировали EtOAc (3×1,5 л). EtOAc экстракты промывали насыщенным соевым раствором (1,0 л), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением 2-бромпроп-2-ен-1-ола (750 г, 72%). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 5,87-6,02 (м, 1H), 5,45-5,62 (м, 1H), 4,17 (с, 2H), 3,70 (ш с, 1H).

Получение 229: ((3-бромбут-3-ен-1-ил)окси)(трет-бутил)диметилсилан



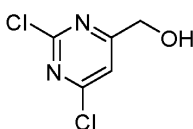
В смесь из 3-бромбут-3-ен-1-ола (CAS 76334-36-6, 10,0 г, 66,2 ммоль) в безводном ДХМ (65 мл) добавляли имидазол (5,41 г, 79,5 ммоль) и TBS-Cl (9,98 г, 66,2 ммоль). Смесь перемешивали при приблизительно 18°C на протяжении приблизительно 16 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали EtOAc (2×200 мл). Объединенные EtOAc экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали петролевым эфиром с получением ((3-бромбут-3-ен-1-ил)окси)(трет-бутил)диметилсилана (16,0 г, 91%). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 5,64 (с, 1H), 5,46 (д, J=1,6 Гц, 1H), 3,80 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,63 (т, J=6,2 Гц, 2H), 0,90 (с, 9H), -0,08 (с, 6H).

Получение 230: 4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2,6-дихлорпиримидин



В раствор 2,6-дихлорпиримидин-4-ил)метанола (получение 231, 3,5 г, 19,55 ммоль) и имидазола (1,6 г, 23,5 ммоль) в ДМФ (60 мл) порциями добавляли TBS-Cl (3,24 г, 22,4 моль) при приблизительно 0°C. Смесь перемешивали при приблизительно 0°C на протяжении приблизительно 2 ч. Смесь выливали в ледяную воду (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные EtOAc экстракты промывали насыщенным соевым раствором (2×30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали петролевым эфиром/EtOAc (от 100:0 до 90:10) с получением 4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2,6-дихлорпиримидина (3,1 г, 54%). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,48-7,57 (м, 1H), 4,72-4,82 (м, 2H), 0,93-1,03 (м, 9H), 0,14 (с, 6H). ЖХ-МС m/z=293 [MH]⁺.

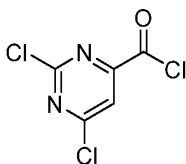
Получение 231: 2,6-дихлорпиримидин-4-ил)метанол



2,6-Дихлорпиримидин-4-карбонилхлорид (получение 232, 10 г, 47,3 ммоль) растворяли в смеси из MeCN (60 мл) и ТГФ (70 мл). Смесь охлаждали до приблизительно -78°C и по каплям обрабатывали раствором NaBH₄ (3,58 г, 94,6 ммоль) в ДМФ (30 мл). Смесь перемешивали при приблизительно -78°C на протяжении приблизительно 2 ч. и разбавляли водным HCl раствором (1M, 10 мл). Смесь разбавляли насыщенным водным NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные EtOAc экстракты сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением 2,6-дихлорпиримидин-4-ил)метанола (8

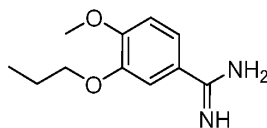
г, 95%), который использовался в получении 230. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,51 (с, 1H), 4,78 (с, 2H).

Получение 232: 2,6-дихлорпиримидин-4-карбонилхлорид



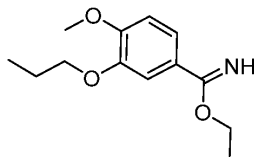
Раствор 2,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4-карбоновой кислоты (50 г, 0,32 моль) и PCl_5 (220 г, 1,06 моль) в POCl_3 (250 мл) нагревали до кипения с обратным холодильником (120°C) на протяжении приблизительно 16 ч. Полученную в результате смесь концентрировали и дистиллировали при пониженном давлении (120°C , 10 мм Hg) с получением 2,6-дихлорпиримидин-4-карбонилхлорида (21 г, 31%), который использовался в получении 231.

Получение 233: 4-метокси-3-пропоксибензимидамид



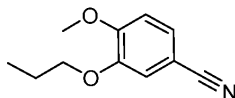
Этил 4-метокси-3-пропоксибензимидаат (получение 234, 37,6 г, 158,45 ммоль) растворяли в EtOH (226 мл). Аммиак в метаноле (226 мл) добавляли в реакционную смесь. Реакционную смесь перемешивали при приблизительно 28°C на протяжении приблизительно 24 ч. После концентрирования, МТВЕ (150 мл) выливали в остаток, перемешивали на протяжении 1 ч и фильтровали и концентрировали с получением 4-метокси-3-пропоксибензимидамида (33,8 г, 100%). ^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 7,46 (дд, $J=2,2$, 8,6 Гц, 1H), 7,36 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,14 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,04 (т, $J=6,5$ Гц, 2H), 3,93 (с, 3H), 1,81-1,90 (м, 2H), 1,07 (т, $J=7,6$ Гц, 3H). ЖХ-МС $m/z=209$ $[\text{MH}]^+$.

Получение 234: этил 4-метокси-3-пропоксибензимидаат



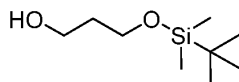
Ацетилхлорид (69,0 г, 879 ммоль) добавляли по каплям в раствор 4-метокси-3-пропоксибензонитрила (получение 235, 21,0 г, 110 ммоль) в сухом EtOH (60,7 г, 1320 ммоль), перемешивали при приблизительно 30°C на протяжении приблизительно 12 ч. Смесь концентрировали и в остаток добавляли МТВЕ (150 мл). Смесь перемешивали на протяжении приблизительно 1 ч и фильтровали с получением этил 4-метокси-3-пропоксибензимидаата (26,1 г, 100%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 12,28 (ш с, 1H), 11,56 (ш с, 1H), 8,01 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,98 (дд, $J=2,2$, 8,6 Гц, 1H), 7,0 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,91 (кв, $J=7,0$ Гц, 2H), 4,21 (т, $J=6,6$ Гц, 2H), 3,96 (с, 3H), 1,85-1,96 (м, 2H), 1,61 (т, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,08 (т, $J=7,5$ Гц, 3H). ЖХ-МС $m/z=238$ $[\text{MH}]^+$.

Получение 235: 4-метокси-3-пропоксибензонитрил



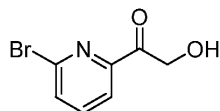
4-Метокси-3-пропоксибензонитрил (32,10 г, 100%) получали способом, аналогичным получению 172, используя 3-гидрокси-4-метоксибензонитрил (25 г, 170 ммоль) и 1-йодпропан (57 г, 335 ммоль). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,25-7,29 (м, 1H), 7,08 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,90 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 3,99 (т, $J=6,9$ Гц, 2H), 3,92 (с, 3H), 1,84-1,93 (м, 2H), 1,03-1,09 (м, 3H). ЖХ-МС $m/z=191$ $[\text{MH}]^+$.

Получение 236: 3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-1-ол



Пропан-1,3-диол (20 г, 260 ммоль), трет-бутилхлордиметилсилан (47,5 г, 315 ммоль), Et_3N (76,0 мл, 526 ммоль) и DMAP (1,610 г, 13,1 ммоль) суспендировали в ДХМ (300 мл). Смесь перемешивали при приблизительно 18°C на протяжении ночи. Реакционную смесь распределяли между ДХМ (3×300 мл) и водой (300 мл). Объединенные ДХМ экстракты концентрировали. Остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали петролейным эфиром/ EtOAc (от 100:0 до 97:3) с получением 3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-1-ола (50 г, 100%), который использовался в получении 158.

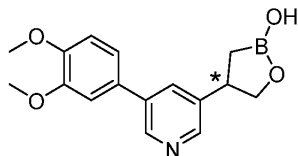
Получение 237: 1-(6-бромпиридин-2-ил)-2-гидроксиэтан-1-он



Стадия 1. Раствор 1-(6-бромпиридин-2-ил)этанона (CAS 49669-13-8, 5,0 г, 25,0 ммоль) в AcOH (12 мл) нагревали до приблизительно 70°C. Бром (1,4 мл, 27,5 ммоль) добавляли по каплям на протяжении 30 мин. Раствор перемешивали при приблизительно 70°C на протяжении приблизительно 19 ч. Раствор охлаждали EtOAc (50 мл) и добавляли гексаны (50 мл). Осадок отфильтровывали и промывали гептаном (2×50 мл). Объединенные фильтраты промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали, получая 2-бром-1-(6-бромпиридин-2-ил)этан-1-он (6,85 г), который использовался непосредственно на следующей стадии.

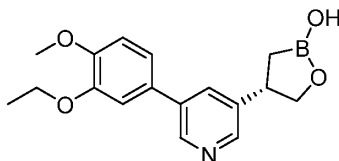
Стадия 2. В раствор 2-бром-1-(6-бромпиридин-2-ил)этанона (6,74 г) в ДМФ (30 мл) добавляли натрия нитрита (2,00 г). Раствор перемешивали при приблизительно 20°C на протяжении приблизительно 22 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и промывали водой (100 мл). Водные слои экстрагировали EtOAc. Объединенные EtOAc экстракты промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали гептаном/EtOAc (от 90:10 до 70:30) с получением 1-(6-бромпиридин-2-ил)-2-гидроксиэтан-1-она (977 мг), который использовался в получении 88. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,99-8,11 (м, 1H), 7,68-7,83 (м, 2H), 5,08 (д, J=5,1 Гц, 2H).

Пример 1: 4-(5-(3,4-диметоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 1



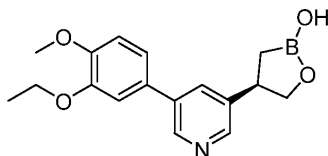
4-(5-(3,4-Диметоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол (пример 32, 500 мг, 1,67 ммоль) дополнительно чистили с использованием препаративной SFC (преп. SFC способ А) с получением 4-(5-(3,4-диметоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола, энантиомера 1 (233 мг, 46%). ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ 8,72 (д, J=2,8 Гц, 2H), 8,43 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,95 (т, J=2,0 Гц, 1H), 7,25-7,29 (м, 1H), 7,06 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,28 (т, J=4,28 Гц, 1H), 3,84-3,88 (м, 4H), 3,80 (с, 3H), 3,46-3,54 (м, 1H), 1,28-1,34 (м, 1H), 1,12-1,18 (м, 1H). ЖХ-МС m/z=300 [MH]⁺; RT [Аналитический SFC способ А]=5,20 мин.

Пример 2: (S)-4-(5-(3-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол



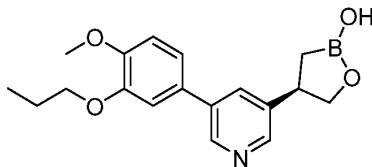
4-(5-(3-Этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол (пример 33, 2,3 г, 7,3 ммоль) дополнительно чистили с использованием препаративной SFC (преп. SFC способ В). Твердые вещества перекристаллизовали с EtOAc (442 мг в 2 мл) с получением 4-(5-(3-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола, энантиомера 1 (253 мг, 11%) в виде кристаллического твердого вещества. ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ 8,70 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,42 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,92-7,94 (м, 1H), 7,23-7,29 (м, 2H), 7,06 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,28 (т, J=8,2 Гц, 1H), 4,13 (кв, J=6,8 Гц, 2H), 3,86 (т, J=9,0 Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,45-3,55 (м, 1H), 1,28-1,39 (м, 4H), 1,10-1,20 (м, 1H). ЖХ-МС m/z=314 [MH]⁺; RT [Аналитический SFC способ В]=6,59 мин. [α]_D²⁰+19,5 (с=0,3, EtOH).

Пример 3: (R)-4-(5-(3-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол



Дополнительное элюирование препаративной SFC колонки (преп. SFC способ В), описано в примере 2, обеспечивало энантиомер 2, который был перекристаллизован с EtOAc с получением (R) 4-(5-(3-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола (610 мг, 27%) в виде кристаллического твердого вещества. ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ 8,70 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,42 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,92-7,94 (м, 1H), 7,23-7,29 (м, 2H), 7,06 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,28 (т, J=8,2 Гц, 1H), 4,13 (кв, J=6,8 Гц, 2H), 3,86 (т, J=9,0 Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,45-3,55 (м, 1H), 1,28-1,39 (м, 4H), 1,10-1,20 (м, 1H). ЖХ-МС m/z=314 [MH]⁺; RT [Аналитический SFC способ В]=7,07 мин. [α]_D²⁰-22,5 (с=0,2, EtOH).

Пример 4: (R)-4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол



Способ А.

В смесь из (R)-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)пропил)бороновой кислоты (получение 6, 55 г, 120 ммоль) в IPA (247 мл) добавляли 5М гидрохлорид в IPA (37 мл, 185 ммоль) при приблизительно 20°C. Смесь перемешивали на протяжении приблизительно 3 ч. и концентрировали. Остаток разбавляли EtOAc (500 мл) и добавляли 1н. HCl (500 мл). Слои разделяли и EtOAc слой экстрагировали 0,5 н. HCl (2×200 мл). Водные экстракты объединяли с отделенным кислотным водным слоем и промывали EtOAc (3×250 мл). Объединенные кислотные водные слои обрабатывали K₃PO₄ до pH 5-6. Смесь экстрагировали EtOAc (1×500 мл, 2×200 мл). Объединенные EtOAc экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением (R)-4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола (34,5 г, 88%), который дополнительно чистили с использованием препаративной SFC (преп. SFC способ С) с получением 29 г в виде сырого продукта. Неочищенный продукт растворяли в метаноле (250 мл) и воде (50 мл) и перемешивали при 20°C на протяжении приблизительно 30 мин. перед концентрированием. Концентрированный раствор распределяли между насыщенным солевым раствором и EtOAc. Водный слой отделяли и экстрагировали EtOAc. EtOAc экстракты объединяли с отделенным EtOAc слоем и промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток растворяли в дегазировали EtOAc (200 мл) и медленно добавляли дегазированный гептан (100 мл). Гептан добавляли, пока не наблюдался осадок, и полученную в результате смесь перемешивали на протяжении ночи в атмосфере N₂. Твердое вещество фильтровали с получением 8,08 г продукта. Фильтрат концентрировали и остаток растворяли в EtOAc (50 мл). Медленно добавляли гептан (25 мл) и смесь перемешивали на протяжении ночи открытым на воздухе. Твердое вещество отфильтровывали с получением второй партии (6,16 г). Это повторяли два раза с получением 3,0 г. Фильтрат перемешивали на протяжении ночи с получением дополнительных партий (2,09 г и 3,1 г), соответственно. Партии твердых веществ объединяли с получением (R)-4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола (22,3 г, 57%) в виде кристаллического твердого вещества. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ 8,70 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,42 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,27 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,23-7,26 (м, 1H), 7,06 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,28 (т, J=8,2 Гц, 1H), 4,03 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,86 (т, J=9,0 Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,46-3,54 (м, 1H), 1,71-1,80 (м, 2H), 1,28-1,35 (м, 1H), 1,15 (дд, J=10,5, 16,4 Гц, 1H), 1,00 (т, J=7,4 Гц, 3H). ЖХ-МС m/z=328 [MH]⁺; RT [Аналитический SFC способ В]=7,30 мин. [α]_D²⁰ -23,7 (с=0,9, EtOH). Элементный анализ: рассчитано (%) для C₁₈H₂₂BNO₄: C 66,08, H 6,78, N 4,28, найдено: C 65,86, H 6,59, N 4,18.

Способ В.

Стадия 1. В ТГФ (18,0 мл) добавляли 3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин (получение 50, 3,0 г, 7,25 ммоль), [Ir(COD)Cl]₂ (CAS 12112-67-3, 36,9 мг, 0,054 ммоль) и (S)[(S_P)-2-(дифенилфосфино)фероценил]-4-изопропилоксазолин (CAS 163169-29-7, 52,4 мг, 0,109 ммоль). Дополнительный ТГФ (6,0 мл) добавляли в смесь, которую нагревали до приблизительно 50°C на протяжении приблизительно 5 мин. Катехолборан (10,9 мл, 1,0М в ТГФ) добавляли в смесь и перемешивали при приблизительно 50°C на протяжении приблизительно 1 ч. Смесь охлаждали до приблизительно 20°C и обрабатывали HCl (12,2 М, 1,51 мл) на протяжении 1 мин. Смесь выдерживали при приблизительно 20°C на протяжении приблизительно 1 ч, после чего образовывался осадок. Смесь охлаждали до приблизительно 10°C и фильтровали. Отфильтрованное твердое вещество промывали ТГФ (6,0 мл) и сушили на протяжении ночи при 35°C в вакууме с получением (R)-4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола гидрохлорида моногидрата (3,98 г, 91%) в виде кристаллического твердого вещества. ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 8,98 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,67 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,37-7,43 (м, 2H), 7,15 (д, J=8,3 Гц, 1H), 4,09 (т, J=6,5 Гц, 2H), 3,89-3,92 (м, 1H), 3,86-3,95 (м, 5H), 3,46 (ш с, 1H), 1,85 (м, 2H), 1,31-1,42 (м, 2H), 1,08 (т, J=7,4 Гц, 3H). ЖХ-МС m/z=328 [MH]⁺.

Стадия 2. В раствор (R)-4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол гидрохлорида моногидрата (2,0 г, 5,24 ммоль) в воде (60 мл) добавляли EtOAc (20 мл). В перемешиваемую смесь по каплям добавляли NaOH (1N) для регулирования pH водного слоя до 7-8. Смесь перемешивали при приблизительно 20°C на протяжении приблизительно 5 мин. Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные EtOAc экстракты концентрировали. Остаток растворяли в ТГФ/МТВЕ (1:3, 22 мл) и перемешивали при приблизительно 20°C на протяжении ночи. Осадок отфильтровывали и сушили в вакууме с получением (R)-4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола (1,17 г, 68%) в виде кристаллического твердого вещества. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400

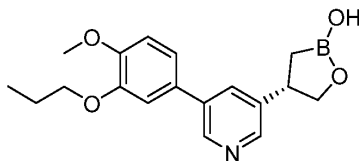
МГц): δ 8,70 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,42 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,27 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,23-7,26 (м, 1H), 7,06 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 4,28 (т, $J=8,2$ Гц, 1H), 4,03 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,86 (т, $J=9,0$ Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,46-3,54 (м, 1H), 1,71-1,80 (м, 2H), 1,28-1,35 (м, 1H), 1,15 (дд, $J=10,5, 16,4$ Гц, 1H), 1,00 (т, $J=7,4$ Гц, 3H). ЖХ-МС $m/z=328$ $[MH]^+$.

Способ С.

В раствор (R)-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)пропил)бороновой кислоты (получение 6, 29,0 г, 63,1 ммоль) в ТГФ (66 мл) добавляли водный HCl (84,2 мл, 252 ммоль, 3,0 М) и перемешивали при 20°C на протяжении приблизительно 1,5 ч. Смесь концентрировали. Смесь разбавляли 1М HCl и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные EtOAc экстракты промывали 1М HCl (3×50 мл). Объединенные водные экстракты нейтрализовали K_3PO_4 до pH 7-8 и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные EtOAc экстракты сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением (R)-4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола (19,0 г, 92%), который дополнительно чистили с использованием препаративной SFC (преп. SFC способ С) с получением 18 г неочищенного продукта. Неочищенный продукт растворяли в MeOH (100 мл) и воде (50 мл). Смесь распределяли между насыщенным соевым раствором и EtOAc. Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc.

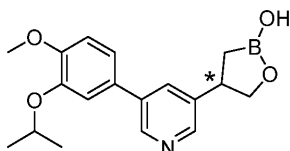
Объединенные EtOAc экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением 15 г продукта. Остаток растворяли в EtOAc (60 мл) и медленно добавляли гептан (30 мл) на протяжении приблизительно 3 ч. Смесь перемешивали при приблизительно 20°C на протяжении ночи. Осадок отфильтровывали и сушили с получением (8,08 г). Данный процесс повторяли 2 и более раз с получением дополнительных партий (2,01 г и 1,03 г), соответственно. Три партии объединяли в гептане (100 мл), охлаждали до приблизительно -78°C на протяжении приблизительно 10 мин, фильтровали и сушили с получением (R)-4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола (10,4 г, 51%) в виде кристаллического твердого вещества. 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,70 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,42 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,27 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,23-7,26 (м, 1H), 7,06 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 4,28 (т, $J=8,2$ Гц, 1H), 4,03 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,86 (т, $J=9,0$ Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,46-3,54 (м, 1H), 1,71-1,80 (м, 2H), 1,28-1,35 (м, 1H), 1,15 (дд, $J=10,5, 16,4$ Гц, 1H), 1,00 (т, $J=7,4$ Гц, 3H). ЖХ-МС $m/z=328$ $[MH]^+$.

Пример 5: (S)-4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол



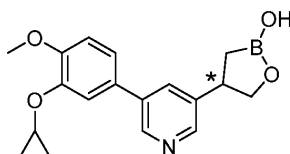
Смесь из 3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридина (получение 50, 30 г, 73 ммоль), $[Ir(COD)Cl]_2$ (CAS 12112-67-3, 1,22 г, 1,81 ммоль), (R,R)-[2-(4'-i-пропилорксазолин-2-ил)фероценил]дифенилфосфина (CAS 541540-70-9, 1,75 г, 3,63 ммоль) и ТГФ (240 мл) охлаждали на ледяной бане на протяжении приблизительно 30 мин. Раствор катехолборана (109 мл, 109 ммоль, 1,0М в ТГФ) добавляли медленно на протяжении приблизительно 20 мин, после чего смесь перемешивали при приблизительно 20°C на протяжении приблизительно 3 ч. Реакцию гасили MeOH (30 мл). Смесь концентрировали и сушили на протяжении ночи. Остаток обрабатывали 3М водным HCl/ТГФ (1:1, об./об.) на протяжении приблизительно 2 ч. и промывали EtOAc. Водный слой отделяли и нейтрализовали до pH 7-8 и экстрагировали EtOAc. EtOAc экстракт сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в ТГФ/МТВЕ (1:1, 180 мл) и перемешивали с смолой Biotage MP-TMT (28 г, Biotage P/N 801470) при приблизительно 20°C, в атмосфере N_2 , на протяжении ночи. Смесь фильтровали и смолу промывали ТГФ (2×50 мл). Объединенные ТГФ/МТВЕ фильтраты концентрировали с получением (S)-4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола (23,5 г, 71%), который дополнительно чистили с использованием SFC очистки (преп. SFC способ С) с получением 12 г неочищенного продукта. Неочищенный продукт растворяли в MeOH (35 мл) и воде (15 мл). Смесь распределяли между насыщенным соевым раствором и EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенные EtOAc экстракты сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc (30 мл) и гептан добавляли пока не появлялось помутнение. Смесь перемешивали на протяжении ночи. Осадок отфильтровывали и сушили с получением (S)-4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола (5,39 г, 45%) в виде кристаллического твердого вещества. 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,70 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,42 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,27 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,23-7,26 (м, 1H), 7,06 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 4,28 (т, $J=8,2$ Гц, 1H), 4,03 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,86 (т, $J=9,0$ Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,46-3,54 (м, 1H), 1,71-1,80 (м, 2H), 1,28-1,35 (м, 1H), 1,15 (дд, $J=10,5, 16,4$ Гц, 1H), 1,00 (т, $J=7,4$ Гц, 3H). ЖХ-МС $m/z=328$ $[MH]^+$; RT [Аналитический SFC способ В]=6,35 мин. $[\alpha]_D^{20} +27,3$ (с=0,6, EtOH). Элементный анализ рассчитано (%) для $C_{18}H_{22}BNO_4$: C 66,08, H 6,78, N 4,28. найдено: C 66,01, H 6,52, N 4,15.

Пример 6: 4-(5-(3-изопропокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 1



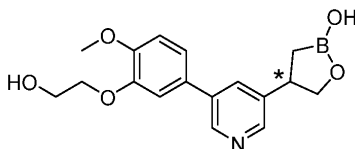
4-(5-(3-Изопропокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол (пример 35, 90 мг, 0,28 ммоль) дополнительно чистили с использованием препаративной SFC (преп. SFC способ D) с последующим использованием препаративной ВЕЖХ (Способ А) с получением 4-(5-(3-изопропокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола, энантиомера 1 (17 мг, 19%). ^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц): δ 8,72 (с, 1H), 8,69 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,42 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,92 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,29 - 7,24 (м, 2H), 7,07 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,68-4,74 (м, 1H), 4,27 (т, $J=8,3$ Гц, 1H), 3,86 (т, $J=9,0$ Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,47-3,55 (м, 1H), 1,26-1,35 (м, 7H), 1,10-1,18 (м, 1H). ЖХ-МС $m/z=328$ $[\text{MH}]^+$. RT [Аналитический SFC способ C]=5,425 мин.

Пример 7: 4-(5-(3-циклопропокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 2



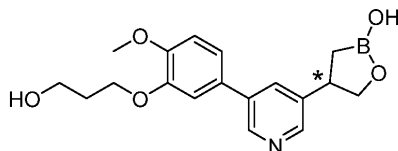
4-(5-(3-Циклопропокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол (пример 36, 5,0 г, 4,54 ммоль) дополнительно чистили с использованием препаративной SFC (преп. SFC способ E) с получением 4-(5-(3-(2-гидроксиэтокси)-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола, энантиомера 2 (205 мг, 41%). ^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц): δ 8,69-8,72 (м, 2H), 8,44 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,91 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,53 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,28 (дд, $J=2,4$, 8,3 Гц, 1H), 7,07 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,25-4,31 (м, 1H), 3,97-4,01 (м, 1H), 3,86 (т, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,46-3,57 (м, 1H), 1,32 (дд, $J=8,1$, 16,4 Гц, 1H), 1,14 (дд, $J=10,3$, 16,1 Гц, 1H), 0,76-0,83 (м, 2H), 0,67-0,72 (м, 2H). ЖХ-МС $m/z=326$ $[\text{MH}]^+$. RT [Аналитический SFC способ D]=5,736 мин.

Пример 8: (-) 4-(5-(3-(2-гидроксиэтокси)-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 1



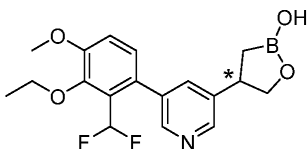
4-(5-(3-(2-Гидроксиэтокси)-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол (пример 37, 1,5 г, 4,56 ммоль) дополнительно чистили с использованием препаративной SFC (преп. SFC способ F) с получением 4-(5-(3-(2-гидроксиэтокси)-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола, энантиомера 1 (261 мг, 27%). ^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц): δ 8,70-8,72 (м, 2H), 8,42 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,94 (т, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,30 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,26 (дд, $J=2,1$, 8,4 Гц, 1H), 7,07 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,88 (т, $J=5,4$ Гц, 1H), 4,25-4,30 (м, 1H), 4,09 (т, $J=5,0$ Гц, 2H), 3,86 (т, $J=9,0$ Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,75 (кв, $J=5,2$ Гц, 2H), 3,46-3,53 (м, 1H), 1,28-1,34 (м, 1H), 1,15 (дд, $J=10,5$, 16,1 Гц, 1H). ЖХ-МС $m/z=348$ $[\text{MH}+\text{H}_2\text{O}]^+$; RT [Аналитический SFC способ D]=3,357 мин. $[\alpha]_D^{20}$ -25,9 (с=0,1, EtOH).

Пример 9: (-) 4-(5-(3-(3-гидроксипропокси)-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 2



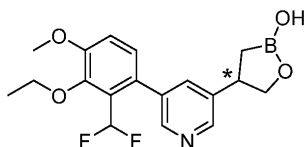
4-(5-(3-(3-Гидроксипропокси)-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол (пример 38, 1,2 г, 7,28 ммоль) дополнительно чистили с использованием препаративной SFC (преп. SFC способ G) с получением 4-(5-(3-(3-гидроксипропокси)-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола, энантиомера 2 (639 мг, 35%). ^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц): δ 8,68-8,72 (м, 2H), 8,43 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,94 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,29 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,23-7,27 (м, 1H), 7,06 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,55 (т, $J=5,1$ Гц, 1H), 4,27 (т, $J=8,3$ Гц, 1H), 4,14 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,86 (т, $J=9,0$ Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,58 (кв, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,44-3,55 (м, 1H), 1,86-1,92 (м, 2H), 1,27-1,35 (м, 1H), 1,11-1,19 (м, 1H). ЖХ-МС $m/z=344$ $[\text{MH}]^+$; RT [Аналитический SFC способ F]=1,060 мин. $[\alpha]_D^{20}$ -19,5 (с=0,02, EtOH).

Пример 10: (-) 4-(5-(2-(диформетил)-3-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 1



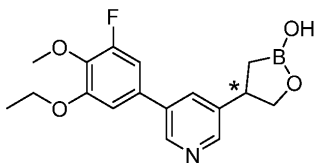
4-(5-(2-(Дифторметил)-3-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол (пример 41, 800 мг, 2,20 ммоль) дополнительно чистили с использованием препаративной SFC (преп. SFC способ Н) с получением 4-(5-(2-(дифторметил)-3-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола, энантиомера 1 (308 мг, 39%). Вещество перекристаллизовали с EtOAc/гептана (1:1, об./об.) с получением кристаллического твердого вещества. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,69 (с, 1H), 8,48 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,34 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,31 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,80-7,14 (м, 2H), 4,27 (т, $J=8,3$ Гц, 1H), 4,08 (кв, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,80 (т, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,45-3,54 (м, 1H), 1,25-1,38 (м, 4H), 1,00-1,12 (м, 1H). ЖХ-МС $m/z=364$ $[\text{MH}]^+$; RT [Аналитический SFC способ E]=3,640 мин. $[\alpha]^{23}_D-27,5$ (с=0,2, EtOH).

Пример 11: (+) 4-(5-(2-(дифторметил)-3-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 2



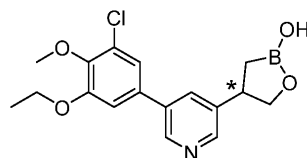
Дополнительное элюирование препаративной SFC колонки (преп. SFC способ Н), описано в примере 10, обеспечивало 4-(5-(2-(дифторметил)-3-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 2 (259 мг, 32%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,69 (с, 1H), 8,48 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,34 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,31 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,80-7,14 (м, 2H), 4,27 (т, $J=8,3$ Гц, 1H), 4,08 (кв, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,80 (т, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,45-3,54 (м, 1H), 1,25-1,38 (м, 4H), 1,00-1,12 (м, 1H). ЖХ-МС $m/z=364$ $[\text{MH}]^+$; RT [Аналитический SFC способ E]=4,050 мин. $[\alpha]^{23}_D+18,3$ (с=0,2, EtOH).

Пример 12: 4-(5-(3-этокси-5-фтор-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 1



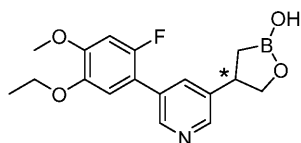
4-(5-(3-Этокси-5-фтор-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол (пример 44, 60 мг, 0,18 ммоль) дополнительно чистили с использованием препаративной SFC (преп. SFC способ I) с получением 4-(5-(3-этокси-5-фтор-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола, энантиомера 1 (18 мг, 30%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,75 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,47 (д, $J=1,47$ Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,27 (дд, $J=2,0, 11,7$ Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 4,27 (т, $J=8,3$ Гц, 1H), 4,21 (кв, $J=6,9$ Гц, 2H), 3,82-3,90 (м, 3H), 3,45-3,56 (м, 2H), 1,39 (т, $J=6,9$ Гц, 3H), 1,26-1,34 (м, 1H), 1,12-1,20 (м, 1H). ЖХ-МС $m/z=350$ $[\text{MH}+\text{H}_2\text{O}]^+$; RT [Аналитический SFC способ D]=4,282 мин.

Пример 13: 4-(5-(3-хлор-5-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол энантиомер 1



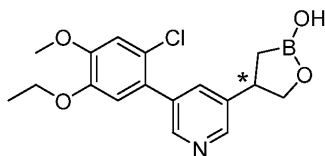
4-(5-(3-Хлор-5-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол (пример 45, 150 мг, 0,43 ммоль) дополнительно чистили с использованием препаративной SFC (преп. SFC способ J) с получением 4-(5-(3-хлор-5-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола, энантиомера 1 (411,3 мг, 37%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,75 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,48 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,02 (т, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,34 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 4,18-4,30 (м, 3H), 3,83-3,91 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,44-3,57 (м, 1H), 1,39 (т, $J=6,9$ Гц, 3H), 1,26-1,34 (м, 1H), 1,12-1,22 (м, 1H). ЖХ-МС $m/z=348$ $[\text{MH}]^+$; RT [Аналитический SFC способ D]=4,932 мин.

Пример 14: 4-(5-(5-этокси-2-фтор-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 2



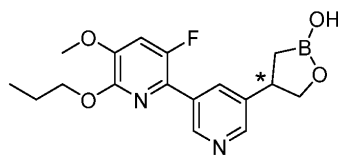
4-(5-(5-Этоксипиридин-3-ил)-2-фтор-4-метоксифенил)-1,2-оксаборолан-2-ол (пример 46, 385 мг, 1,16 ммоль) дополнительно чистили с использованием препаративной SFC (преп. SFC Способ К) с получением 4-(5-(5-этоксипиридин-3-ил)-2-фтор-4-метоксифенил)-1,2-оксаборолан-2-ола, энантиомера 2 (122 мг, 32%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,72 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,09 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,03 (д, $J=12,4$ Гц, 1H), 4,28 (т, $J=8,2$ Гц, 1H), 4,07 (кв, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,82-3,86 (м, 4H), 3,46-3,55 (м, 1H), 1,29-1,34 (м, 4H), 1,07-1,14 (м, 1H). ЖХ-МС $m/z=332$ $[\text{MH}]^+$; RT [Аналитический SFC способ D]=4,111 мин.

Пример 15: (-) 4-(5-(2-хлор-5-этоксипиридин-3-ил)-2-фтор-4-метоксифенил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 2



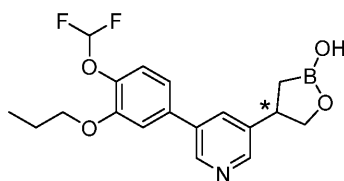
4-(5-(2-Хлор-5-этоксипиридин-3-ил)-2-фтор-4-метоксифенил)-1,2-оксаборолан-2-ол (пример 47, 1,6 г, 4,60 ммоль) дополнительно чистили с использованием препаративной SFC (преп. SFC способ L) с получением 4-(5-(2-хлор-5-этоксипиридин-3-ил)-2-фтор-4-метоксифенил)-1,2-оксаборолан-2-ола, энантиомера 2 (550 мг, 34%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,71 (с, 1H), 8,48 (т, $J=2,0$ Гц, 2H), 7,76 (т, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,01 (с, 1H), 4,26-4,30 (м, 1H), 4,06 (кв, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,81-3,85 (м, 4H), 3,47-3,55 (м, 1H), 1,29-1,35 (м, 4H), 1,06-1,12 (м, 1H). ЖХ-МС $m/z=348$ $[\text{MH}]^+$; RT [Аналитический SFC способ G]=4,089 мин. $[\alpha]_D^{20}$ -18,0 (с=0,1, EtOH).

Пример 16: (-) 4-(3-фтор-5-метокси-6-пропокси-[2,3'-бипиридин]-5'-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 1



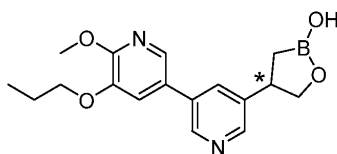
4-(3-Фтор-5-метокси-6-пропокси-[2,3'-бипиридин]-5'-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол (пример 48, 770 мг, 2,22 ммоль) дополнительно чистили с использованием препаративной SFC (преп. SFC способ M) с получением 4-(3-фтор-5-метокси-6-пропокси-[2,3'-бипиридин]-5'-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола, энантиомера 1 (298 мг, 39%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,89 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,49 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,49 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 4,28-4,33 (м, 3H), 3,87 (с, 3H), 3,82 (т, $J=8,7$ Гц, 1H), 3,49-3,57 (м, 1H), 1,73-1,81 (м, 2H), 1,31-1,37 (м, 1H), 1,03-1,09 (м, 1H), 0,98 (т, $J=7,5$ Гц, 3H). ЖХ-МС $m/z=347$ $[\text{MH}]^+$; RT [Аналитический SFC способ D]=4,347 мин. $[\alpha]_D^{20}$ -12,1 (с=0,1, EtOH).

Пример 17: (-) 4-(5-(4-(диформетокси)-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 1



4-(5-(4-(Диформетокси)-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол (пример 50, 506 мг, 1,39 ммоль) дополнительно чистили с использованием препаративной SFC (преп. SFC способ N) с получением 4-(5-(4-(диформетокси)-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола, энантиомера 1 (165 мг, 33%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,74 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,49 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,00 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,28-7,31 (м, 2H), 7,09 (т, $J=74,5$ Гц, 1H), 4,28 (т, $J=8,3$ Гц, 1H), 4,12 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,87 (т, $J=9,1$ Гц, 1H), 3,47-3,56 (м, 1H), 1,73-1,82 (м, 2H), 1,29-1,35 (м, 1H), 1,12-1,19 (м, 1H), 1,01 (т, $J=7,5$ Гц, 3H). ЖХ-МС $m/z=381$ $[\text{MH}+\text{H}_2\text{O}]^+$; RT [Аналитический SFC способ E]=3,402 мин. $[\alpha]_D^{20}$ -21,2 (с=0,1, EtOH).

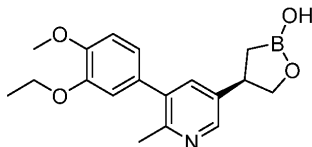
Пример 18: (-) 4-(6'-метокси-5'-пропокси-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 1



4-(6'-Метокси-5'-пропокси-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол (пример 51, 1,1 г, 3,4 ммоль) дополнительно чистили с использованием препаративной SFC (преп. SFC способ O) с получением 4-(6'-метокси-5'-пропокси-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола, энантиомера 1 (411 мг, 37%).

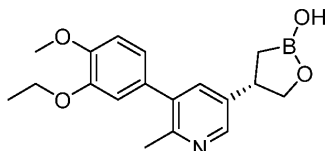
¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 8,76 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,48 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,06 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,01 (т, J=2,2 Гц, 1H), 7,61 (д, J=2,2 Гц, 1H), 4,26-4,31 (м, 1H), 4,08 (т, J=6,6 Гц, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,87 (т, J=9,1 Гц, 1H), 3,48-3,56 (м, 1H), 1,73-1,82 (м, 2H), 1,28-1,35 (м, 1H), 1,13-1,21 (м, 1H), 1,00 (т, J=7,5 Гц, 3H). ЖХ-МС m/z=347 [МН+H₂O]⁺; RT [Аналитический SFC способ G]=4,231 мин. [α]_D²⁰-27,2 (с=0,1, EtOH).

Пример 19: (R)-4-(5-(3-этокси-4-метоксифенил)-6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 1



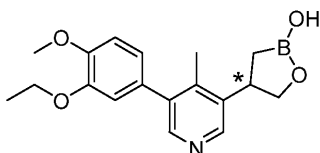
4-(5-(3-Этокси-4-метоксифенил)-6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол (пример 52, 171,7 мг, 0,53 ммоль) дополнительно чистили с использованием препаративной SFC (преп. SFC способ Р) с получением 4-(5-(3-этокси-4-метоксифенил)-6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола, энантиомера 1, (66 мг, 36%). Вещество перекристаллизовали с EtOAc/гептана с получением кристаллического твердого вещества. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 8,67 (с, 1H), 8,33 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,47 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,03 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,94 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,88 (дд, J=2,0, 7,8 Гц, 1H), 4,24 (т, J=8,1 Гц, 1H), 4,04 (кв, J=6,9 Гц, 2H), 3,76-3,83 (м, 4H), 3,39-3,50 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 1,24-1,36 (м, 4H), 1,01-1,10 (м, 1H). ЖХ-МС m/z=328 [МН]⁺; RT [Аналитический SFC способ Н]=1,768 мин. [α]_D²⁰-20,0 (с=0,4, EtOH).

Пример 20: (S)-4-(5-(3-этокси-4-метоксифенил)-6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 2



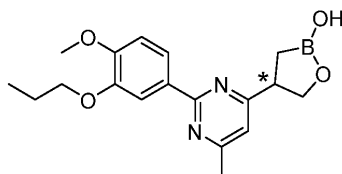
Дополнительное элюирование препаративной SFC колонки (преп. SFC способ Р) описано в примере 19 обеспечивало 4-(5-(3-этокси-4-метоксифенил)-6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 2, (69 мг, 40%). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 8,67 (с, 1H), 8,33 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,47 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,03 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,94 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,88 (дд, J=2,0, 7,8 Гц, 1H), 4,24 (т, J=8,1 Гц, 1H), 4,04 (кв, J=6,9 Гц, 2H), 3,76-3,83 (м, 4H), 3,39-3,50 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 1,24-1,36 (м, 4H), 1,01-1,10 (м, 1H). ЖХ-МС m/z=328 [МН]⁺; RT [Аналитический SFC способ Н]=2,168 мин.

Пример 21: 4-(5-(3-этокси-4-метоксифенил)-4-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 1



4-(5-(3-Этокси-4-метоксифенил)-4-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол (пример 53, 45 мг, 0,14 ммоль) дополнительно чистили с использованием препаративной SFC (преп. SFC способ I) с получением 4-(5-(3-этокси-4-метоксифенил)-4-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола, энантиомера 1 (12,5 мг, 28%). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 8,71 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,04 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,90 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,82-6,85 (м, 1H), 4,24-4,28 (м, 1H), 4,03 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 3,90-3,95 (м, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,63-3,71 (м, 1H), 2,22 (с, 3H), 1,30-1,36 (м, 4H), 1,04-1,10 (м, 1H). ЖХ-МС m/z=328 [МН]⁺; RT [Аналитический SFC способ I]=5,208 мин.

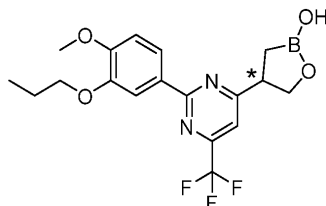
Пример 22: (-) 4-(2-(4-метокси-3-пропоксифенил)-6-метилпиримидин-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 2



4-(2-(4-Метокси-3-пропоксифенил)-6-метилпиримидин-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол (пример 54, 2,5 г, 7,28 ммоль) дополнительно чистили с использованием препаративной SFC (преп. SFC способ Q) с получением 4-(2-(4-метокси-3-пропоксифенил)-6-метилпиримидин-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола, энантиомера 2 (68 мг, 22%). ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 8,03 (дд, J=2,0, 8,6 Гц, 1H), 8,00 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 7,05 (д, J=8,3 Гц, 1H), 4,17 (ш с, 1H), 4,07 (т, J=6,5 Гц, 2H), 4,00 (ш с, 1H), 3,91 (с, 2H), 3,41 (ш с,

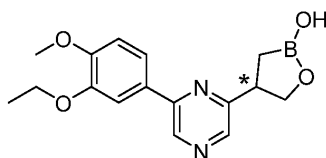
1H), 2,52 (с, 2H), 1,84-1,89 (м, 2H), 1,29-1,38 (м, 1H), 1,21-1,29 (м, 1H), 1,09 (т, J=7,3 Гц, 3H). ЖХ-МС m/z=343 [MH]⁺; RT [Аналитический SFC способ J]=3,148 мин. [α]_D²⁰-23,2 (с=0,1, EtOH).

Пример 23: (-) 4-(2-(4-метокси-3-пропоксифенил)-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 2



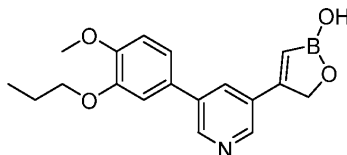
4-(2-(4-Метокси-3-пропоксифенил)-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол (пример 55, 572 мг, 1,45 ммоль) дополнительно чистили с использованием препаративной SFC (преп. SFC способ M) с получением 4-(2-(4-метокси-3-пропоксифенил)-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола, энантиомера 2 (100 мг, 18%). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 8,72 (с, 1H), 8,03 (дд, J=2,0, 8,6 Гц, 1H), 7,95 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,13 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,32 (дд, J=7,4, 9,0 Гц, 1H), 3,98-4,09 (м, 3H), 3,86 (с, 3H), 3,73-3,82 (м, 1H), 1,73-1,84 (м, 1H), 1,31-1,41 (м, 1H), 1,18-1,26 (м, 2H), 1,01 (т, J=7,4 Гц, 3H). ЖХ-МС m/z=397 [MH]⁺; RT [Аналитический SFC способ E]=4,765 мин. [α]_D²⁰-12,6 (с=0,4, EtOH).

Пример 24: 4-(6-(3-этокси-4-метоксифенил)пиазин-2-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 2



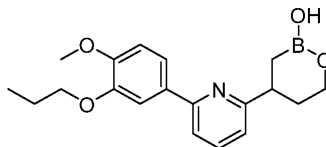
4-(6-(3-Этокси-4-метоксифенил)пиазин-2-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол (пример 56, 20 мг, 0,06 ммоль) дополнительно чистили с использованием препаративной SFC (преп. SFC способ R) с получением 4-(6-(3-этокси-4-метоксифенил)пиазин-2-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола, энантиомера 2 (6,4 мг, 34%). ЖХ-МС m/z=315 [MH]⁺. RT [Аналитический SFC способ K]=3,23 мин.

Пример 25: 4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборол-2(5H)-ол



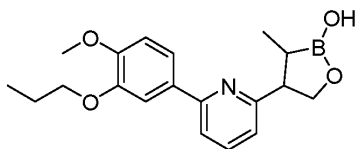
Смесь из 3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)проп-1-ен-2-ил)-5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридина (получение 8, 1,30 г, 2,41 ммоль) в AcOH (10 мл) и воде (5 мл) перемешивали при приблизительно 50°C на протяжении приблизительно 1 ч. Смесь концентрировали и добавляли EtOH (10 мл). Смесь перемешивали при приблизительно 0°C на протяжении приблизительно 15 мин. и фильтровали. Твердое вещество промывали водой (15 мл) и сушили с получением 4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборол-2(5H)-ола (560 мг, 68%). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 8,86 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,73 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,14 (т, J=2,0 Гц, 1H), 7,31-7,34 (м, 2H), 7,08 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,46 (с, 1H), 5,02 (с, 2H), 4,05 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,82 (с, 3H), 1,72-1,81 (м, 2H), 1,01 (т, J=7,6 Гц, 3H). ЖХ-МС m/z=326 [MH]⁺.

Пример 26: 4-(6-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-2-ил)-1,2-оксаборинан-2-ол



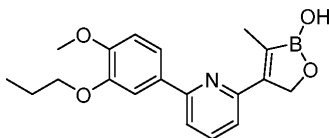
2-(4-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-1-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бутан-2-ил)-6-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин (получение 31, 140 мг, 0,25 ммоль) растворяли в AcOH (4,3 мл) и воде (0,2 мл) и перемешивали при приблизительно 20°C на протяжении приблизительно 16 ч. Смесь концентрировали и остаток чистили с использованием препаративной ВЕЖХ (преп. ВЕЖХ способ B) с получением 4-(6-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-2-ил)-1,2-оксаборинан-2-ола (60 мг, 70%). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 7,71-7,76 (м, 4H), 7,64-7,66 (м, 1H), 7,15-7,17 (м, 1H), 7,03 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,02 (т, J=6,6 Гц, 2H), 3,64-3,98 (м, 2H), 3,81 (м, 3H), 3,13-3,20 (м, 1H), 1,92-2,00 (м, 1H), 1,72-1,82 (м, 3H), 1,09 (д, J=7,0 Гц, 2H), 1,00 (т, J=7,4 Гц, 3H). ЖХ-МС m/z=342 [MH]⁺.

Пример 27: 4-(6-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-2-ил)-3-метил-1,2-оксаборолан-2-ол



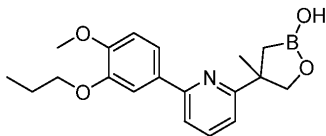
Смесь из 4-(6-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-2-ил)-3-метил-1,2-оксаборол-2(5H)-ола (пример 28, 50 мг, 0,15 ммоль) и катализатора Адама (10,0 мг, 0,044 ммоль) в EtOAc (1,5 мл) гидрогенизировали при 20 фунт/кв.дюйм при приблизительно 40°C на протяжении приблизительно 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite® и фильтрат концентрировали. Остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали гептаном/EtOAc (от 80:20 до 0:100) с последующим ДХМ/MeOH (90:10) с получением 4-(6-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-2-ил)-3-метил-1,2-оксаборолан-2-ола (40 мг, 80%). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,73 (ш с, 1H), 7,51-7,66 (м, 4H), 6,92-7,00 (м, 2H), 4,36 (д, J=3,1 Гц, 2H), 4,12 (т, J=6,8 Гц, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,56 (ш с, 1H), 1,87-1,96 (м, 2H), 1,70-1,80 (м, 1H), 1,08 (т, J=7,4 Гц, 3H), 0,80 (д, J=7,0 Гц, 3H). ЖХ-МС m/z=342 [MH]⁺.

Пример 28: 4-(6-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-2-ил)-3-метил-1,2-оксаборол-2(5H)-ол



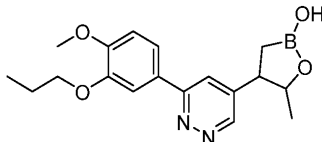
4-(6-(4-Метокси-3-пропоксифенил)пиридин-2-ил)-3-метил-1,2-оксаборол-2(5H)-ол (105 мг, 46%) получали способом аналогичным примеру 25, используя 3-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бут-2-ен-2-ил)-5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин (получение 32, 370 мг, 0,668 ммоль). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ 8,71 (с, 1H), 7,86-7,91 (м, 2H), 7,75 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,67 (дд, J=2,0, 8,6 Гц, 1H), 7,36-7,44 (м, 1H), 7,07 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,95 (д, J=2,0 Гц, 2H), 4,02 (т, J=6,6 Гц, 2H), 3,82 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 1,71-1,85 (м, 2H), 1,01 (т, J=7,4 Гц, 3H). ЖХ-МС m/z=340 [MH]⁺.

Пример 29: 4-(6-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-2-ил)-4-метил-1,2-оксаборолан-2-ол



В раствор этил 2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропаноата (получение 33, 134 мг, 0,277 ммоль) в ТГФ (3,0 мл) при приблизительно 20°C добавляли LiBH₄ (6,0 мг, 0,28 ммоль), с последующим добавлением воды (0,10 мл). Реакционную смесь перемешивали при приблизительно 20°C на протяжении приблизительно 3 ч. Добавляли другую порцию LiBH₄ (25 мг, 1,15 ммоль) и воды (0,2 мл). Смесь перемешивали при приблизительно 20°C на протяжении приблизительно 5 мин. Добавляли другую порцию LiBH₄ (25 мг, 1,15 ммоль) и воды (0,3 мл) и перемешивали при приблизительно 20°C на протяжении приблизительно 10 мин. Смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. EtOAc экстракт промывали насыщенным солевым раствором и сушили над Na₂SO₄. Смесь фильтровали, концентрировали и растворяли в ТГФ (3 мл) и воде (1 мл). Раствор обрабатывали излишком LiBH₄ при приблизительно 20°C на протяжении приблизительно 3 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. EtOAc экстракт промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток чистили с использованием препаративной ВЕЖХ (преп. ВЕЖХ способ С) с получением 4-(6-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-2-ил)-4-метил-1,2-оксаборолан-2-ола (46,1 мг, 49%). ¹H ЯМР (CD₃OD, 500 МГц): δ 7,80 (ш с, 1H), 7,74 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,67 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,62 (м, 1H), 7,32 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,07 (д, J=8,3 Гц, 1H), 5,51 (с, 1H), 4,29 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,07 - 4,16 (м, 3H), 3,92 (с, 3H), 3,47 (м, 1H), 3,19 (м, 1H), 1,88 (м, 2H), 1,55 (д, J=16,1 Гц, 1H), 1,51 (с, 3H), 1,20 (д, J=15,7 Гц, 1H), 1,10 (т, J=7,3 Гц, 3H). ЖХ-МС m/z=342 [MH]⁺.

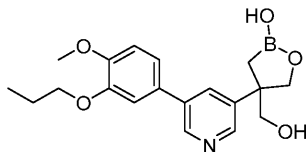
Пример 30: 4-(6-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридазин-4-ил)-5-метил-1,2-оксаборолан-2-ол



Смесь из 5-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бутан-2-ил)-3-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридазина (получение 34, 160 мг, 0,29 ммоль) в AcOH (6 мл) и воде (1 мл) перемешивали при приблизительно 70°C на протяжении приблизительно 21 ч. Смесь концентрировали, растворяли в MeCN (15 мл) и концентрировали снова. Смесь чистили с использованием препаративной ВЕЖХ (преп. ВЕЖХ способ D) с получением 4-(6-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридазин-4-ил)-5-метил-1,2-оксаборолан-2-ола (10,6 мг, 11%). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ 9,12 (с, 1H), 9,05 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,68-7,81 (м, 3H), 7,07-7,16 (м, 2H), 4,64

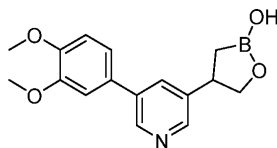
(т, J=6,5 Гц, 1Н), 4,25-4,35 (м, 1Н), 4,04 (т, J=6,5 Гц, 3Н), 3,84 (с, 5Н), 3,64 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 2,92-3,01 (м, 1Н), 1,74-1,83 (м, 3Н), 1,48 (дд, J=10,0, 16,1 Гц, 1Н), 1,24-1,39 (м, 2Н), 1,17 (д, J=6,0 Гц, 3Н), 1,01 (т, J=7,0 Гц, 6Н), 0,77 (д, J=7,0 Гц, 1Н). ЖХ-МС m/z=343 [МН]⁺.

Пример 31: 4-(гидроксиметил)-4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол



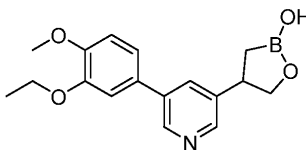
Turbo Grignard (0,5 мл, 1,3М в ТГФ) перемешивали с безводным 1,4-диоксаном (0,05 мл) при приблизительно 20°C в атмосфере N₂ на протяжении приблизительно 30 мин. с получением смеси, которую использовали непосредственно в следующей процедуре (реагент А). В раствор 3-(5-(йодметил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)-5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридина (получение 77, 120 мг, 0,25 ммоль) в ТГФ (0,50 мл) в атмосфере N₂ добавляли реагент А. Смесь перемешивали при приблизительно 20°C на протяжении приблизительно 1 ч. Добавляли триметилборат (0,33 мл, 2,98 ммоль) и перемешивали при приблизительно 20°C в атмосфере N₂ на протяжении приблизительно 1 ч. Охлажденную смесь обрабатывали HCl в IPA (5,5 М, 0,45 мл, 2,48 ммоль) на протяжении приблизительно 1 ч. Смесь разбавляли 1М HCl и промывали EtOAc. EtOAc слой экстрагировали 1М HCl (2×5 мл). Объединенные водные экстракты нейтрализовали до pH 6-7 K₃PO₄. Водный экстракт экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные EtOAc экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток чистили с использованием препаративной SFC (преп. SFC способ S) с получением 4-(гидроксиметил)-4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола (38 мг, 43%). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 8,69 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 8,63 (с, 1Н), 8,37 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 7,75 (м, 1Н), 7,19- 7,28 (м, 2Н), 7,08 (д, J=8,6 Гц, 1Н), 4,99 (м, 1Н), 4,39 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 4,00-4,13 (м, 4Н), 3,82 (с, 3Н), 3,47 (ш с, 2Н), 1,77 (м, 2Н), 1,28-1,38 (м, 1Н), 1,14-1,22 (м, 1Н), 0,96-1,08 (м, 3Н). ЖХ-МС m/z=358 [МН]⁺.

Пример 32: 4-(5-(3,4-диметоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол



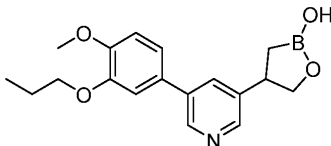
Смесь из 3-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-5-(3,4-диметоксифенил)пиридина (получение 1, 1,0 г, 1,95 ммоль) в AcOH (15 мл), ТГФ (5 мл) и воде (5 мл) перемешивали при приблизительно 55°C на протяжении приблизительно 6 ч. Смесь концентрировали и остаток чистили с использованием препаративной ВЕЖХ (преп. ВЕЖХ способ Е) с получением 4-(5-(3,4-диметоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола (98 мг, 17%). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 8,72 (д, J=2,8 Гц, 2Н), 8,43 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 7,95 (т, J=2,0 Гц, 1Н), 7,25-7,29 (м, 1Н), 7,06 (д, J=8,4 Гц, 2Н), 4,28 (т, J=4,28 Гц, 1Н), 3,84-3,88 (м, 4Н), 3,80 (с, 3Н), 3,46-3,54 (м, 1Н), 1,28-1,34 (м, 1Н), 1,12-1,18 (м, 1Н). ЖХ-МС m/z=300 [МН]⁺.

Пример 33: 4-(5-(3-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол



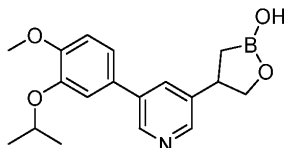
Смесь из 3-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-5-(3-этокси-4-метоксифенил)пиридина (получение 3, 3,80 г, 7,20 ммоль) в AcOH (60 мл) и воде (10 мл) перемешивали при приблизительно 50°C на протяжении приблизительно 1 ч. Смесь концентрировали и остаток чистили с использованием препаративной ВЕЖХ (преп. ВЕЖХ способ F) с получением 4-(5-(3-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола (810 мг, 34%). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 8,70 (д, J=2,3 Гц, 1Н), 8,68 (с, 1Н), 8,42 (д, J=1,6 Гц, 1Н), 7,92-7,94 (м, 1Н), 7,23-7,29 (м, 2Н), 7,06 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 4,28 (т, J=8,2 Гц, 1Н), 4,13 (кв, J=6,8 Гц, 2Н), 3,86 (т, J=9,0 Гц, 1Н), 3,80 (с, 3Н), 3,45-3,55 (м, 1Н), 1,28-1,39 (м, 4Н), 1,10-1,20 (м, 1Н). ЖХ-МС m/z=314 [МН]⁺.

Пример 34: 4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол



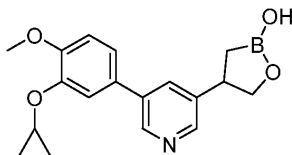
Смесь из 3-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридина (получение 5, 3,44 г, 6,35 ммоль) в АсОН (60 мл) и воде (10 мл) перемешивали при приблизительно 50°C на протяжении приблизительно 1 ч. Смесь концентрировали и остаток чистили с использованием препаративной ВЕЖХ (преп. ВЕЖХ способ г) с получением 4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола (1,04 г, 49%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,70 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,42 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,27 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,23-7,26 (м, 1H), 7,06 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 4,28 (т, $J=8,2$ Гц, 1H), 4,03 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,86 (т, $J=9,0$ Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,46-3,54 (м, 1H), 1,71-1,80 (м, 2H), 1,28-1,35 (м, 1H), 1,15 (дд, $J=10,5$, 16,4 Гц, 1H), 1,00 (т, $J=7,4$ Гц, 3H). ЖХ-МС $m/z=328$ $[\text{MH}]^+$.

Пример 35: 4-(5-(3-изопропокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол



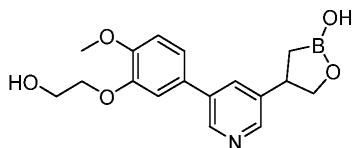
4-(5-(3-Изопропокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол (103 мг, 43%) получали способом аналогичным примеру 33, используя 3-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-5-(3-изопропокси-4-метоксифенил)пиридин (получение 9, 400 мг, 0,74 ммоль) и чистили с использованием препаративной ВЕЖХ (преп. ВЕЖХ способ Н). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,72 (с, 1H), 8,69 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,42 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,92 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,29 - 7,24 (м, 2H), 7,07 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,68-4,74 (м, 1H), 4,27 (т, $J=8,3$ Гц, 1H), 3,86 (т, $J=9,0$ Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,47-3,55 (м, 1H), 1,26-1,35 (м, 7H), 1,10-1,18 (м, 1H). ЖХ-МС $m/z=328$ $[\text{MH}]^+$.

Пример 36: 4-(5-(3-циклопропокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол



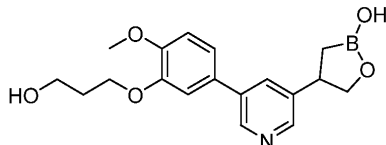
4-(5-(3-Циклопропокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол (45 мг, 10%) получали способом аналогичным примеру 33, используя 3-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-5-(3-циклопропокси-4-метоксифенил)пиридин (получение 10, 750 мг, 1,39 ммоль) и чистили с использованием препаративной ВЕЖХ (преп. ВЕЖХ способ I). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,69-8,72 (м, 2H), 8,44 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,91 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,53 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,28 (дд, $J=2,4$, 8,3 Гц, 1H), 7,07 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,25-4,31 (м, 1H), 3,97-4,01 (м, 1H), 3,86 (т, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,46-3,57 (м, 1H), 1,32 (дд, $J=8,1$, 16,4 Гц, 1H), 1,14 (дд, $J=10,3$, 16,1 Гц, 1H), 0,76-0,83 (м, 2H), 0,67-0,72 (м, 2H). ЖХ-МС $m/z=326$ $[\text{MH}]^+$.

Пример 37: 4-(5-(3-(2-гидроксиэтокси)-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол



4-(5-(3-(2-Гидроксиэтокси)-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол (1,5 г, 75%) получали способом аналогичным примеру 33, используя 3-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-5-(3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-4-метоксифенил)пиридин (получение 11, 4,0 г, 6,1 ммоль) и чистили с использованием препаративной ВЕЖХ (преп. ВЕЖХ способ J). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,70-8,72 (м, 2H), 8,42 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,94 (т, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,30 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,26 (дд, $J=2,1$, 8,4 Гц, 1H), 7,07 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,88 (т, $J=5,4$ Гц, 1H), 4,25-4,30 (м, 1H), 4,09 (т, $J=5,0$ Гц, 2H), 3,86 (т, $J=9,0$ Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,75 (кв, $J=5,2$ Гц, 2H), 3,46-3,53 (м, 1H), 1,28-1,34 (м, 1H), 1,15 (дд, $J=10,5$, 16,1 Гц, 1H). ЖХ-МС $m/z=330$ $[\text{MH}]^+$.

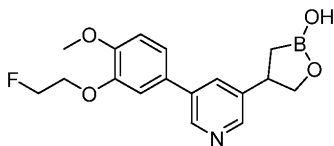
Пример 38: 4-(5-(3-(3-гидроксипропокси)-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол



4-(5-(3-(3-Гидроксипропокси)-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол (2,5 г, 41%) получали способом аналогичным примеру 33, используя 3-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-5-(3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-4-метоксифенил)пиридин (получение 12, 12 г, 18,0 ммоль) и чистили с использованием препаративной

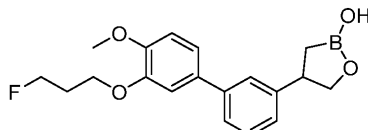
ВЕЖХ (преп. ВЕЖХ способ К). ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц): δ 8,68-8,72 (м, 2H), 8,43 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,94 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,29 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,23-7,27 (м, 1H), 7,06 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,55 (т, $J=5,1$ Гц, 1H), 4,27 (т, $J=8,3$ Гц, 1H), 4,14 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,86 (т, $J=9,0$ Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,58 (кв, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,44-3,55 (м, 1H), 1,86-1,92 (м, 2H), 1,27-1,35 (м, 1H), 1,11-1,19 (м, 1H). ЖХ-МС $m/z=344$ $[\text{MH}]^+$.

Пример 39: 4-(5-(3-(2-фторэтоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол



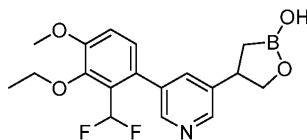
4-(5-(3-(2-Фторэтоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол (122 мг, 29%) получали способом аналогичным примеру 33, используя 3-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-5-(3-(2-фторэтоксифенил)пиридин (получение 13, 700 мг, 1,28 ммоль) и чистили с использованием препаративной ВЕЖХ (преп. ВЕЖХ способ L). ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц): δ 8,71-8,78 (м, 2H), 8,44 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,96 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,30-7,37 (м, 2H), 7,10 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,81-4,87 (м, 1H), 4,70-4,75 (м, 1H), 4,38-4,43 (м, 1H), 4,30-4,34 (м, 1H), 4,27 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 3,87 (т, $J=9,0$ Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,47-3,57 (м, 1H), 1,32 (дд, $J=8,3$, 16,3 Гц, 1H), 1,10-1,21 (м, 1H). ЖХ-МС $m/z=332$ $[\text{MH}]^+$.

Пример 40: 4-(3'-(3-фторпропокси)-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол



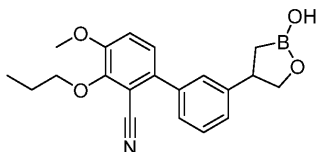
4-(3'-(3-Фторпропокси)-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол получали способом аналогичным примеру 33, используя трет-бутил(2-(3'-(3-фторпропокси)-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропокси)диметилсилан (получение 14). ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц): δ 7,50 (ш с, 1H), 7,46 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,35 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,18-7,25 (м, 3H), 7,04 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 4,69 (т, $J=5,9$ Гц, 1H), 4,57 (т, $J=5,9$ Гц, 1H), 4,26 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 4,02-4,18 (м, 3H), 3,80 (с, 3H), 3,42-3,51 (м, 1H), 2,07-2,19 (м, 2H), 1,22-1,32 (м, 1H), 1,05-1,12 (м, 1H). ЖХ-МС $m/z=345$ $[\text{MH}]^+$.

Пример 41: 4-(5-(2-(дифторметил)-3-этоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол



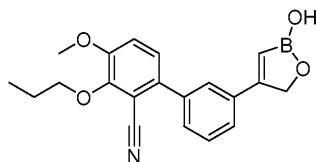
4-(5-(2-(Дифторметил)-3-этоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол получали (80 мг, 42%) способом, аналогичным примеру 33, используя 3-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-5-(2-(дифторметил)-3-этоксифенил)пиридин (получение 15, 300 мг, 0,519 ммоль) и чистили с использованием препаративной ВЕЖХ (преп. ВЕЖХ способ М). ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц): δ 8,69 (с, 1H), 8,48 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,34 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,31 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,80-7,14 (м, 2H), 4,27 (т, $J=8,3$ Гц, 1H), 4,08 (кв, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,80 (т, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,45-3,54 (м, 1H), 1,25-1,38 (м, 4H), 1,00-1,12 (м, 1H). ЖХ-МС $m/z=364$ $[\text{MH}]^+$.

Пример 42: 3'-(2-гидрокси-1,2-оксаборолан-4-ил)-4-метокси-3-пропокси-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил



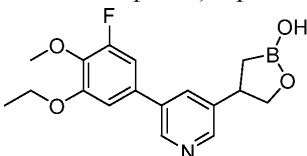
В раствор 3'-(2-гидрокси-2,5-дигидро-1,2-оксаборол-4-ил)-4-метокси-3-пропокси-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрила (пример 43, 500 мг, 1,43 ммоль) в EtOAc (15 мл) добавляли PtO_2 (16 мг, 72 мкмоль) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунтов/кв.дюйм) при приблизительно 0°C на протяжении приблизительно 2 ч. Смесь фильтровали и концентрировали. Остаток чистили с использованием препаративной ВЕЖХ (преп. ВЕЖХ способ N) с получением 3'-(2-гидрокси-1,2-оксаборолан-4-ил)-4-метокси-3-пропокси-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрила (284 мг, 55%). ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц): δ 7,45 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,41 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,34 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,26 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,26 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,12 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,81 (т, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,43-3,52 (м, 1H), 1,69-1,78 (м, 2H), 1,29 (кв, $J=8,0$ Гц, 1H), 1,07-1,11 (м, 1H), 1,01 (т, $J=7,6$ Гц, 3H). ЖХ-МС $m/z=352$ $[\text{MH}]^+$.

Пример 43: 3'-(2-гидрокси-2,5-дигидро-1,2-оксаборол-4-ил)-4-метокси-3-пропокси-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил



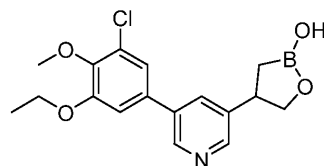
В смесь из метил 2-(2'-циано-4'-метокси-3'-пропокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)акрилата (получение 30, 13,6 г, 28,5 ммоль) в ТГФ (150 мл) и MeOH (5 мл) добавляли NaBH_4 (754 мг, 19,9 ммоль) медленно при приблизительно 0°C . Смесь перемешивали при приблизительно 20°C на протяжении приблизительно 1 ч. Добавляли воду (150 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (2×150 мл). Объединенные EtOAc экстракты промывали насыщенным солевым раствором (150 мл), сушили Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния) и элюировали петролевым эфиром/EtOAc (10:1), затем перекристаллизовывали с EtOH (30 мл) при приблизительно 0°C с получением 3'-(2-гидрокси-2,5-дигидро-1,2-оксаборол-4-ил)-4-метокси-3-пропокси-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрила (2,60 г, 26%). ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц): δ 8,71 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,64-7,65 (м, 1H), 7,53 (д, $J=4,4$ Гц, 2H), 7,48 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,27 (с, 1H), 4,95 (с, 2H), 4,13 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,91 (с, 3H), 1,69-1,77 (м, 2H), 1,02 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). ЖХ-МС $m/z=350$ $[\text{MH}]^+$.

Пример 44: 4-(5-(3-этокси-5-фтор-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол



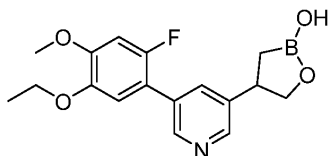
4-(5-(3-Этокси-5-фтор-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол (90 мг, 25%) получали способом аналогичным примеру 33, используя 3-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-5-(3-этокси-5-фтор-4-метоксифенил)пиридин (получение 16, 600 мг, 1,1 ммоль) и чистили с использованием препаративной ВЕЖХ (преп. ВЕЖХ способ О). ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц): δ 8,75 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,47 (д, $J=1,47$ Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,27 (дд, $J=2,0$, 11,7 Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 4,27 (т, $J=8,3$ Гц, 1H), 4,21 (кв, $J=6,9$ Гц, 2H), 3,82-3,90 (м, 3H), 3,45-3,56 (м, 2H), 1,39 (т, $J=6,9$ Гц, 3H), 1,26-1,34 (м, 1H), 1,12-1,20 (м, 1H). ЖХ-МС $m/z=332$ $[\text{MH}]^+$.

Пример 45: 4-(5-(3-хлор-5-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол



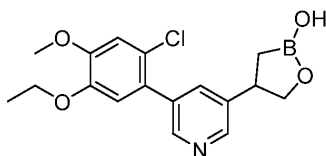
4-(5-(3-Хлор-5-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол (150 мг, 30%) получали способом аналогичным примеру 33, используя 3-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-5-(3-хлор-5-этокси-4-метоксифенил)пиридин (получение 17, 800 мг, 1,42 ммоль) и чистили с использованием препаративной ВЕЖХ (преп. ВЕЖХ способ Р). ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц): δ 8,75 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,48 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,02 (т, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,34 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 4,18-4,30 (м, 3H), 3,83-3,91 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,44-3,57 (м, 1H), 1,39 (т, $J=6,9$ Гц, 3H), 1,26-1,34 (м, 1H), 1,12-1,22 (м, 1H). ЖХ-МС $m/z=347$ $[\text{MH}]^+$.

Пример 46: 4-(5-(5-этокси-2-фтор-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол



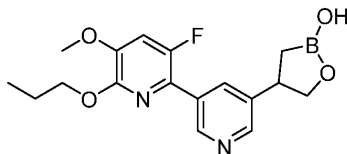
4-(5-(5-Этокси-2-фтор-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол (385 мг, 32%) получали способом аналогичным примеру 33, используя 3-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-5-(5-этокси-2-фтор-4-метоксифенил)пиридин (получение 18, 2,0 г, 3,67 ммоль) и чистили с использованием препаративной ВЕЖХ (преп. ВЕЖХ способ Q). ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц): δ 8,72 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,09 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,03 (д, $J=12,4$ Гц, 1H), 4,28 (т, $J=8,2$ Гц, 1H), 4,07 (кв, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,82-3,86 (м, 4H), 3,46-3,55 (м, 1H), 1,29-1,34 (м, 4H), 1,07-1,14 (м, 1H). ЖХ-МС $m/z=332$ $[\text{MH}]^+$.

Пример 47: 4-(5-(2-хлор-5-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол



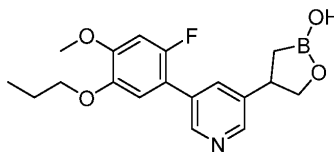
4-(5-(2-Хлор-5-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол (1,6 г, 65%) получали способом аналогичным примеру 33, используя 3-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-5-(2-хлор-5-этокси-4-метоксифенил)пиридин (получение 19, 4,1 г, 7,30 ммоль) и чистили с использованием препаративной ВЕЖХ (преп. ВЕЖХ способ R). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,71 (с, 1H), 8,48 (т, $J=2,0$ Гц, 2H), 7,76 (т, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,01 (с, 1H), 4,26-4,30 (м, 1H), 4,06 (кв, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,81-3,85 (м, 4H), 3,47-3,55 (м, 1H), 1,29-1,35 (м, 4H), 1,06-1,12 (м, 1H). ЖХ-МС $m/z=348$ $[\text{MH}]^+$.

Пример 48: 4-(3-фтор-5-метокси-6-пропокси-[2,3'-бипиридин]-5'-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол



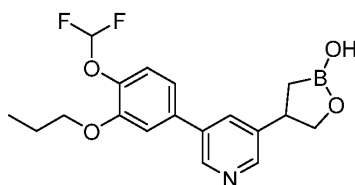
4-(3-Фтор-5-метокси-6-пропокси-[2,3'-бипиридин]-5'-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол (780 мг, 49%) получали способом аналогичным примеру 33, используя 5'-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-3-фтор-5-метокси-6-пропокси-2,3'-бипиридин (получение 22, 4,02 г, 7,14 ммоль) и чистили с использованием препаративной ВЕЖХ (преп. ВЕЖХ способ S). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,89 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,49 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,49 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 4,28-4,33 (м, 3H), 3,87 (с, 3H), 3,82 (т, $J=8,7$ Гц, 1H), 3,49-3,57 (м, 1H), 1,73-1,81 (м, 2H), 1,31-1,37 (м, 1H), 1,03-1,09 (м, 1H), 0,98 (т, $J=7,5$ Гц, 3H). ЖХ-МС $m/z=347$ $[\text{MH}]^+$.

Пример 49: 4-(5-(2-фтор-4-метокси-5-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол



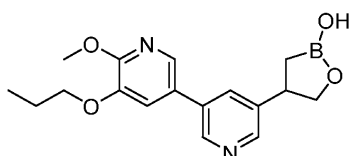
4-(5-(2-Фтор-4-метокси-5-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол (1,2 г, 49%) получали способом аналогичным примеру 33, используя 3-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-5-(2-фтор-4-метокси-5-пропоксифенил)пиридин (получение 20, 4,0 г, 7,1 ммоль) и чистили с использованием препаративной ВЕЖХ (преп. ВЕЖХ способ Т). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,89 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,49 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,47-7,53 (м, 1H), 4,27-4,36 (м, 3H), 3,87 (с, 3H), 3,82 (т, $J=8,7$ Гц, 1H), 3,50-3,56 (м, 1H), 1,75-1,80 (м, 2H), 1,34 (дд, $J=8,2$, 16,3 Гц, 1H), 1,01-1,12 (м, 1H), 0,98 (т, $J=7,3$ Гц, 3H). ЖХ-МС $m/z=347$ $[\text{MH}]^+$.

Пример 50: 4-(5-(4-(дифторметокси)-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол



4-(5-(4-(Дифторметокси)-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол (0,51 г, 31%) получали способом аналогичным примеру 33, используя 3-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-5-(4-(дифторметокси)-3-пропоксифенил)пиридин (получение 21, 2,6 г, 4,50 ммоль) и чистили с использованием препаративной ВЕЖХ (преп. ВЕЖХ способ U). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,74 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,49 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,00 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,28-7,31 (м, 2H), 7,09 (т, $J=74,5$ Гц, 1H), 4,28 (т, $J=8,3$ Гц, 1H), 4,12 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,87 (т, $J=9,1$ Гц, 1H), 3,47-3,56 (м, 1H), 1,73-1,82 (м, 2H), 1,29-1,35 (м, 1H), 1,12-1,19 (м, 1H), 1,01 (т, $J=7,5$ Гц, 3H). ЖХ-МС $m/z=382$ $[\text{MH}+\text{H}_2\text{O}]^+$.

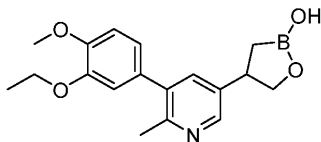
Пример 51: 4-(6'-метокси-5'-пропокси-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол



4-(6'-Метокси-5'-пропокси-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол получали (720 мг, 25%)

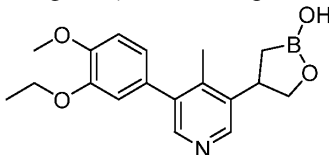
способом, аналогичным примеру 33, используя 5'-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-6-метокси-5-пропокси-3,3'-бипиридин (получение 23, 1,034 г, 1,9 ммоль) и чистили с использованием препаративной ВЕЖХ (преп. ВЕЖХ способ V). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,76 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,48 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,06 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,01 (т, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 4,26-4,31 (м, 1H), 4,08 (т, $J=6,6$ Гц, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,87 (т, $J=9,1$ Гц, 1H), 3,48-3,56 (м, 1H), 1,73-1,82 (м, 2H), 1,28-1,35 (м, 1H), 1,13-1,21 (м, 1H), 1,00 (т, $J=7,5$ Гц, 3H). ЖХ-МС $m/z=329$ $[\text{MH}]^+$.

Пример 52: 4-(5-(3-этокси-4-метоксифенил)-6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол



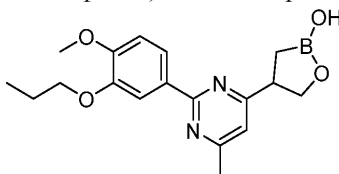
4-(5-(3-Этокси-4-метоксифенил)-6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол (182 мг, 43%) получали способом аналогичным примеру 33, используя 5-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-3-(3-этокси-4-метоксифенил)-2-метилпиридин (получение 24, 700 мг, 1,29 ммоль) и чистили с использованием препаративной ВЕЖХ (преп. ВЕЖХ способ W). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,67 (с, 1H), 8,33 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,03 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,94 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,88 (дд, $J=2,0$, 7,8 Гц, 1H), 4,24 (т, $J=8,1$ Гц, 1H), 4,04 (кв, $J=6,9$ Гц, 2H), 3,76-3,83 (м, 4H), 3,39-3,50 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 1,24-1,36 (м, 4H), 1,01-1,10 (м, 1H). ЖХ-МС $m/z=328$ $[\text{MH}]^+$.

Пример 53: 4-(5-(3-этокси-4-метоксифенил)-4-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол



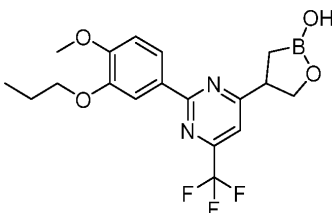
4-(5-(3-Этокси-4-метоксифенил)-4-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол (0,06 г, 33%) получали способом аналогичным примеру 33, используя 3-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-5-(3-этокси-4-метоксифенил)-4-метилпиридин (получение 35, 0,28 г, 0,51 ммоль) и чистили с использованием препаративной ВЕЖХ (преп. ВЕЖХ способ X). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,71 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,04 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,90 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 6,82-6,85 (м, 1H), 4,24-4,28 (м, 1H), 4,03 (кв, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,90-3,95 (м, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,63-3,71 (м, 1H), 2,22 (с, 3H), 1,30-1,36 (м, 4H), 1,04-1,10 (м, 1H). ЖХ-МС $m/z=328$ $[\text{MH}]^+$.

Пример 54: 4-(2-(4-метокси-3-пропоксифенил)-6-метилпиримидин-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол



4-(2-(4-Метокси-3-пропоксифенил)-6-метилпиримидин-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол (314 мг, 95%) получали способом аналогичным примеру 33, используя этил 2-(6-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-2-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиримидин-4-ил)ацетат (получение 28, 500 мг, 0,96 ммоль) и чистили с использованием препаративной ВЕЖХ (преп. ВЕЖХ способ Y). ^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 8,03 (дд, $J=2,0$, 8,6 Гц, 1H), 8,00 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 7,05 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 4,17 (ш с, 1H), 4,07 (т, $J=6,5$ Гц, 2H), 4,00 (ш с, 1H), 3,91 (с, 2H), 3,41 (ш с, 1H), 2,52 (с, 2H), 1,84-1,89 (м, 2H), 1,29-1,38 (м, 1H), 1,21-1,29 (м, 1H), 1,09 (т, $J=7,3$ Гц, 3H). ЖХ-МС $m/z=343$ $[\text{MH}]^+$.

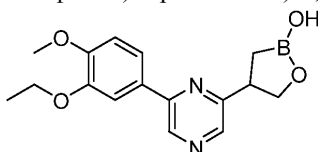
Пример 55: 4-(2-(4-метокси-3-пропоксифенил)-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол



4-(2-(4-Метокси-3-пропоксифенил)-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол (582 мг, 36%) получали способом аналогичным примеру 33, используя 4-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-2-(4-метокси-3-пропоксифенил)-6-(три-

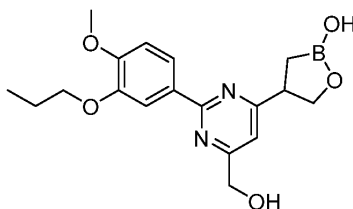
фторметил)пиримидин (получение 25, 2,5 г, 4,09 ммоль) и чистили с использованием препаративной ВЕЖХ (преп. ВЕЖХ способ Z). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,72 (с, 1H), 8,03 (дд, $J=2,0$, 8,6 Гц, 1H), 7,95 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,13 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,32 (дд, $J=7,4$, 9,0 Гц, 1H), 3,98-4,09 (м, 3H), 3,86 (с, 3H), 3,73-3,82 (м, 1H), 1,73-1,84 (м, 1H), 1,31-1,41 (м, 1H), 1,18-1,26 (м, 2H), 1,01 (т, $J=7,4$ Гц, 3H). ЖХ-МС $m/z=397$ $[\text{MH}]^+$.

Пример 56: 4-(6-(3-этокси-4-метоксифенил)пиазин-2-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол



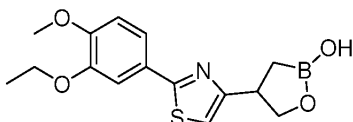
4-(6-(3-Этокси-4-метоксифенил)пиазин-2-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол (30 мг, 7%) получали способом аналогичным примеру 33, используя 2-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-6-(3-этокси-4-метоксифенил)пиазин (получение 26, 720 мг, 1,36 ммоль) и чистили с использованием препаративной ВЕЖХ (преп. ВЕЖХ способ АА). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 9,06 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,37-8,50 (м, 1H), 7,65-7,79 (м, 2H), 7,08 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,30 (т, $J=8,2$ Гц, 1H), 4,12 (кв, $J=6,9$ Гц, 2H), 3,98 (дд, $J=6,5$, 8,9 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,66-3,70 (м, 1H), 1,37 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,27-1,34 (м, 1H), 1,14-1,22 (м, 1H). ЖХ-МС $m/z=315$ $[\text{MH}]^+$.

Пример 57: 4-(6-(гидроксиметил)-2-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиримидин-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол



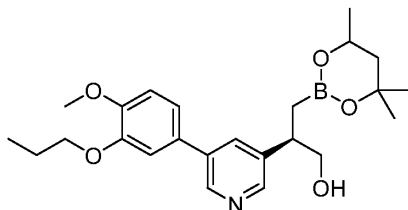
4-(6-(Гидроксиметил)-2-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиримидин-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол (0,2 г, 38,4%) получали способом аналогичным примеру 33, используя 4-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-6-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиримидин (получение 29, 1,0 г, 1,5 ммоль) и чистили с использованием препаративной ВЕЖХ (преп. ВЕЖХ способ ВА). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,71 (с, 1H), 8,00 (дд, $J=2,0$, 8,0 Гц, 1H), 7,96 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,27-7,31 (м, 1H), 7,06 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,60-5,66 (м, 1H), 4,59 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 4,31 (дд, $J=7,0$, 9,0 Гц, 1H), 3,96-4,04 (м, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,57-3,65 (м, 1H), 1,75-1,82 (м, 2H), 1,25-1,35 (м, 1H), 1,12-1,21 (м, 1H), 0,96-1,07 (м, 3H). ЖХ-МС $m/z=359$ $[\text{MH}]^+$.

Пример 58: 4-(2-(3-этокси-4-метоксифенил)тиазол-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол



4-(2-(3-Этокси-4-метоксифенил)тиазол-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол (0,31 г, 37%) получали способом аналогичным примеру 33, используя 4-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-2-ил)-2-(3-этокси-4-метоксифенил)тиазол (получение 36, 1,42 г, 2,66 ммоль) и чистили с использованием препаративной ВЕЖХ (преп. ВЕЖХ способ СА). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,66 (ш с, 1H), 7,42-7,46 (м, 2H), 7,30 (с, 1H), 7,05 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 4,24-4,28 (м, 1H), 4,09 (кв, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,90-3,95 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,55-3,63 (м, 1H), 1,36 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,25-1,31 (м, 1H), 1,11-1,18 (м, 1H). ЖХ-МС $m/z=320$ $[\text{MH}]^+$.

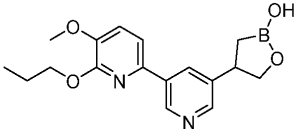
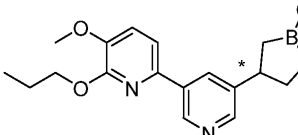
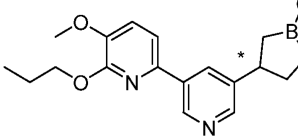
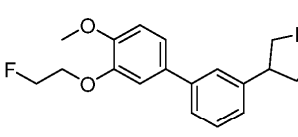
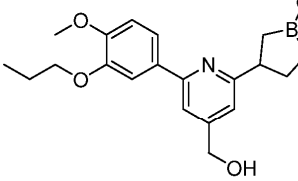
Пример 59: (2R)-2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-3-(4,4,6-триметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)пропан-1-ол

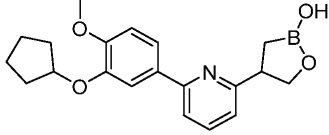
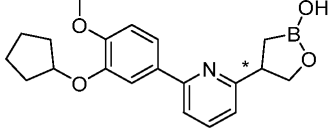
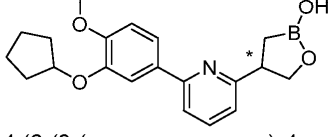
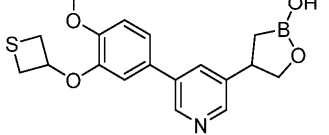
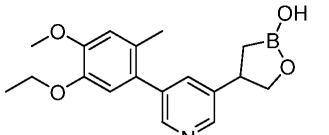
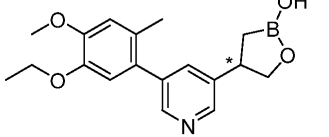


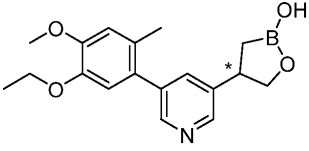
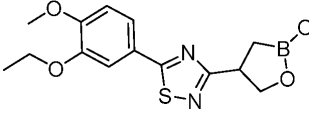
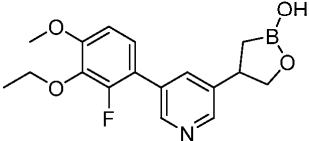
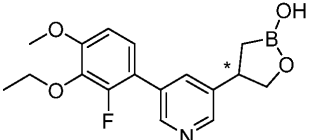
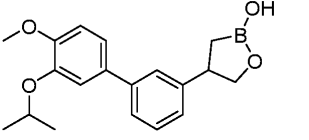
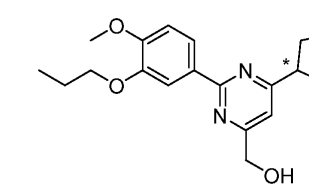
В гексиленгликоль (1,0 г, 8,46 ммоль) добавляли (R)-4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол (пример 4, 0,051 г, 0,16 ммоль) при приблизительно 20°C. Смесь перемешивали, пока она не становилась гомогенной с получением (2R)-2-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-3-(4,4,6-триметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)пропан-1-ола (5 мас.% раствор в гексиленгликоле) в качестве смеси диастереомеров (соотношение 1:1). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,64 (д, $J=2,2$ Гц, 1H),

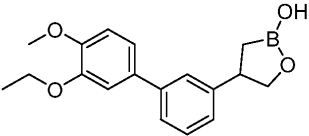
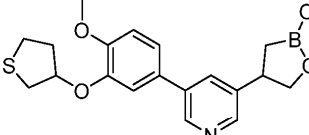
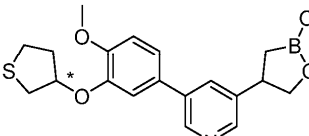
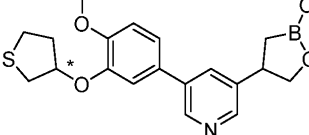
8,32 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,77 (т, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,17-7,25 (м, 1H), 7,06 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 4,61 (м, 1H), 4,02 (т, $J=6,6$ Гц, 2H), 3,97-4,07 (м, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,46-3,58 (м, 2H), 2,84-2,98 (м, 1H), 1,69-1,83 (м, 3H), 1,14 (м, 1H), 1,02-1,09 (м, 10H), 1,00 (т, $J=7,4$ Гц, 3H), 0,83 (дд, $J=9,0, 15,0$ Гц, 1H). ЖХ-МС $m/z=428$ $[\text{MH}]^+$.

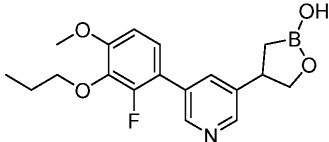
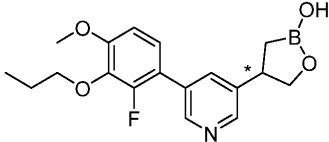
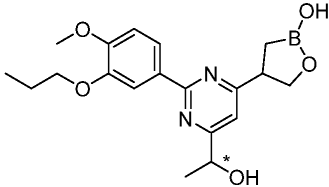
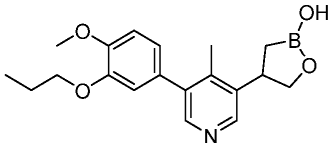
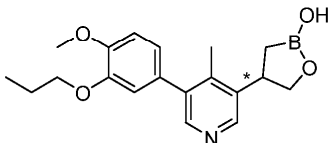
Следующие соединения, примеры 60-223, получали подобным образом, используя способы описанные выше. Примеры, содержащие звездочку (*), обозначают единичный энантиомер, полученный способом хиральной очистки. Для данных примеров, охарактеризованных временем удержания ВЕЖХ (RT), описаны аналитические способы ВЕЖХ.

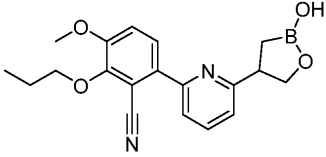
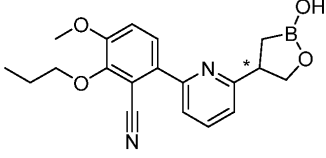
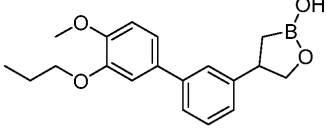
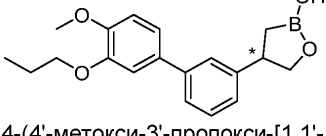
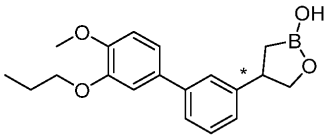
Пример №	Структура и Название	Аналитические данные
60		^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 9,04 (д,
	 4-(5-метокси-6-пропокси-[2,3'-бипиридин]-5'-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	$J = 2,0$ Гц, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,45 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,22 (т, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,37 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 4,36 (т, $J = 6,6$ Гц, 2H), 4,26-4,32 (м, 1H), 3,80-3,88 (м, 4H), 3,45-3,58 (м, 1H), 1,75-1,84 (м, 2H), 1,33 (дд, $J = 8,3, 16,1$ Гц, 1H), 1,06- 1,17 (м, 1H), 1,00 (т, $J = 7,3$ Гц, 3H). ЖХ-МС $m/z = 329$ $[\text{MH}]^+$.
61	 4-(5-метокси-6-пропокси-[2,3'-бипиридин]-5'-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 1	^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 9,04 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,45 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,22 (т, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,37 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 4,36 (т, $J = 6,6$ Гц, 2H), 4,26-4,32 (м, 1H), 3,80-3,88 (м, 4H), 3,45-3,58 (м, 1H), 1,75-1,84 (м, 2H), 1,33 (дд, $J = 8,3, 16,1$ Гц, 1H), 1,06- 1,17 (м, 1H), 1,00 (т, $J = 7,3$ Гц, 3H). ЖХ-МС $m/z = 329$ $[\text{MH}]^+$. RT [Аналитический SFC Способ I] = 4,57 мин.
62	 4-(5-метокси-6-пропокси-[2,3'-бипиридин]-5'-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 2	^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 9,04 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,45 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,22 (т, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,37 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 4,36 (т, $J = 6,6$ Гц, 2H), 4,26-4,32 (м, 1H), 3,80-3,88 (м, 4H), 3,45-3,58 (м, 1H), 1,75-1,84 (м, 2H), 1,33 (дд, $J = 8,3, 16,1$ Гц, 1H), 1,06- 1,17 (м, 1H), 1,00 (т, $J = 7,3$ Гц, 3H). ЖХ-МС $m/z = 329$ $[\text{MH}]^+$. RT [Аналитический SFC Способ I] = 4,98 мин.
63	 4-(3'-(2-фторэтокс)-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400МГц): δ 7,51 (ш с, 1H), 7,46 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,35 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,18-7,23 (м, 3H), 7,06 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 4,81-4,83 (м, 1H), 4,69-4,71 (м, 1H), 4,36-4,38 (м, 1H), 4,24-4,30 (м, 2H), 3,79-3,83 (м, 4H), 3,42-3,51 (м, 1H), 1,26-1,32 (м, 1H), 1,05-1,12 (м, 1H). ЖХ-МС $m/z = 331$ $[\text{MH}]^+$.
64	 4-(4-(гидроксиметил)-6-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-2-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400МГц): δ 8,59 (ш с, 1H), 7,69 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,57-7,66 (м, 2H), 7,11 (с, 1H), 7,00-7,06 (м, 1H), 5,41 (ш с, 1H), 4,56 (с, 2H), 4,28 (дд, $J = 7,3, 8,78$ Гц, 1H), 3,94-4,03 (м, 3H), 3,80 (с, 3H), 3,52-3,62 (м, 1H), 1,70-1,82 (м, 2H), 1,13-1,30 (м, 2H), 1,00 (т, $J = 7,5$ Гц, 3H). ЖХ-МС $m/z = 376$ $[\text{MH}+\text{H}_2\text{O}]^+$.
65		^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400МГц): δ 8,59 (с, 1H), 7,70-7,75 (м, 3H), 7,62 (дд, $J = 2,0, 8,3$ Гц, 1H), 7,10-7,20 (м, 1H), 7,03 (д, J

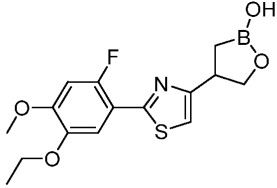
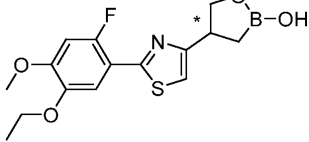
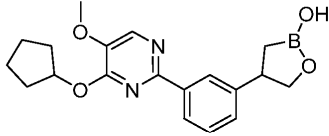
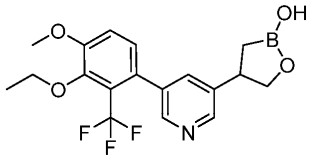
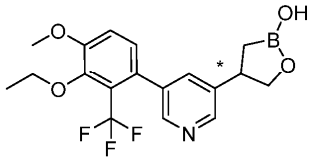
	 4-(6-(3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил)пиридин-2-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	= 8,6 Гц, 1H), 4,90 (т, $J = 5,9$ Гц, 1H), 4,29 (т, $J = 8,2$ Гц, 1H), 3,99 (дд, $J = 7,0$, 8,9 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,56-3,63 (м, 1H), 1,87-2,04 (м, 2H), 1,68-1,81 (м, 4H), 1,59 (ш с, 2H), 1,16-1,30 (м, 2H). ЖХ-МС $m/z = 372$ $[MH+H_2O]^+$.
66	 4-(6-(3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил)пиридин-2-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 1	ЖХ-МС $m/z = 354$ $[MH]^+$. RT [Аналитический SFC Способ V] = 3,60 мин.
67	 4-(6-(3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил)пиридин-2-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 2	ЖХ-МС $m/z = 354$ $[M+H]^+$. RT [Аналитический SFC Способ V] = 3,93 мин.
68	 4-(5-(4-метокси-3-(тиэтан-3-илокси)фенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	1H ЯМР (ДМСО-d_6, 400МГц): δ 8,72 (с, 1H), 8,70 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,42 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,92 (т, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,31 (дд, $J = 2,3$, 8,3 Гц, 1H), 7,22 (д, $J = 2,5$ Гц, 1H), 7,09 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 5,44-5,53 (м, 1H), 4,27 (т, $J = 8,3$ Гц, 1H), 3,86 (т, $J = 9,0$ Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,47 (дд, $J = 3,8$, 7,8 Гц, 5H), 1,31 (дд, $J = 8,3$, 16,3 Гц, 1H), 1,11 1,19 (м, 1H). ЖХ-МС $m/z = 358$ $[MH]^+$.
69	 4-(5-(5-этокси-4-метокси-2-метилфенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	1H ЯМР (MeOD-d_3, 400 МГц): δ 8,40 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,31 (д, $J = 2,5$ Гц, 1H), 7,69 (т, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,80 (с, 1H), 4,06 (кв, $J = 6,9$ Гц, 2H), 3,83-3,90 (м, 4H), 3,33-3,40 (м, 1H), 2,21 (с, 3H), 1,39 (т, $J = 6,9$ Гц, 3H), 1,16-1,33 (м, 2H) ЖХ-МС $m/z = 328$ $[MH]^+$.
70	 4-(5-(5-этокси-4-метокси-2-метилфенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 1	1H ЯМР (ДМСО-d_6, 400МГц): δ 8,69 (ш с, 1H), 8,31-8,49 (м, 2H), 7,66 (ш с, 1H), 6,91 (ш с, 1H), 6,81 (ш с, 1H), 4,27 (ш с, 1H), 4,01 (д, $J = 5,9$ Гц, 2H), 3,73-3,90 (м, 4H), 3,49 (ш с, 1H), 2,18 (ш с, 3H), 1,30 (ш с, 3H), 0,99-1,16 (м, 2H). ЖХ-МС $m/z = 346$ $[MH+H_2O]^+$. RT [Аналитический SFC Способ L] = 2,67 мин.

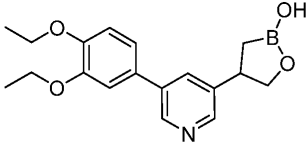
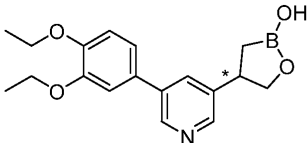
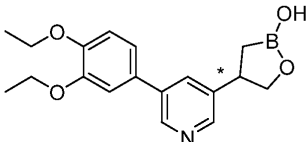
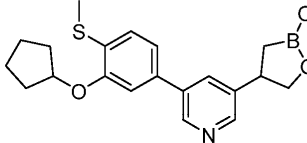
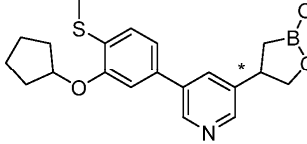
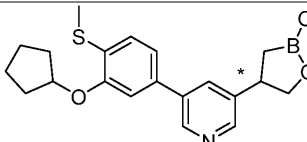
71	 4-(5-(5-этоксифенил)-2-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 2	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,69 (ш с, 1H), 8,31-8,49 (м, 2H), 7,66 (ш с, 1H), 6,91 (ш с, 1H), 6,81 (ш с, 1H), 4,27 (ш с, 1H), 4,01 (д, <i>J</i> = 5,9 Гц, 2H), 3,73-3,90 (м, 4H), 3,49 (ш с, 1H), 2,18 (ш с, 3H), 1,30 (ш с, 3H), 0,99-1,16 (м, 2H). ЖХ-МС <i>m/z</i> = 327 [МН] ⁺ . RT [Аналитический SFC Способ L] = 2,91 мин.
72	 4-(5-(3-этоксифенил)-1,2,4-тиадиазол-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 7,58 (дд, <i>J</i> = 1,8, 8,4 Гц, 1H), 7,46 (д, <i>J</i> = 1,71 Гц, 1H), 7,12 (д, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 4,27-4,37 (м, 1H), 4,07-4,16 (м, 3H), 3,85 (с, 3H), 3,76-3,83 (м, 1H), 1,23-1,43 (м, 5H). ЖХ-МС <i>m/z</i> = 321,1 [МН] ⁺ .
73	 4-(5-(3-этоксифенил)-2-фтор-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,70 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,48 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,81 (д, <i>J</i> = 1,5 Гц, 1H), 7,26 (т, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,01 (дд, <i>J</i> = 1,0, 8,8 Гц, 1H), 4,28 (т, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 4,06 (кв, <i>J</i> = 7,3 Гц, 2H), 3,80-3,90 (м, 4H), 3,44-3,58 (м, 1H), 1,24-1,39 (м, 4H), 0,99-1,16 (м, 1H). ЖХ-МС <i>m/z</i> = 332 [МН] ⁺ .
74	 4-(5-(3-этоксифенил)-2-фтор-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 2	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,70 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,48 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,81 (д, <i>J</i> = 1,5 Гц, 1H), 7,26 (т, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,01 (дд, <i>J</i> = 1,0, 8,8 Гц, 1H), 4,28 (т, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 4,06 (кв, <i>J</i> = 7,3 Гц, 2H), 3,80-3,90 (м, 4H), 3,44-3,58 (м, 1H), 1,24-1,39 (м, 4H), 0,99-1,16 (м, 1H). ЖХ-МС <i>m/z</i> = 332 [МН] ⁺ . RT [Аналитический SFC Способ GA] = 6,58 мин.
75	 4-(3'-изопропокси-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 7,48 (с, 1H), 7,43 (д, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,34 (т, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,14-7,24 (м, 3H), 7,00-7,06 (м, 1H), 4,61-4,71 (м, 1H), 4,22-4,29 (м, 1H), 3,77-3,85 (м, 3H), 3,37-3,53 (м, 1H), 1,22-1,31 (м, 7H), 0,99-1,12 (м, 3H). ЖХ-МС <i>m/z</i> = 327 [МН] ⁺ .
76	 (-) 4-(6-(гидроксиметил)-2-(4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,71 (с, 1H), 8,00 (дд, <i>J</i> = 2,0, 8,0 Гц, 1H), 7,96 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,27-7,31 (м, 1H), 7,06 (д, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 5,60-5,66 (м, 1H), 4,59 (д, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 4,31 (дд, <i>J</i> = 7,0, 9,0 Гц, 1H), 3,96-4,04 (м, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,57-3,65 (м, 1H), 1,75-1,82 (м, 2H), 1,25-1,35 (м, 1H), 1,12-1,21 (м, 1H), 0,96-1,07 (м, 3H). ЖХ-МС <i>m/z</i> = 359 [МН] ⁺ . [α] _D ²⁰ –

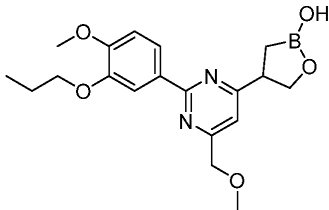
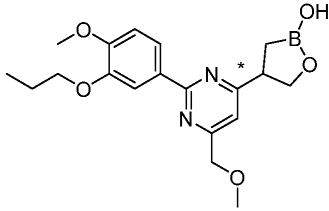
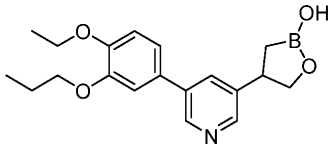
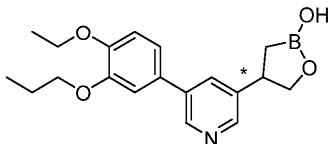
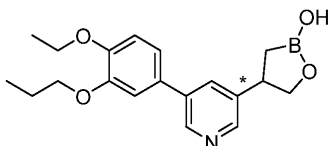
	3-пропоксифенил)пиримидин-4-ил)- 1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 1	10,0 (с = 0,1, EtOH).
77	 4-(3'-этоксифенил)-1,2-оксаборолан-2-ол	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,65 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,45 (д, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,34 (т, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H), 7,21 (д, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,16 (д, <i>J</i> = 1,71 Гц, 1H), 7,02 (д, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1H), 4,26 (т, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 4,10 (кв, <i>J</i> = 6,9 Гц, 2H), 3,77-3,84 (м, 4H), 3,42-3,49 (м, 1H), 1,35 (т, <i>J</i> = 7,0 Гц, 3H), 1,28 (дд, <i>J</i> = 8,2, 16,3 Гц, 1H), 1,08 (дд, <i>J</i> = 10,0, 16,4 Гц, 1H). ЖХ-МС <i>m/z</i> = 313 [МН] ⁺ .
78	 4-(5-(4-метокси-3-((тетрагидротиофен-3-ил)окси)фенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,73 (с, 1H), 8,70 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 8,43 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,93 (т, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,36 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,30-7,34 (м, 1H), 7,10 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 5,30 (ш с, 1H), 4,27 (т, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 3,86 (т, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,46-3,55 (м, 1H), 3,13 (дд, <i>J</i> = 4,8, 11,8 Гц, 1H), 2,85-3,00 (м, 3H), 2,27-2,34 (м, 1H), 1,90-2,00 (м, 1H), 1,31 (дд, <i>J</i> = 8,3, 16,3 Гц, 1H), 1,14 (дд, <i>J</i> = 10,3, 16,3 Гц, 1H). ЖХ-МС <i>m/z</i> = 372 [МН] ⁺ .
79	 4-(5-(4-метокси-3-((тетрагидротиофен-3-ил)окси)фенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, диастереомер 1	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,73 (с, 1H), 8,70 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 8,43 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,93 (т, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,36 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,30-7,34 (м, 1H), 7,10 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 5,30 (ш с, 1H), 4,27 (т, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 3,86 (т, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,46-3,55 (м, 1H), 3,13 (дд, <i>J</i> = 4,8, 11,8 Гц, 1H), 2,85-3,00 (м, 3H), 2,27-2,34 (м, 1H), 1,90-2,00 (м, 1H), 1,31 (дд, <i>J</i> = 8,3, 16,3 Гц, 1H), 1,14 (дд, <i>J</i> = 10,3, 16,3 Гц, 1H). ЖХ-МС <i>m/z</i> = 372,3 [МН] ⁺ . RT [Аналитический SFC Способ ЕА] = 3,30 мин.
80	 4-(5-(4-метокси-3-((тетрагидротиофен-3-ил)окси)фенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, диастереомер 2	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,73 (с, 1H), 8,70 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 8,43 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,93 (т, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,36 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,30-7,34 (м, 1H), 7,10 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 5,30 (ш с, 1H), 4,27 (т, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 3,86 (т, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,46-3,55 (м, 1H), 3,13 (дд, <i>J</i> = 4,8, 11,8 Гц, 1H), 2,85-3,00 (м, 3H), 2,27-2,34 (м, 1H), 1,90-2,00 (м, 1H), 1,31 (дд, <i>J</i> = 8,3, 16,3 Гц, 1H), 1,14 (дд, <i>J</i> = 10,3, 16,3 Гц, 1H). ЖХ-МС <i>m/z</i> = 372,1 [МН] ⁺ . RT [Аналитический SFC Способ ЕА] = 4,18 мин.
		¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,71 (с, 1H), 8,54 (т, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 8,48 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,82 (д, <i>J</i> = 1,5 Гц, 1H), 7,26 (т, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 7,01 (дд, <i>J</i> = 1,5, 8,8 Гц, 1H), 4,24-4,32 (м, 1H), 3,97 (т, <i>J</i> =

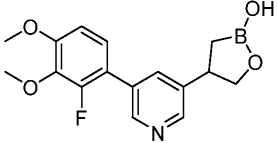
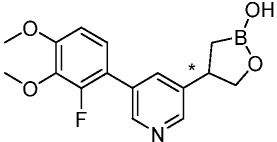
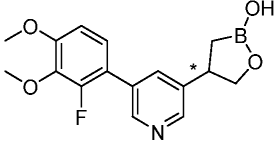
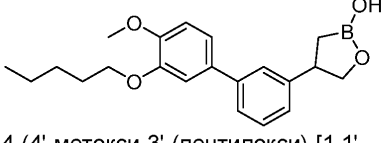
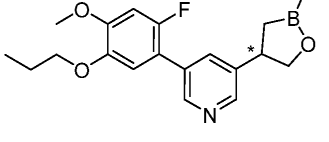
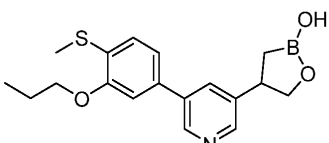
81	 4-(5-(2-фтор-4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	6,6 Гц, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,80-3,86 (м, 1H), 3,44-3,57 (м, 1H), 1,63-1,72 (м, 2H), 1,31 (дд, $J = 8,2, 16,3$ Гц, 1H), 1,10 (дд, $J = 10,3, 16,1$ Гц, 1H), 0,98 (т, $J = 7,3$ Гц, 3H). ЖХ-МС $m/z = 346$ [МН] ⁺ .
82	 4-(5-(2-фтор-4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 2	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,71 (с, 1H), 8,54 (т, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,48 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,82 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,26 (т, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,01 (дд, $J = 1,5, 8,8$ Гц, 1H), 4,24-4,32 (м, 1H), 3,97 (т, $J = 6,6$ Гц, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,80-3,86 (м, 1H), 3,44-3,57 (м, 1H), 1,63-1,72 (м, 2H), 1,31 (дд, $J = 8,2, 16,3$ Гц, 1H), 1,10 (дд, $J = 10,3, 16,1$ Гц, 1H), 0,98 (т, $J = 7,3$ Гц, 3H). ЖХ-МС $m/z = 372$ [МН] ⁺ . RT [Аналитический SFC Способ E] = 4,76 мин.
83	 4-(6-(1-гидроксиэтил)-2-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиримидин-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, диастереомер 1	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,68 (с, 1H), 8,00 (дд, $J = 2,0, 8,3$ Гц, 1H), 7,97 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,07 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 5,57 (д, $J = 4,9$ Гц, 1H), 4,65-4,75 (м, 1H), 4,30 (дд, $J = 7,3, 9,3$ Гц, 1H), 3,96-4,03 (м, 3H), 3,83 (с, 3H), 3,61 (с, 1H), 1,71-1,83 (м, 2H), 1,43 (д, $J = 6,4$ Гц, 3H), 1,27 (дд, $J = 1,5, 8,3$ Гц, 1H), 1,11-1,20 (м, 1H), 1,01 (т, $J = 7,6$ Гц, 3H). ЖХ-МС $m/z = 391$ [МН+H ₂ O] ⁺ . RT [Аналитический SFC Способ E] = 4,07 мин.
84	 4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)-4-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,71 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,04 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,90 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,84 (дд, $J = 2,0, 8,3$ Гц, 1H), 4,26 (дд, $J = 7,3, 8,8$ Гц, 1H), 3,89-3,97 (м, 3H), 3,80 (с, 3H), 3,67 (т, $J = 8,1$ Гц, 1H), 2,21 (с, 3H), 1,68-1,77 (м, 2H), 1,33 (дд, $J = 8,3, 16,1$ Гц, 1H), 1,08 (дд, $J = 8,6, 16,4$ Гц, 1H), 0,97 (т, $J = 7,3$ Гц, 3H). ЖХ-МС $m/z = 342$ [МН] ⁺ .
85	 (+) 4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)-4-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 1	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,71 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,04 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,90 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,84 (дд, $J = 2,0, 8,3$ Гц, 1H), 4,26 (дд, $J = 7,3, 8,8$ Гц, 1H), 3,89-3,97 (м, 3H), 3,80 (с, 3H), 3,67 (т, $J = 8,1$ Гц, 1H), 2,21 (с, 3H), 1,68-1,77 (м, 2H), 1,33 (дд, $J = 8,3, 16,1$ Гц, 1H), 1,08 (дд, $J = 8,6, 16,4$ Гц, 1H), 0,97 (т, $J = 7,3$ Гц, 3H). ЖХ-МС $m/z = 342$ [МН] ⁺ . $[\alpha]^{20}_D +14,7$ (с = 0,1, EtOH).

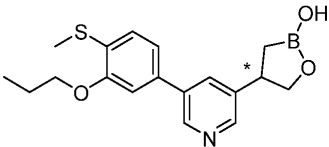
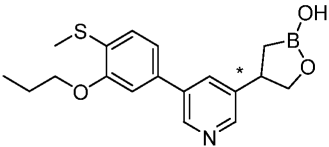
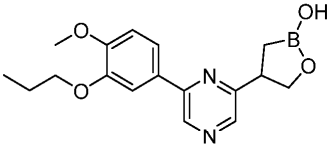
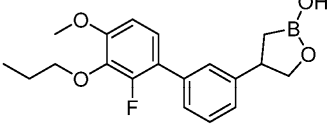
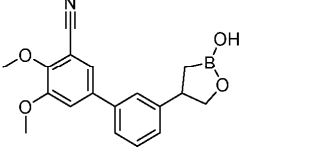
86	 6-(6-(2-гидрокси-1,2-оксаборолан-4-ил)пиридин-2-ил)-3-метокси-2-пропоксибензонитрил	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,58 (с, 1H), 7,85 (т, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H), 7,60 (д, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 7,56 - 7,52 (м, 1H), 7,44-7,49 (м, 1H), 7,32 (д, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 4,24-4,31 (м, 1H), 4,06-4,14 (м, 3H), 3,91 (с, 3H), 3,60-3,68 (м, 1H), 1,70-1,79 (м, 2H), 1,20-1,37 (м, 2H), 1,02 (т, <i>J</i> = 7,5 Гц, 3H). ЖХ-МС <i>m/z</i> = 353 [МН] ⁺ .
87	 6-(6-(2-гидрокси-1,2-оксаборолан-4-ил)пиридин-2-ил)-3-метокси-2-пропоксибензонитрил, энантиомер 2	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,58 (с, 1H), 7,85 (т, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H), 7,60 (д, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 7,56 - 7,52 (м, 1H), 7,44-7,49 (м, 1H), 7,32 (д, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 4,24-4,31 (м, 1H), 4,06-4,14 (м, 3H), 3,91 (с, 3H), 3,60-3,68 (м, 1H), 1,70-1,79 (м, 2H), 1,20-1,37 (м, 2H), 1,02 (т, <i>J</i> = 7,5 Гц, 3H). ЖХ-МС <i>m/z</i> = 353,3 [МН] ⁺ . RT [Аналитический SFC Способ М] = 5,79 мин.
88	 4-(4'-метокси-3'-пропокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ 8,66 (с, 1H), 7,44-7,49 (м, 2H), 7,35 (м, 1H), 7,16-7,22 (м, 3H), 7,02 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 4,26 (т, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 4,01 (т, <i>J</i> = 6,8 Гц, 2H), 3,79-3,83 (м, 4H), 3,34-3,51 (м, 1H), 1,73-1,79 (м, 2H), 1,25-1,29 (м, 1H), 1,07-1,11 (м, 1H), 0,99 (т, <i>J</i> = 7,6 Гц, 3H). ЖХ-МС <i>m/z</i> = 327 [МН] ⁺ .
89	 4-(4'-метокси-3'-пропокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 1	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ 8,66 (с, 1H), 7,44-7,49 (м, 2H), 7,35 (м, 1H), 7,16-7,22 (м, 3H), 7,02 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 4,26 (т, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 4,01 (т, <i>J</i> = 6,8 Гц, 2H), 3,79-3,83 (м, 4H), 3,34-3,51 (м, 1H), 1,73-1,79 (м, 2H), 1,25-1,29 (м, 1H), 1,07-1,11 (м, 1H), 0,99 (т, <i>J</i> = 7,6 Гц, 3H). ЖХ-МС <i>m/z</i> = 327 [МН] ⁺ . RT [Аналитический SFC Способ N] = 3,76 мин.
90	 4-(4'-метокси-3'-пропокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 2	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ 8,66 (с, 1H), 7,44-7,49 (м, 2H), 7,35 (м, 1H), 7,16-7,22 (м, 3H), 7,02 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 4,26 (т, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 4,01 (т, <i>J</i> = 6,8 Гц, 2H), 3,79-3,83 (м, 4H), 3,34-3,51 (м, 1H), 1,73-1,79 (м, 2H), 1,25-1,29 (м, 1H), 1,07-1,11 (м, 1H), 0,99 (т, <i>J</i> = 7,6 Гц, 3H). ЖХ-МС <i>m/z</i> = 327 [МН] ⁺ . RT [Аналитический SFC Способ N] = 3,97 мин.
91		¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,66 (с, 1H), 7,62 (д, <i>J</i> = 7,0 Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,05-7,10 (м, 1H), 4,26 (дд, <i>J</i> = 7,5, 8,5 Гц, 1H), 4,05 (кв, <i>J</i> = 6,9 Гц, 2H), 3,93 (дд, <i>J</i> = 7,5, 9,0 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,57-3,66 (м, 1H), 1,34 (т, <i>J</i> = 7,0

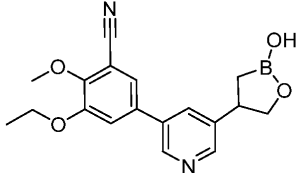
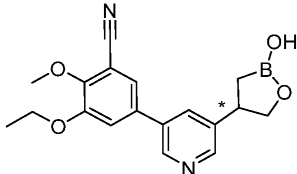
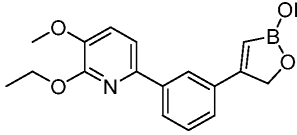
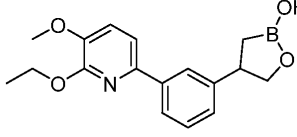
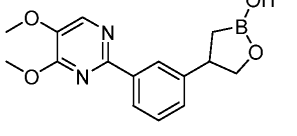
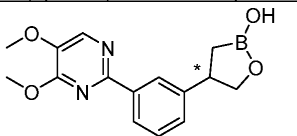
	 4-(2-(5-этокси-2-фтор-4-метоксифенил)тиазол-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	Гц, 3H), 1,25-1,32 (м, 1H), 1,12-1,20 (м, 1H). ЖХ-МС m/z = 338 [МН] ⁺ .
92	 (-) 4-(2-(5-этокси-2-фтор-4-метоксифенил)тиазол-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол энантиомер 2	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,66 (с, 1H), 7,62 (д, <i>J</i> = 7,0 Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,05-7,10 (м, 1H), 4,26 (дд, <i>J</i> = 7,5, 8,5 Гц, 1H), 4,05 (кв, <i>J</i> = 6,9 Гц, 2H), 3,93 (дд, <i>J</i> = 7,5, 9,0 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,57-3,66 (м, 1H), 1,34 (т, <i>J</i> = 7,0 Гц, 3H), 1,25-1,32 (м, 1H), 1,12-1,20 (м, 1H). ЖХ-МС m/z = 338 [МН] ⁺ . RT [Аналитический SFC Способ О] = 4,13 мин. [α] _D ²⁰ -37,9 (с = 0,1, EtOH).
93	 4-(3-(4-(циклопентилокси)-5-метоксипиримидин-2-ил)фенил)-1,2-оксаборолан-2-ол	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,67 (ш с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,10-8,15 (м, 1H), 7,39-7,45 (м, 1H), 7,34-7,38 (м, 1H), 5,56-5,63 (м, 1H), 4,26-4,32 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,80 (т, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 3,48-3,55 (м, 1H), 2,04-2,15 (м, 2H), 1,60-1,85 (м, 6H), 1,33 (дд, <i>J</i> = 8,3, 16,1 Гц, 1H), 0,99-1,08 (м, 1H). ЖХ-МС m/z = 355 [МН] ⁺ .
94	 4-(5-(3-этокси-4-метокси-2-(трифторметил)фенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,70 (д, <i>J</i> = 2,5 Гц, 1H), 8,48 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 8,26-8,32 (м, 1H), 7,58 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,37-7,43 (м, 1H), 7,05 (д, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 4,19-4,34 (м, 1H), 4,09 (тд, <i>J</i> = 3,1, 9,9 Гц, 2H), 3,87-3,95 (м, 3H), 3,72-3,83 (м, 1H), 3,46-3,55 (м, 1H), 1,26-1,37 (м, 4H), 1,00-1,13 (м, 1H). ЖХ-МС m/z = 382 [МН] ⁺ .
95	 4-(5-(3-этокси-4-метокси-2-(трифторметил)фенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 1	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,70 (д, <i>J</i> = 2,5 Гц, 1H), 8,48 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 8,26-8,32 (м, 1H), 7,58 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,37-7,43 (м, 1H), 7,05 (д, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 4,19-4,34 (м, 1H), 4,09 (тд, <i>J</i> = 3,1, 9,9 Гц, 2H), 3,87-3,95 (м, 3H), 3,72-3,83 (м, 1H), 3,46-3,55 (м, 1H), 1,26-1,37 (м, 4H), 1,00-1,13 (м, 1H). ЖХ-МС m/z = 382 [МН] ⁺ . RT [Аналитический SFC Способ Е] = 3,14 мин.
96		¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,68-

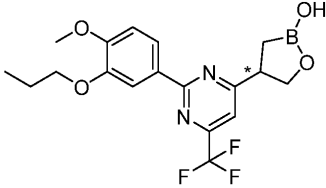
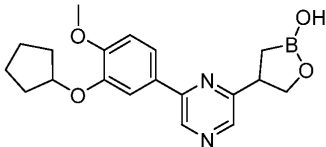
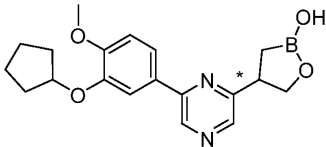
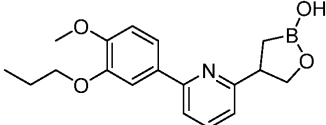
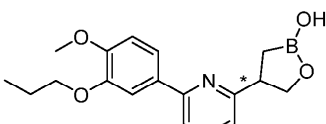
	 4-(5-(3,4-диэтоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	8,75 (м, 2H), 8,42 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,27 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,23 (дд, $J = 1,8, 8,3$ Гц, 1H), 7,04 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 4,27 (т, $J = 8,3$ Гц, 1H), 4,13 (кв, $J = 6,9$ Гц, 2H), 4,06 (кв, $J = 7,0$ Гц, 2H), 3,86 (т, $J = 8,8$ Гц, 1H), 3,45-3,54 (м, 1H), 1,26-1,39 (м, 7H), 1,14 (дд, $J = 10,5, 16,1$ Гц, 1H). ЖХ-МС $m/z = 328$ [МН]⁺.
97	 4-(5-(3,4-диэтоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 2	¹H ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆, 400МГц): δ 8,68-8,75 (м, 2H), 8,42 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,27 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,23 (дд, $J = 1,8, 8,3$ Гц, 1H), 7,04 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 4,27 (т, $J = 8,3$ Гц, 1H), 4,13 (кв, $J = 6,9$ Гц, 2H), 4,06 (кв, $J = 7,0$ Гц, 2H), 3,86 (т, $J = 8,8$ Гц, 1H), 3,45-3,54 (м, 1H), 1,26-1,39 (м, 7H), 1,14 (дд, $J = 10,5, 16,1$ Гц, 1H). ЖХ-МС $m/z = 345$ [МН+H₂O]⁺. RT [Аналитический SFC Способ D] = 5,73 мин.
98	 4-(5-(3,4-диэтоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 1	¹H ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆, 400МГц): δ 8,68-8,75 (м, 2H), 8,42 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,27 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,23 (дд, $J = 1,8, 8,3$ Гц, 1H), 7,04 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 4,27 (т, $J = 8,3$ Гц, 1H), 4,13 (кв, $J = 6,9$ Гц, 2H), 4,06 (кв, $J = 7,0$ Гц, 2H), 3,86 (т, $J = 8,8$ Гц, 1H), 3,45-3,54 (м, 1H), 1,26-1,39 (м, 7H), 1,14 (дд, $J = 10,5, 16,1$ Гц, 1H). ЖХ-МС $m/z = 328$ [МН]⁺. RT [Аналитический SFC Способ D] = 5,37 мин.
99	 4-(5-(3-(циклопентилокси)-4-(метилтио)фенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	¹H ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆, 400МГц): δ 8,73 (с, 2H), 8,44-8,48 (м, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,28-7,33 (м, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,19-7,24 (м, 1H), 5,10 (т, $J = 5,5$ Гц, 1H), 4,28 (т, $J = 8,3$ Гц, 1H), 3,83-3,91 (м, 1H), 3,49-3,57 (м, 1H), 2,39 (с, 3H), 1,87-1,96 (м, 2H), 1,75 (д, $J = 4,5$ Гц, 4H), 1,56-1,66 (м, 2H), 1,32 (дд, $J = 8,3, 16,3$ Гц, 1H), 1,10-1,19 (м, 1H). ЖХ-МС $m/z = 370$ [МН]⁺.
100	 4-(5-(3-(циклопентилокси)-4-(метилтио)фенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол энантиомер 1	¹H ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆, 400МГц): δ 8,73 (с, 2H), 8,44-8,48 (м, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,28-7,33 (м, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,19-7,24 (м, 1H), 5,10 (т, $J = 5,5$ Гц, 1H), 4,28 (т, $J = 8,3$ Гц, 1H), 3,83-3,91 (м, 1H), 3,49-3,57 (м, 1H), 2,39 (с, 3H), 1,87-1,96 (м, 2H), 1,75 (д, $J = 4,5$ Гц, 4H), 1,56-1,66 (м, 2H), 1,32 (дд, $J = 8,3, 16,3$ Гц, 1H), 1,10-1,19 (м, 1H). ЖХ-МС $m/z = 388$ [МН+H₂O]⁺. RT [Аналитический SFC Способ P] = 3,83 мин.
101		¹H ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆, 400МГц): δ 8,73 (с, 2H), 8,44-8,48 (м, 1H), 7,96 (с, 1H),
	 4-(5-(3-(циклопентилокси)-4-(метилтио)фенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 2	7,28-7,33 (м, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,19-7,24 (м, 1H), 5,10 (т, $J = 5,5$ Гц, 1H), 4,28 (т, $J = 8,3$ Гц, 1H), 3,83-3,91 (м, 1H), 3,49-3,57 (м, 1H), 2,39 (с, 3H), 1,87-1,96 (м, 2H), 1,75 (д, $J = 4,5$ Гц, 4H), 1,56-1,66 (м, 2H), 1,32 (дд, $J = 8,3, 16,3$ Гц, 1H), 1,10-1,19 (м, 1H). ЖХ-МС $m/z = 388$ [МН+H₂O]⁺. RT [Аналитический SFC Способ P] = 4,17 мин.

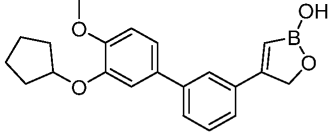
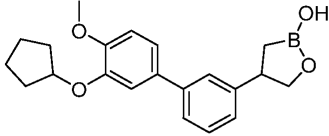
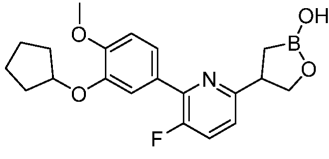
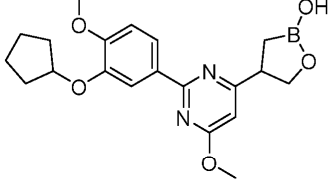
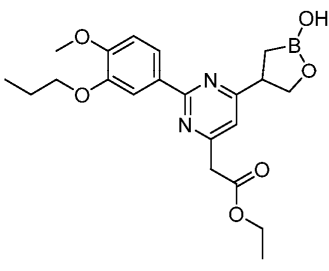
102	 4-(2-(4-метокси-3-пропоксифенил)-6-(метоксиметил)пиримидин-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,69 (ш с, 1H), 7,99 (дд, <i>J</i> = 1,9, 8,4 Гц, 1H), 7,95 (д, <i>J</i> = 1,8 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,07 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,54 (с, 2H), 4,30 (дд, <i>J</i> = 7,5, 8,8 Гц, 1H), 3,96-4,03 (м, 3H), 3,83 (с, 3H), 3,58-3,65 (м, 1H), 3,43 (с, 3H), 1,73-1,81 (м, 2H), 1,24-1,34 (м, 1H), 1,12-1,21 (м, 1H), 0,96-1,06 (м, 3H). ЖХ-МС <i>m/z</i> = 391 [МН+H ₂ O] ⁺ .
103	 (-) 4-(2-(4-метокси-3-пропоксифенил)-6-(метоксиметил)пиримидин-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 2	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,69 (ш с, 1H), 7,99 (дд, <i>J</i> = 1,9, 8,4 Гц, 1H), 7,95 (д, <i>J</i> = 1,8 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,07 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,54 (с, 2H), 4,30 (дд, <i>J</i> = 7,5, 8,8 Гц, 1H), 3,96-4,03 (м, 3H), 3,83 (с, 3H), 3,58-3,65 (м, 1H), 3,43 (с, 3H), 1,73-1,81 (м, 2H), 1,24-1,34 (м, 1H), 1,12-1,21 (м, 1H), 0,96-1,06 (м, 3H). ЖХ-МС <i>m/z</i> = 391 [МН+H ₂ O] ⁺ . RT [Аналитический SFC Способ Q] = 3,25 мин. [α] ²⁰ _D -38,3 (с = 0,1, EtOH).
104	 4-(5-(4-этокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,71 (с, 1H), 8,70 (д, <i>J</i> = 1,5 Гц, 1H), 8,42 (д, <i>J</i> = 1,5 Гц, 1H), 7,93 (т, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,28 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,23 (дд, <i>J</i> = 2,0, 8,0 Гц, 1H), 7,03-7,07 (м, 1H), 4,27 (т, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 4,00-4,11 (м, 4H), 3,86 (т, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 3,45-3,55 (м, 1H), 1,70-1,80 (м, 3H), 1,27-1,37 (м, 3H), 1,10-1,19 (м, 1H), 1,00 (т, <i>J</i> = 7,5 Гц, 3H). ЖХ-МС <i>m/z</i> = 342 [МН] ⁺ .
105	 4-(5-(4-этокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 2	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,71 (с, 1H), 8,70 (д, <i>J</i> = 1,5 Гц, 1H), 8,42 (д, <i>J</i> = 1,5 Гц, 1H), 7,93 (т, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,28 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,23 (дд, <i>J</i> = 2,0, 8,0 Гц, 1H), 7,03-7,07 (м, 1H), 4,27 (т, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 4,00-4,11 (м, 4H), 3,86 (т, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 3,45-3,55 (м, 1H), 1,70-1,80 (м, 3H), 1,27-1,37 (м, 3H), 1,10-1,19 (м, 1H), 1,00 (т, <i>J</i> = 7,5 Гц, 3H). ЖХ-МС <i>m/z</i> = 342 [МН] ⁺ . RT [Аналитический SFC Способ R] = 3,48 мин.
106	 4-(5-(4-этокси-3-	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,71 (с, 1H), 8,70 (д, <i>J</i> = 1,5 Гц, 1H), 8,42 (д, <i>J</i> = 1,5 Гц, 1H), 7,93 (т, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,28 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,23 (дд, <i>J</i> = 2,0, 8,0 Гц, 1H), 7,03-7,07 (м, 1H), 4,27 (т, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 4,00-4,11 (м, 4H), 3,86 (т, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 3,45-3,55 (м, 1H), 1,70-1,80 (м, 3H), 1,27-1,37 (м, 3H), 1,10-1,19 (м, 1H), 1,00 (т, <i>J</i> = 7,5 Гц, 3H).

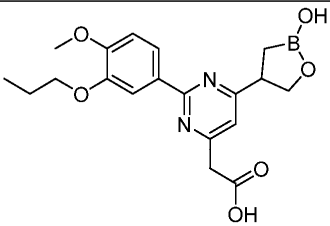
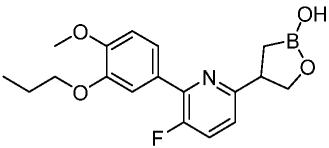
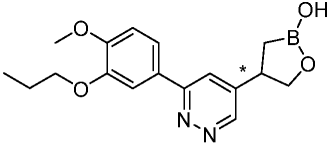
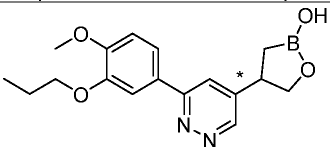
	пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 1	ЖХ-МС m/z = 342 $[M]^+$. RT [Аналитический SFC Способ R] = 2,25 мин.
107	 4-(5-(2-фтор-3,4-диметоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400МГц): δ 8,72 (с, 1H), 8,56 (дд, J = 2,0, 8,8 Гц, 1H), 8,48 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,25-7,29 (м, 1H), 7,02 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 4,28 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 3,81-3,87 (м, 7H), 3,41-3,55 (м, 1H), 1,29-1,35 (м, 1H), 1,06-1,13 (м, 1H). ЖХ-МС m/z = 318 $[M]^+$.
108	 4-(5-(2-фтор-3,4-диметоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 1	ЖХ-МС m/z = 332 $[M+H_2O]^+$. RT [Аналитический SFC Способ S] = 5,28 мин.
109	 4-(5-(2-фтор-3,4-диметоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 2	ЖХ-МС m/z = 318 $[M]^+$. RT [Аналитический SFC Способ S] = 5,35 мин.
110	 4-(4'-метокси-3'-(пентилокси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	ЖХ-МС m/z = 355 $[M]^+$.
111	 (-) 4-(5-(2-фтор-4-метокси-5-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 1	1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400МГц): δ 8,89 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,49 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,47-7,53 (м, 1H), 4,27-4,36 (м, 3H), 3,87 (с, 3H), 3,82 (т, J = 8,7 Гц, 1H), 3,50-3,56 (м, 1H), 1,75-1,80 (м, 2H), 1,34 (дд, J = 8,2, 16,3 Гц, 1H), 1,01-1,12 (м, 1H), 0,98 (т, J = 7,3 Гц, 3H). ЖХ-МС m/z = 346 $[M]^+$. $[\alpha]^{20}_D$ -17,7 (c = 0,15, EtOH).
112	 4-(5-(4-(метилтио)-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400МГц): δ 8,74 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,46 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,98 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 7,30-7,34 (м, 1H), 7,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,22 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,28 (т, J = 8,3 Гц, 1H), 4,11 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 3,87 (т, J = 9,0 Гц, 1H), 3,46-3,57 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 1,71-1,82 (м, 2H), 1,27-1,36 (м, 1H), 1,11-1,20 (м, 1H), 1,03 (т, J = 7,5 Гц, 3H). ЖХ-МС m/z = 344 $[M]^+$.

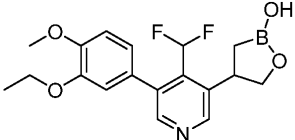
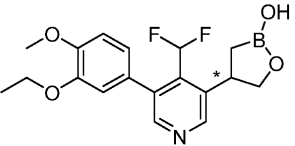
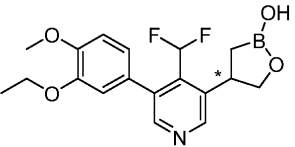
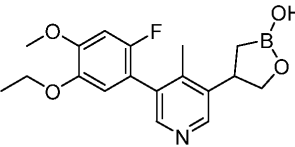
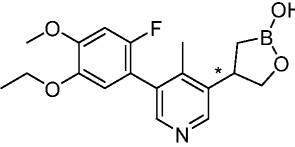
113	 4-(5-(4-(метилтио)-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 1	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,74 (д, <i>J</i> = 2,5 Гц, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,46 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,98 (т, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,30-7,34 (м, 1H), 7,26 (д, <i>J</i> = 1,5 Гц, 1H), 7,22 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 4,28 (т, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 4,11 (т, <i>J</i> = 6,3 Гц, 2H), 3,87 (т, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 3,46-3,57 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 1,71-1,82 (м, 2H), 1,27-1,36 (м, 1H), 1,11-1,20 (м, 1H), 1,03 (т, <i>J</i> = 7,5 Гц, 3H). ЖХ-МС <i>m/z</i> = 343 [МН] ⁺ . RT = 5,23 мин.
114	 4-(5-(4-(метилтио)-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 2	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,74 (д, <i>J</i> = 2,5 Гц, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,46 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,98 (т, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,30-7,34 (м, 1H), 7,26 (д, <i>J</i> = 1,5 Гц, 1H), 7,22 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 4,28 (т, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 4,11 (т, <i>J</i> = 6,3 Гц, 2H), 3,87 (т, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 3,46-3,57 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 1,71-1,82 (м, 2H), 1,27-1,36 (м, 1H), 1,11-1,20 (м, 1H), 1,03 (т, <i>J</i> = 7,5 Гц, 3H). ЖХ-МС <i>m/z</i> = 343 [МН] ⁺ . RT = 5,63 мин.
115	 4-(6-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиразин-2-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 9,06 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,73 (ш с, 2H), 7,08 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,30 (т, <i>J</i> = 8,2 Гц, 1H), 3,94-4,06 (м, 3H), 3,83 (с, 3H), 3,61-3,74 (м, 1H), 1,71-1,83 (м, 2H), 1,26-1,36 (м, 1H), 1,14-1,22 (м, 1H), 1,00 (т, <i>J</i> = 7,3 Гц, 3H). ЖХ-МС <i>m/z</i> = 329 [МН] ⁺ .
116	 4-(2'-фтор-4'-метокси-3'-пропокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ 8,65 (с, 1H), 7,36-7,40 (м, 2H), 7,26-7,32 (м, 2H), 7,16 (т, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 6,97 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,25 (т, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 3,96 (т, <i>J</i> = 4,2 Гц, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,79 (т, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 3,34-3,49 (м, 1H), 1,65-1,71 (м, 2H), 1,26-1,28 (м, 1H), 1,02-1,08 (м, 1H), 0,98 (т, <i>J</i> = 8,0 Гц, 3H). ЖХ-МС <i>m/z</i> = 343 [МН] ⁺ .
117	 3'-(2-гидрокси-1,2-оксаборолан-4-ил)-4,5-диметокси-[1,1'-бифенил]-3-карбонитрил	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 7,47 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,41 (д, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 7,32-7,37 (м, 2H), 7,29 (д, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 4,23-4,29 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 3,81 (т, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 1,29 (дд, <i>J</i> = 8,4, 16,2 Гц, 1H), 1,08 (дд, <i>J</i> = 10,0, 16,2 Гц, 1H). ЖХ-МС <i>m/z</i> = 324 [МН] ⁺ .
118		¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 7,47 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,41 (д, <i>J</i> =

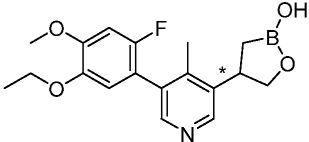
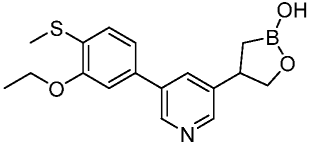
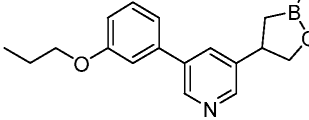
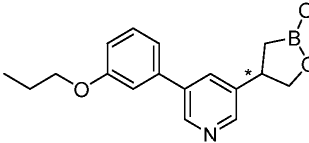
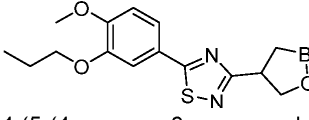
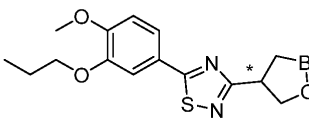
	 3-этоксн-5-(5-(2-гндроксн-1,2-оксаторолан-4-нл)пнрндын-3-нл)-2-метокснбензоннтрнл	7,2 Гц, 1Н), 7,32-7,37 (м, 2Н), 7,29 (д, $J = 8,6$ Гц, 1Н), 4,23-4,29 (м, 1Н), 3,94 (с, 3Н), 3,91 (с, 3Н), 3,81 (т, $J = 8,8$ Гц, 1Н), 1,29 (дд, $J = 8,4$, 16,2 Гц, 1Н), 1,08 (дд, $J = 10,0$, 16,2 Гц, 1Н). ЖХ-МС $m/z = 339$ [МН] ⁺ .
119	 3-этоксн-5-(5-(2-гндроксн-1,2-оксаторолан-4-нл)пнрндын-3-нл)-2-метокснбензоннтрнл, энантнмер 1	¹ Н ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 7,47 (д, $J = 8,8$ Гц, 1Н), 7,44 (с, 1Н), 7,41 (д, $J = 7,2$ Гц, 1Н), 7,32-7,37 (м, 2Н), 7,29 (д, $J = 8,6$ Гц, 1Н), 4,23-4,29 (м, 1Н), 3,94 (с, 3Н), 3,91 (с, 3Н), 3,81 (т, $J = 8,8$ Гц, 1Н), 1,29 (дд, $J = 8,4$, 16,2 Гц, 1Н), 1,08 (дд, $J = 10,0$, 16,2 Гц, 1Н). ЖХ-МС $m/z = 339,1$ [МН] ⁺ . RT [Аналнтнческнй SFC Способ Т] = 4,71 мн.
120	 4-(3-(6-этоксн-5-метокспнрндын-2-нл)феннл)-1,2-оксаторол-2(5Н)-ол	¹ Н ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,68 (с, 1Н), 8,13 (с, 1Н), 8,02 (д, $J = 7,6$ Гц, 1Н), 7,60 (д, $J = 8,4$ Гц, 1Н), 7,54 (д, $J = 7,6$ Гц, 1Н), 7,48 (т, $J = 7,6$ Гц, 1Н), 7,35 (д, $J = 8,0$ Гц, 1Н), 6,27 (с, 1Н), 4,97 (с, 2Н), 4,47 (кв, $J = 7,2$ Гц, 2Н), 3,83 (с, 3Н), 1,39 (т, $J = 6,8$ Гц, 3Н). ЖХ-МС $m/z = 312$ [МН] ⁺ .
121	 4-(3-(6-этоксн-5-метокспнрндын-2-нл)феннл)-1,2-оксаторолан-2-ол	¹ Н ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,65 (с, 1Н), 7,88 (с, 1Н), 7,83 (д, $J = 7,6$ Гц, 1Н), 7,49 (д, $J = 8,0$ Гц, 1Н), 7,32-7,36 (м, 2Н), 7,24 (д, $J = 7,2$ Гц, 1Н), 4,44 (кв, $J = 7,2$ Гц, 2Н), 4,27 (т, $J = 8,0$ Гц, 1Н), 3,82 (м, 4Н), 3,43-3,51 (м, 1Н), 1,38 (т, $J = 6,8$ Гц, 3Н), 1,30 (кв, $J = 8,0$ Гц, 1Н), 1,03-1,10 (м, 1Н). ЖХ-МС $m/z = 314$ [МН] ⁺ .
122	 4-(3-(4,5-днметокспнрнмндын-2-нл)феннл)-1,2-оксаторолан-2-ол	¹ Н ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,67 (ш с, 1Н), 8,33 (с, 1Н), 8,12-8,27 (м, 2Н), 7,31-7,50 (м, 2Н), 4,24-4,34 (м, 1Н), 4,06 (с, 3Н), 3,90 (с, 3Н), 1,32 (br dd, $J = 8,4$, 16,2 Гц, 1Н), 1,04 (br dd, $J = 9,6$, 16,1 Гц, 1Н). ЖХ-МС $m/z = 317$ [МН] ⁺ .
123	 4-(3-(4,5-днметокспнрнмндын-2-нл)феннл)-1,2-оксаторолан-2-ол, энантнмер 1	RT [Аналнтнческнй SFC Способ U] = 1,64 мн.

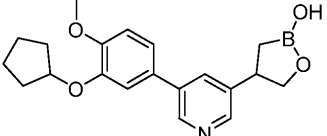
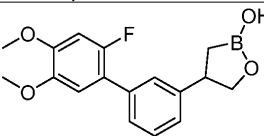
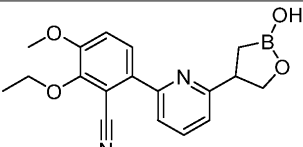
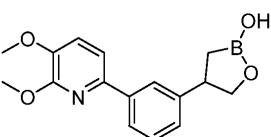
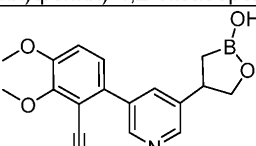
124	 (+) 4-(2-(4-метокси-3-пропoxифенил)-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 1	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,72 (с, 1H), 8,03 (дд, <i>J</i> = 2,0, 8,6 Гц, 1H), 7,95 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,13 (д, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 4,32 (дд, <i>J</i> = 7,4, 9,0 Гц, 1H), 3,98-4,09 (м, 3H), 3,86 (с, 3H), 3,73-3,82 (м, 1H), 1,73-1,84 (м, 1H), 1,31-1,41 (м, 1H), 1,18-1,26 (м, 2H), 1,01 (т, <i>J</i> = 7,4 Гц, 3H). ЖХ-МС <i>m/z</i> = 397 [МН+H ₂ O] ⁺ . [α] _D ²⁰ +19,4 (с = 0,1, EtOH).
125	 4-(6-(3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил)пиразин-2-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 9,05 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,70-7,73 (м, 2H), 7,05-7,10 (м, 1H), 4,92 (т, <i>J</i> = 6,1 Гц, 1H), 4,31 (дд, <i>J</i> = 7,3, 9,3 Гц, 1H), 3,99 (дд, <i>J</i> = 6,6, 9,0 Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,64-3,72 (м, 1H), 1,94 (д, <i>J</i> = 6,4 Гц, 2H), 1,68-1,81 (м, 4H), 1,55-1,64 (м, 2H), 1,27-1,36 (м, 1H), 1,14-1,23 (м, 1H). ЖХ-МС <i>m/z</i> = 355 [МН] ⁺ .
126	 4-(6-(3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил)пиразин-2-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 1	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 9,05 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,70-7,73 (м, 2H), 7,05-7,10 (м, 1H), 4,92 (т, <i>J</i> = 6,1 Гц, 1H), 4,31 (дд, <i>J</i> = 7,3, 9,3 Гц, 1H), 3,99 (дд, <i>J</i> = 6,6, 9,0 Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,64-3,72 (м, 1H), 1,94 (д, <i>J</i> = 6,4 Гц, 2H), 1,68-1,81 (м, 4H), 1,55-1,64 (м, 2H), 1,27-1,36 (м, 1H), 1,14-1,23 (м, 1H). ЖХ-МС <i>m/z</i> = 355 [МН] ⁺ . RT [Аналитический SFC Способ С] = 7,2 мин.
127	 4-(6-(4-метокси-3-пропoxифенил)пиридин-2-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,59 (с, 1H), 7,70-7,76 (м, 3H), 7,64 (д, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 7,16 (дд, <i>J</i> = 2,8, 5,3 Гц, 1H), 7,04 (д, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 4,29 (т, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1H), 3,94-4,05 (м, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,55-3,63 (м, 1H), 1,72-1,84 (м, 2H), 1,22-1,31 (м, 1H), 1,14-1,21 (м, 1H), 1,01 (т, <i>J</i> = 7,5 Гц, 3H). ЖХ-МС <i>m/z</i> = 346 [МН] ⁺ .
128	 (-) 4-(6-(4-метокси-3-пропoxифенил)пиридин-2-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 1	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,59 (с, 1H), 7,70-7,76 (м, 3H), 7,64 (д, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 7,16 (дд, <i>J</i> = 2,8, 5,3 Гц, 1H), 7,04 (д, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 4,29 (т, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1H), 3,94-4,05 (м, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,55-3,63 (м, 1H), 1,72-1,84 (м, 2H), 1,22-1,31 (м, 1H), 1,14-1,21 (м, 1H), 1,01 (т, <i>J</i> = 7,5 Гц, 3H). ЖХ-МС <i>m/z</i> = 328 [МН] ⁺ . [α] _D ²⁰ -39,5 (с = 3,8, EtOH).
129		¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 7,71 (с, 1H), 7,62 (д, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 7,51-7,53 (м, 1H), 7,44-7,48 (м, 1H), 7,21-7,24 (м,

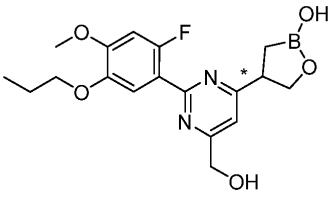
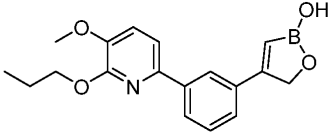
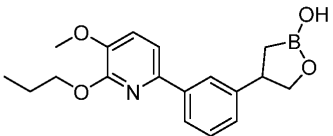
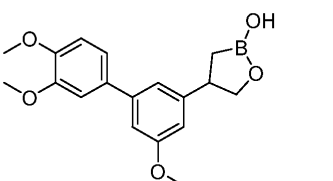
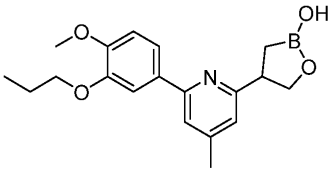
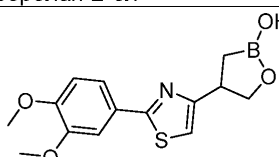
	 4-(3'-(циклопентилокси)-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,2-оксаборол-2(5H)-ол	^1H ЯМР (ДМСО-d_6, 400МГц): δ 7,48 (с, 1H), 7,43 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,35 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,21 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,15-7,17 (м, 2H), 7,02 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 4,91-4,94 (м, 1H), 4,26 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 3,81 (т, $J = 8,8$ Гц, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,42-3,51 (м, 1H), 1,88-1,92 (м, 2H), 1,73-1,76 (м, 4H), 1,58 (м, 2H), 1,29 (кв, $J = 8,0$ Гц, 1H), 1,05-1,11 (м, 1H). ЖХ-МС $m/z = 351$ [МН]$^+$.
130	 4-(3'-(циклопентилокси)-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	^1H ЯМР (ДМСО-d_6, 400МГц): δ 7,48 (с, 1H), 7,43 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,35 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,21 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,15-7,17 (м, 2H), 7,02 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 4,91-4,94 (м, 1H), 4,26 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 3,81 (т, $J = 8,8$ Гц, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,42-3,51 (м, 1H), 1,88-1,92 (м, 2H), 1,73-1,76 (м, 4H), 1,58 (м, 2H), 1,29 (кв, $J = 8,0$ Гц, 1H), 1,05-1,11 (м, 1H). ЖХ-МС $m/z = 353$ [МН]$^+$.
131	 4-(6-(3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил)-5-фторпиридин-2-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	^1H ЯМР (ДМСО-d_6, 400МГц): δ 8,61 (с, 1H), 7,68 (дд, $J = 8,3, 11,8$ Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,50-7,55 (м, 1H), 7,27 (дд, $J = 3,3, 8,3$ Гц, 1H), 7,07 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 4,81-4,86 (м, 1H), 4,28 (дд, $J = 7,5, 9,0$ Гц, 1H), 3,97 (дд, $J = 7,3, 8,8$ Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,58-3,66 (м, 1H), 1,92 (д, $J = 6,5$ Гц, 2H), 1,68-1,80 (м, 4H), 1,59 (ш с, 2H), 1,23-1,31 (м, 1H), 1,12-1,20 (м, 1H). ЖХ-МС $m/z = 344$ [МН]$^+$.
132	 4-(2-(3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил)-6-метоксипиримидин-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	^1H ЯМР (ДМСО-d_6, 400МГц): δ 8,66 (ш с, 1H), 7,98 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,05 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 6,64 (с, 1H), 4,83-4,90 (м, 1H), 4,26 (дд, $J = 7,5, 9,0$ Гц, 1H), 3,92-4,01 (м, 4H), 3,81 (с, 3H), 3,50 (тд, $J = 7,3, 14,9$ Гц, 1H), 1,94 (д, $J = 6,5$ Гц, 2H), 1,68-1,82 (м, 4H), 1,59 (ш с, 2H), 1,20-1,29 (м, 1H), 1,09-1,18 (м, 1H). ЖХ-МС $m/z = 385$ [МН]$^+$.
133	 этил 2-(6-(2-гидрокси-1,2-	^1H ЯМР (ДМСО-d_6, 400МГц): δ 8,69 (с, 1H), 7,98 (дд, $J = 2,0, 8,3$ Гц, 1H), 7,93 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,07 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 4,30 (дд, $J = 7,5, 8,9$ Гц, 1H), 4,14 (кв, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,95-4,02 (м, 3H), 3,88 (с, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,54-3,62 (м, 1H), 1,73-1,81 (м, 2H), 1,25-1,33 (м, 1H), 1,21 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H), 1,12-1,19 (м, 1H), 1,00 (т, $J = 7,3$ Гц, 3H). ЖХ-МС $m/z = 433$ [МН+H$_2$O]$^+$.

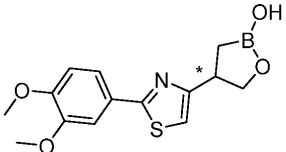
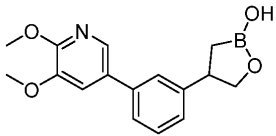
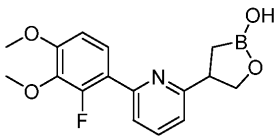
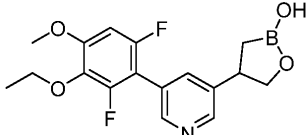
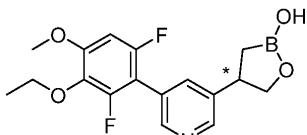
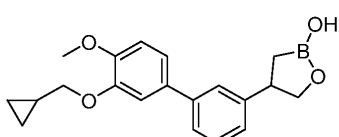
	оксаборолан-4-ил)-2-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиримидин-4-ил)ацетат	
134	 2-(6-(2-гидрокси-1,2-оксаборолан-4-ил)-2-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиримидин-4-ил)уксусная кислота	¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400МГц): δ 8,05 (с, 2H), 7,18 (с, 1H), 7,03 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 4,16-4,22 (м, 1H), 4,07 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 3,96-4,02 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,70 (с, 2H), 3,40-3,46 (м, 1H), 1,81-1,90 (м, 2H), 1,15-1,31 (м, 2H), 1,08 (т, J = 7,3 Гц, 3H). ЖХ-МС m/z = 387 [МН] ⁺ .
135	 4-(5-фтор-6-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-2-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400МГц): δ 8,61 (с, 1H), 7,68 (дд, J = 8,8, 11,7 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,53 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,27 (дд, J = 3,4, 8,3 Гц, 1H), 7,08 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 4,27 (дд, J = 7,3, 8,8 Гц, 1H), 3,92-4,01 (м, 3H), 3,82 (с, 3H), 3,58-3,65 (м, 1H), 1,71-1,80 (м, 2H), 1,23-1,31 (м, 1H), 1,11-1,19 (м, 1H), 0,99 (т, J = 7,3 Гц, 3H). ЖХ-МС m/z = 346 [МН] ⁺ .
136	 4-(6-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридазин-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 1	ЖХ-МС m/z = 342,3 [МН] ⁺ . RT [Аналитический SFC Способ V] = 6,90 мин.
137	 4-(6-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридазин-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 2	ЖХ-МС m/z = 342,3 [МН+H ₂ O] ⁺ . RT [Аналитический SFC Способ V] = 7,90 мин.

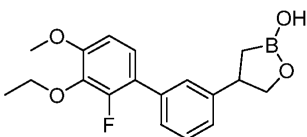
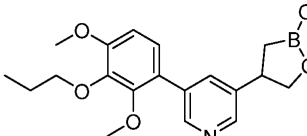
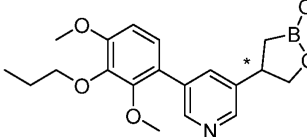
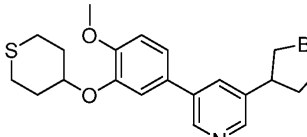
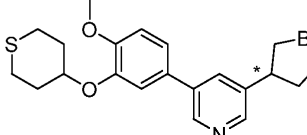
138	 4-(4-(диформетил)-5-(3-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	ЖХ-МС m/z = 364,4 [МН] ⁺ . RT [Преп. ВЕЖХ Способ С] = 2,30 мин.
139	 4-(4-(диформетил)-5-(3-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 1	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400МГц): δ 8,72-8,92 (м, 1H), 8,50 (ш с, 1H), 6,95-7,01 (м, 1H), 6,86 (дд, J = 2,3, 8,2 Гц, 1H), 6,51-6,83 (м, 2H), 4,48 (т, J = 8,2 Гц, 1H), 4,02-4,27 (м, 4H), 3,94 (с, 3H), 3,74 (с, 1H), 1,63 (дт, J = 8,6, 16,6 Гц, 2H), 1,49 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 1,23-1,38 (м, 1H). ЖХ-МС m/z = 364 [МН] ⁺ . RT [Аналитический SFC Способ W] = 3,95 мин.
140	 4-(4-(диформетил)-5-(3-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 2	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400МГц): δ 8,72-8,92 (м, 1H), 8,50 (ш с, 1H), 6,95-7,01 (м, 1H), 6,86 (дд, J = 2,3, 8,2 Гц, 1H), 6,51-6,83 (м, 2H), 4,48 (т, J = 8,2 Гц, 1H), 4,02-4,27 (м, 4H), 3,94 (с, 3H), 3,74 (с, 1H), 1,63 (дт, J = 8,6, 16,6 Гц, 2H), 1,49 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 1,23-1,38 (м, 1H). ЖХ-МС m/z = 364 [МН] ⁺ . RT [Аналитический SFC Способ W] = 3,95 мин.
141	 4-(5-(5-этокси-2-фтор-4-метоксифенил)-4-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400МГц): δ 8,40 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 6,91 (д, J = 11,0 Гц, 1H), 6,82 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 4,04 (кв, J = 6,9 Гц, 3H), 3,89 (с, 4H), 3,64 (ш с, 1H), 2,25 (д, J = 1,0 Гц, 3H), 1,39 (т, J = 7,0 Гц, 3H), 1,16-1,34 (м, 2H). ЖХ-МС m/z = 346 [МН] ⁺ .
142	 (-) 4-(5-(5-этокси-2-фтор-4-метоксифенил)-4-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 2	¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,72 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,02 (д, J = 11,5 Гц, 1H), 6,86 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 4,26 (т, J = 8,3 Гц, 1H), 4,00 (кв, J = 7,0 Гц, 2H), 3,93 (ш с, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,64-3,72 (м, 1H), 2,14 (с, 3H), 1,27-1,38 (м, 4H), 0,98-1,12 (м, 1H). ЖХ-МС m/z = 346 [МН] ⁺ . [α] _D ²⁰ -8,83 (c = 0,1, EtOH).
143		¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,72 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,02 (д, J = 11,5 Гц, 1H), 6,86 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 4,26 (т, J = 8,3 Гц, 1H), 4,00 (кв, J = 7,0 Гц, 2H), 3,93 (ш с, 1H), 3,82 (с, 3H),

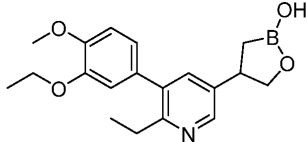
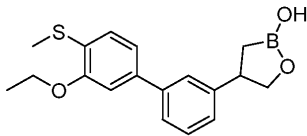
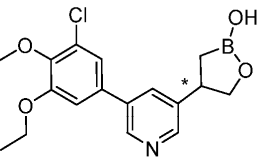
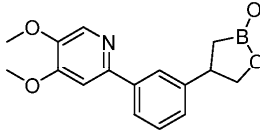
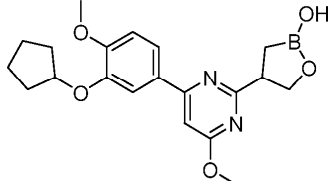
	 4-(5-(5-этоксифенил)-4-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 1	3,64-3,72 (м, 1H), 2,14 (с, 3H), 1,27-1,38 (м, 4H), 0,98-1,12 (м, 1H). ЖХ-МС m/z = 346,2 [МН] ⁺ . RT [Аналитический SFC Способ X] = 3,52 мин.
144	 4-(5-(3-этоксифенил)-4-(метилтио)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,66 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,49 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,37 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,26 (ш с, 1H), 7,18-7,25 (м, 2H), 7,18 (с, 1H), 4,26 (т, J = 8,2 Гц, 1H), 4,19 (кв, J = 7,1 Гц, 2H), 3,81 (т, J = 8,9 Гц, 1H), 3,43-3,52 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 1,36 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 1,29 (дд, J = 8,2, 16,3 Гц, 1H), 1,09 (дд, J = 10,1, 16,3 Гц, 1H). ЖХ-МС m/z = 329 [МН] ⁺ .
145	 4-(5-(3-пропoxифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,67-8,79 (м, 2H), 8,48 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,37-7,46 (м, 1H), 7,24-7,33 (м, 2H), 6,98 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 4,28 (т, J = 8,3 Гц, 1H), 4,02 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 3,87 (т, J = 9,0 Гц, 1H), 3,45-3,60 (м, 1H), 1,69-1,86 (м, 2H), 1,25-1,38 (м, 1H), 1,16 (дд, J = 10,5, 16,1 Гц, 1H), 1,01 (т, J = 7,5 Гц, 3H). ЖХ-МС m/z = 298 [МН] ⁺ .
146	 (-) 4-(5-(3-пропoxифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 2	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,67-8,79 (м, 2H), 8,48 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,37-7,46 (м, 1H), 7,24-7,33 (м, 2H), 6,98 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 4,28 (т, J = 8,3 Гц, 1H), 4,02 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 3,87 (т, J = 9,0 Гц, 1H), 3,45-3,60 (м, 1H), 1,69-1,86 (м, 2H), 1,25-1,38 (м, 1H), 1,16 (дд, J = 10,5, 16,1 Гц, 1H), 1,01 (т, J = 7,5 Гц, 3H). ЖХ-МС m/z = 298 [МН] ⁺ . $[\alpha]^{20}_D$ -25,7 (c = 0,1, EtOH).
147	 4-(5-(4-метокси-3-пропoxифенил)-1,2,4-тиадиазол-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,70 (ш с, 1H), 7,56-7,64 (м, 1H), 7,47 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,12 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 4,29-4,35 (м, 1H), 4,12 (дд, J = 6,7, 9,2 Гц, 1H), 4,01 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,81 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 1,72-1,81 (м, 2H), 1,27-1,40 (м, 2H), 1,00 (т, J = 7,5 Гц, 3H). ЖХ-МС m/z = 335 [МН] ⁺ .
148	 4-(5-(4-метокси-3-пропoxифенил)-1,2,4-тиадиазол-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,70 (ш с, 1H), 7,56-7,64 (м, 1H), 7,47 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,12 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 4,29-4,35 (м, 1H), 4,12 (дд, J = 6,7, 9,2 Гц, 1H), 4,01 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,81 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 1,72-1,81

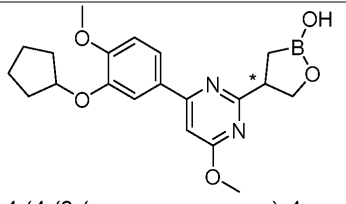
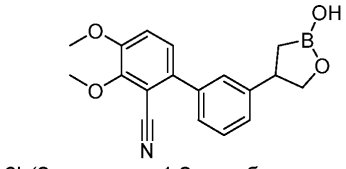
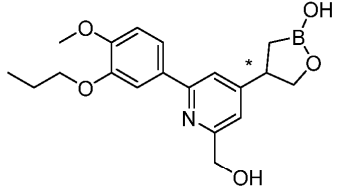
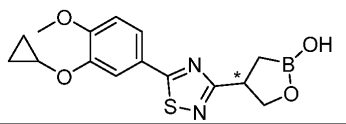
	(-) 4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)-1,2,4-тиадиазол-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 2	(м, 2H), 1,27-1,40 (м, 2H), 1,00 (т, $J = 7,5$ Гц, 3H). ЖХ-МС $m/z = 335$ [МН] ⁺ . $[\alpha]_D^{20} -10,3$ ($c = 0,1$, EtOH).
149	 4-(5-(3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,65-8,74 (м, 2H), 8,43 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,91 (т, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,17-7,30 (м, 2H), 7,05 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 4,96 (т, $J = 5,7$ Гц, 1H), 4,27 (т, $J = 8,3$ Гц, 1H), 3,86 (т, $J = 9,0$ Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,41-3,59 (м, 1H), 1,90 (д, $J = 6,4$ Гц, 2H), 1,66-1,80 (м, 4H), 1,58 (ш с, 2H), 1,29 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 1,14 (дд, $J = 10,4$, 16,3 Гц, 1H). ЖХ-МС $m/z = 354$ [МН] ⁺ .
150	 4-(2'-фтор-4',5'-диметокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ 8,66 (с, 1H), 7,33-7,44 (м, 3H), 7,26 (д, $J = 6,4$ Гц, 1H), 6,94-7,05 (м, 2H), 4,23-4,28 (м, 1H), 3,74-3,85 (м, 6H), 3,45-3,50 (м, 1H), 1,29 (дд, $J = 16,0$, 8,0 Гц, 1H), 1,05 (дд, $J = 16,0$, 10,0 Гц, 1H), 1,02-1,09 (м, 1H). ЖХ-МС $m/z = 317$ [МН] ⁺ .
151	 2-этоксиг-6-(6-(2-гидрокси-1,2-оксаборолан-4-ил)пиридин-2-ил)-3-метоксибензонитрил	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,58 (с, 1H), 7,85 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,60 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,53-7,58 (м, 1H), 7,43-7,50 (м, 1H), 7,33 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 4,25-4,31 (м, 1H), 4,20 (кв, $J = 7,1$ Гц, 2H), 4,09 (т, $J = 8,7$ Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,60-3,68 (м, 1H), 1,21-1,38 (м, 5H). ЖХ-МС $m/z = 339$ [МН] ⁺ .
152	 4-(3-(5,6-диметоксипиридин-2-ил)фенил)-1,2-оксаборолан-2-ол	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ 8,66 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,85 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,38 - 7,33 (м, 2H), 7,24 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,27 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,80-3,82 (м, 4H), 3,43-3,52 (м, 1H), 1,27-1,33 (м, 1H), 1,04-1,10 (м, 1H). ЖХ-МС $m/z = 300$ [МН] ⁺ .
153	 6-(5-(2-гидрокси-1,2-оксаборолан-4-ил)пиридин-3-ил)-2,3-диметоксибензонитрил	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,72 (с, 1H), 8,57 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,55 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,51 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,38 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 4,28 (т, $J = 8,3$ Гц, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 3,84 (т, $J = 9,0$ Гц, 1H), 3,49-3,57 (м, 1H), 1,32 (дд, $J = 8,2$, 16,3 Гц, 1H), 1,12 (дд, $J = 10,4$, 16,3 Гц, 1H). ЖХ-МС $m/z = 325$ [МН] ⁺ .

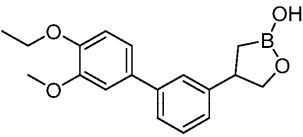
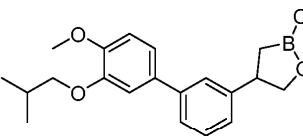
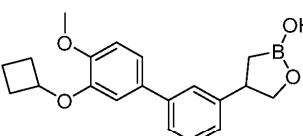
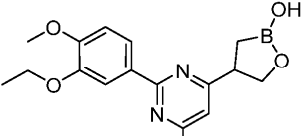
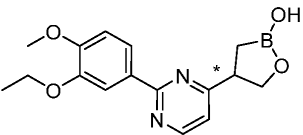
154	 (-) 4-(2-(2-фтор-4-метокси-5-пропоксифенил)-6-(гидроксиметил)пиримидин-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 2	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,66 (с, 1H), 7,57 (д, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 6,95 (д, <i>J</i> = 12,7 Гц, 1H), 5,62 (т, <i>J</i> = 5,6 Гц, 1H), 4,57 (д, <i>J</i> = 5,9 Гц, 2H), 4,26-4,33 (м, 1H), 4,00 (дд, <i>J</i> = 7,1, 9,0 Гц, 1H), 3,93 (т, <i>J</i> = 6,6 Гц, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,58-3,66 (м, 1H), 1,69-1,78 (м, 2H), 1,25-1,34 (м, 1H), 1,12-1,21 (м, 1H), 0,98 (т, <i>J</i> = 7,3 Гц, 3H). ЖХ-МС <i>m/z</i> = 377 [МН] ⁺ . [α] _D ²⁰ -11,9 (<i>c</i> = 0,1, EtOH).
155	 4-(3-(5-метокси-6-пропокси-2-ил)фенил)-1,2-оксаборол-2(5H)-ол	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,68 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,01 (д, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 7,60 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,54 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,48 (т, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,36 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 6,26 (с, 1H), 4,97 (с, 2H), 4,37 (т, <i>J</i> = 6,8 Гц, 2H), 3,83 (с, 3H), 1,80 (кв, <i>J</i> = 6,8 Гц, 2H), 1,00 (т, <i>J</i> = 6,8 Гц, 3H). ЖХ-МС <i>m/z</i> = 326 [МН] ⁺ .
156	 4-(3-(5-метокси-6-пропокси-2-ил)фенил)-1,2-оксаборолан-2-ол	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,68 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,01 (д, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 7,60 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,54 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,48 (т, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,36 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 6,26 (с, 1H), 4,97 (с, 2H), 4,37 (т, <i>J</i> = 6,8 Гц, 2H), 3,83 (с, 3H), 1,80 (кв, <i>J</i> = 6,8 Гц, 2H), 1,00 (т, <i>J</i> = 6,8 Гц, 3H). ЖХ-МС <i>m/z</i> = 328 [МН] ⁺ .
157	 4-(3',4',5-триметокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,65 (с, 1H), 7,12-7,22 (м, 2H), 7,09 (с, 1H), 6,95-7,05 (м, 3H), 6,79 (с, 1H), 4,24 (т, <i>J</i> = 8,2 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,79 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 7H), 3,40-3,50 (м, 1H), 1,19-1,33 (м, 1H), 1,08 (дд, <i>J</i> = 10,0, 16,1 Гц, 1H), 1,01-1,13 (м, 1H). ЖХ-МС <i>m/z</i> = 329 [МН] ⁺ .
158	 4-(6-(4-метокси-3-пропокси-фенил)-4-метилпиримидин-2-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,58 (ш с, 1H), 7,69 (д, <i>J</i> = 1,5 Гц, 1H), 7,63 (д, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,02 (д, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 4,26 (т, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1H), 4,00 (т, <i>J</i> = 6,6 Гц, 2H), 3,96 (дд, <i>J</i> = 6,8, 8,8 Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,49-3,57 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 1,72-1,80 (м, 2H), 1,20-1,28 (м, 1H), 1,13-1,20 (м, 1H), 1,00 (т, <i>J</i> = 7,3 Гц, 3H). ЖХ-МС <i>m/z</i> = 342 [МН] ⁺ .
159		¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,64 (с, 1H), 7,42-7,48 (м, 2H), 7,31 (с, 1H), 7,05 (д, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1H), 4,26 (дд, <i>J</i> = 7,7, 8,7 Гц, 1H), 3,93 (дд, <i>J</i> = 7,6, 8,8 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,56-3,62 (м, 1H), 1,24-1,34 (м, 1H), 1,12-1,20 (м,

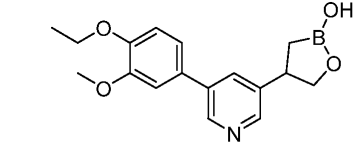
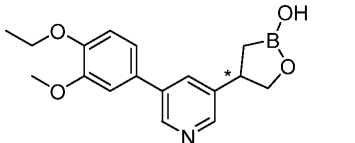
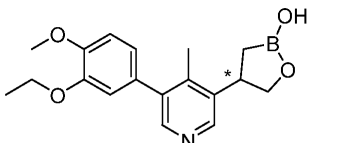
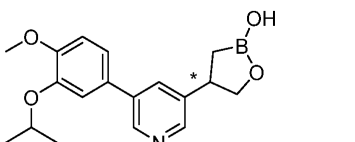
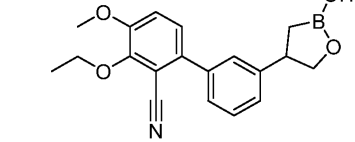
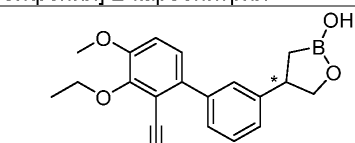
	4-(2-(3,4-диметоксифенил)тиазол-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	1Н). ЖХ-МС m/z = 306 [МН] ⁺ .
160	 4-(2-(3,4-диметоксифенил)тиазол-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 2	ЖХ-МС m/z = 319,9 [МН] ⁺ . RT [Аналитический SFC Способ Y] = 5,76 мин.
161	 4-(3-(5,6-диметоксипиридин-3-ил)фенил)-1,2-оксаборолан-2-ол	¹ Н ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 7,98 (с, 1Н), 7,55-7,57 (м, 1Н), 7,50-7,52 (м, 2Н), 7,39-7,41 (м, 1Н), 7,28-7,37 (м, 1Н), 4,26 (т, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1Н), 3,89 (с, 3Н), 3,88 (с, 3Н), 3,82 (т, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1Н), 3,32-3,79 (м, 1Н), 1,28-1,32 (м, 1Н), 1,03-1,14 (м, 1Н). ЖХ-МС m/z = 300 [МН] ⁺ .
162	 4-(6-(2-фтор-3,4-диметоксифенил)пиридин-2-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	¹ Н ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ 8,59 (с, 1Н), 7,78 (т, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1Н), 7,67 (т, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1Н), 7,54-7,57 (м, 1Н), 7,25 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1Н), 7,02 (д, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1Н), 4,26-4,30 (м, 1Н), 4,01-4,97 (м, 1Н), 3,88 (с, 3Н), 3,82 (с, 3Н), 3,32-3,65 (м, 1Н), 1,18-1,30 (м, 2Н). ЖХ-МС m/z = 318 [МН] ⁺ .
163	 4-(5-(3-этокси-2,6-дифтор-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	¹ Н ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,71 (с, 1Н), 8,52 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1Н), 8,46 (с, 1Н), 7,78 (с, 1Н), 7,06 (д, <i>J</i> = 12,2 Гц, 1Н), 4,28 (т, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1Н), 4,02 (кв, <i>J</i> = 7,3 Гц, 2Н), 3,88 (с, 3Н), 3,81 (т, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1Н), 3,47-3,55 (м, 1Н), 1,22-1,38 (м, 4Н), 1,00-1,13 (м, 1Н). ЖХ-МС m/z = 350 [МН] ⁺ .
164	 (-) 4-(5-(3-этокси-2,6-дифтор-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 1	¹ Н ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,71 (с, 1Н), 8,52 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1Н), 8,46 (с, 1Н), 7,78 (с, 1Н), 7,06 (д, <i>J</i> = 12,2 Гц, 1Н), 4,28 (т, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1Н), 4,02 (кв, <i>J</i> = 7,3 Гц, 2Н), 3,88 (с, 3Н), 3,81 (т, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1Н), 3,47-3,55 (м, 1Н), 1,22-1,38 (м, 4Н), 1,00-1,13 (м, 1Н). ЖХ-МС m/z = 318 [МН] ⁺ . [α] _D ²⁰ -20,6 (с = 0,22, EtOH).
165	 4-(3'-(циклопропилметокси)-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	

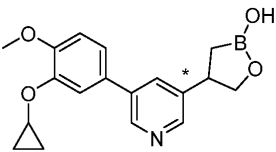
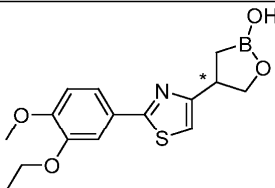
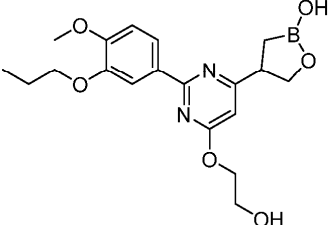
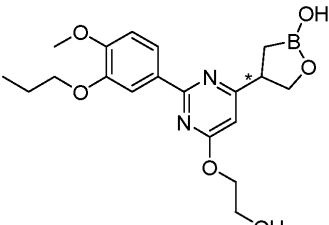
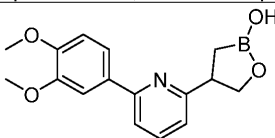
	оксаборолан-2-ол	
166	 4-(3'-этоксидифенил)-1,2-оксаборолан-2-ол	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 7,36-7,39 (м, 2H), 7,31-7,32 (м, 1H), 7,27 (д, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,15-7,19 (м, 1H), 6,96 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,25 (т, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 4,05 (кв, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,79 (т, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 3,41-3,50 (м, 1H), 1,26-1,32 (м, 4H), 1,02-1,08 (м, 1H). ЖХ-МС <i>m/z</i> = 331 [МН] ⁺ .
167	 4-(5-(2,4-диметокси-3-пропoxифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,70 (с, 1H), 8,47 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 8,42 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,73 (т, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1H), 7,09 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,91 (д, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 4,25-4,32 (м, 1H), 3,90 (т, <i>J</i> = 6,5 Гц, 2H), 3,79-3,87 (м, 4H), 3,65 (с, 3H), 3,45-3,54 (м, 1H), 1,65-1,76 (м, 2H), 1,32 (дд, <i>J</i> = 8,2, 16,3 Гц, 1H), 1,03-1,12 (м, 1H), 0,99 (т, <i>J</i> = 7,5 Гц, 3H). ЖХ-МС <i>m/z</i> = 358 [МН] ⁺ .
168	 (-) 4-(5-(2,4-диметокси-3-пропoxифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 1	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,70 (с, 1H), 8,47 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 8,42 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,73 (т, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1H), 7,09 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,91 (д, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 4,25-4,32 (м, 1H), 3,90 (т, <i>J</i> = 6,5 Гц, 2H), 3,79-3,87 (м, 4H), 3,65 (с, 3H), 3,45-3,54 (м, 1H), 1,65-1,76 (м, 2H), 1,32 (дд, <i>J</i> = 8,2, 16,3 Гц, 1H), 1,03-1,12 (м, 1H), 0,99 (т, <i>J</i> = 7,5 Гц, 3H). ЖХ-МС <i>m/z</i> = 358 [МН] ⁺ . [α] _D ²⁰ -18,8 (с = 0,1, EtOH).
169	 4-(5-(4-метокси-3-((тетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)окси)фенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ 8,69 (ш с, 1H), 8,42 (ш с, 1H), 7,90 (ш с, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,30 (д, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 7,09 (д, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 4,44-4,54 (м, 1H), 4,27 (т, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 3,74-3,89 (м, 4H), 3,45-3,56 (м, 1H), 2,75-2,85 (м, 2H), 2,56-2,66 (м, 2H), 2,13-2,18 (м, 2H), 1,76-1,88 (м, 2H), 1,27-1,37 (м, 1H), 1,14 (дд, <i>J</i> = 10,3, 16,1 Гц, 1H). ЖХ-МС <i>m/z</i> = 386 [МН] ⁺ .
170	 4-(5-(4-метокси-3-((тетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)окси)фенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 1	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ 8,69 (ш с, 1H), 8,42 (ш с, 1H), 7,90 (ш с, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,30 (д, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 7,09 (д, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 4,44-4,54 (м, 1H), 4,27 (т, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 3,74-3,89 (м, 4H), 3,45-3,56 (м, 1H), 2,75-2,85 (м, 2H), 2,56-2,66 (м, 2H), 2,13-2,18 (м, 2H), 1,76-1,88 (м, 2H), 1,27-1,37 (м, 1H), 1,14 (дд, <i>J</i> = 10,3, 16,1 Гц, 1H). ЖХ-МС <i>m/z</i> = 386 [МН] ⁺ . RT [Аналитический SFC Способ Z] = 5,20 мин.
171		¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,65 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,02 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,84 (д, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 4,24 (т, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 4,03

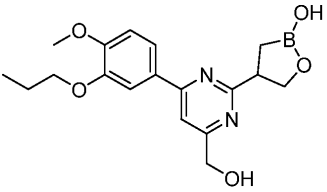
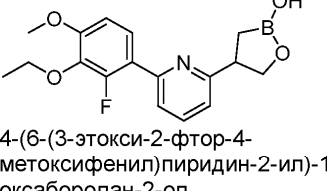
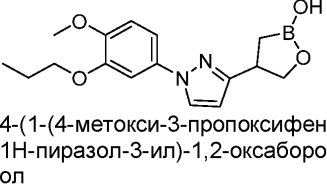
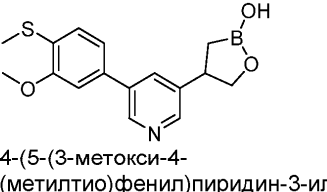
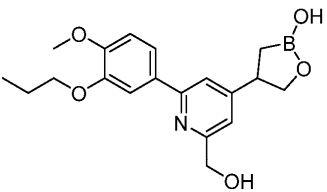
	 4-(5-(3-этоксифенил)-6-этилпиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	(кв, $J = 6,8$ Гц, 2H), 3,75-3,84 (м, 4H), 3,39-3,52 (м, 1H), 2,69 (кв, $J = 7,4$ Гц, 2H), 1,21-1,37 (м, 4H), 1,00-1,17 (м, 4H). ЖХ-МС $m/z = 342$ [МН] ⁺ .
172	 4-(3'-этоксифенил)-1,2-оксаборолан-2-ол	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,66 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,49 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,37 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J = 9,8$ Гц, 2H), 7,17-7,22 (м, 2H), 4,26 (т, $J = 8,2$ Гц, 1H), 4,19 (кв, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,81 (т, $J = 8,9$ Гц, 1H), 3,43-3,52 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 1,36 (т, $J = 7,0$ Гц, 3H), 1,29 (дд, $J = 8,2, 16,3$ Гц, 1H), 1,09 (дд, $J = 10,1, 16,3$ Гц, 1H). ЖХ-МС $m/z = 329$ [МН] ⁺ .
173	 4-(5-(3-хлор-5-этоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 2	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,75 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,48 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,02 (т, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,34 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 4,18-4,30 (м, 3H), 3,83-3,91 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,44-3,57 (м, 1H), 1,39 (т, $J = 6,9$ Гц, 3H), 1,26-1,34 (м, 1H), 1,12-1,22 (м, 1H). ЖХ-МС $m/z = 348$ [МН] ⁺ . RT [Аналитический SFC Способ E] = 5,33 мин.
174	 4-(3-(4,5-диметоксипиридин-2-ил)фенил)-1,2-оксаборолан-2-ол	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,65 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,87 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,38 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,29 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,27 (т, $J = 8,4$ Гц, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 3,82 (т, $J = 8,4$ Гц, 1H), 3,44-3,53 (м, 1H), 1,30 (кв, $J = 8,0$ Гц, 1H), 1,08 (кв, $J = 10,0$ Гц, 1H). ЖХ-МС $m/z = 300$ [МН] ⁺ .
175	 4-(4-(3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил)-6-метоксипиримидин-2-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,60 (с, 1H), 7,72-7,79 (м, 2H), 7,23 (с, 1H), 7,05 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 4,92 (ш с, 1H), 4,29 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,10 (дд, $J = 6,0, 8,5$ Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,55-3,63 (м, 14,2 Гц, 1H), 1,93 (д, $J = 5,5$ Гц, 2H), 1,72 (ш с, 4H), 1,58 (ш с, 2H), 1,22-1,36 (м, 2H). ЖХ-МС $m/z = 385$ [МН] ⁺ .

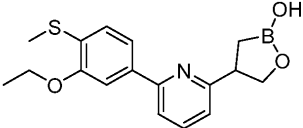
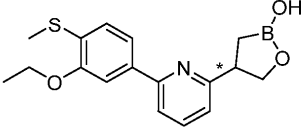
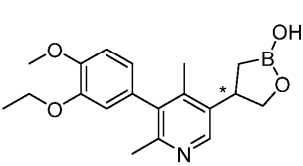
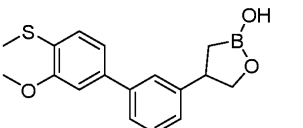
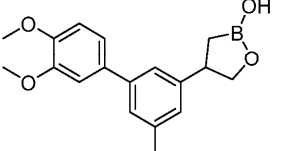
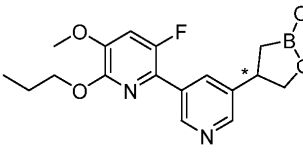
176	 4-(4-(3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил)-6-метоксипиримидин-2-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 2	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,60 (с, 1H), 7,72-7,79 (м, 2H), 7,23 (с, 1H), 7,05 (д, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 4,92 (ш с, 1H), 4,29 (т, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 4,10 (дд, <i>J</i> = 6,0, 8,5 Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,55-3,63 (м, 14,2 Гц, 1H), 1,93 (д, <i>J</i> = 5,5 Гц, 2H), 1,72 (ш с, 4H), 1,58 (ш с, 2H), 1,22-1,36 (м, 2H). ЖХ-МС <i>m/z</i> = 385 [МН] ⁺ . RT [Аналитический SFC Способ Z] = 2,79 мин.
177	 3'-(2-гидрокси-1,2-оксаборолан-4-ил)-3,4-диметокси-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 7,19-7,53 (м, 7H) 4,22-4,31 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 3,79-3,83 (т, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 3,42-3,53 (м, 1H), 1,26-1,32 (м, 1H), 1,04-1,11 (м, 1H). ЖХ-МС <i>m/z</i> = 322 [МН] ⁺ .
178	 4-(5-метокси-4-пропокси-[2,3'-бипиридин]-5'-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,89 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 8,45 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 4,18 (т, <i>J</i> = 6,4 Гц, 2H), 3,97 (с, 3H), 3,87 (ш с, 1H), 3,39 (ш с, 1H), 1,85-1,94 (м, 2H), 1,29 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 1,10 (т, <i>J</i> = 7,6 Гц, 3H). ЖХ-МС <i>m/z</i> = 329 [МН] ⁺ .
179	 4-(5-метокси-4-пропокси-[2,3'-бипиридин]-5'-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 1	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,89 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 8,45 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 4,18 (т, <i>J</i> = 6,4 Гц, 2H), 3,97 (с, 3H), 3,87 (ш с, 1H), 3,39 (ш с, 1H), 1,85-1,94 (м, 2H), 1,29 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 1,10 (т, <i>J</i> = 7,6 Гц, 3H). ЖХ-МС <i>m/z</i> = 329 [МН] ⁺ . RT [Аналитический SFC Способ G] = 4,36 мин.
180	 4-(2-(гидроксиметил)-6-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 1	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,73 (с, 1H), 7,61-7,67 (м, 3H), 7,26 (с, 1H), 7,03 (д, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 5,40 (т, <i>J</i> = 5,9 Гц, 1H), 4,58 (д, <i>J</i> = 5,4 Гц, 2H), 4,29 (т, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 4,00 (т, <i>J</i> = 6,6 Гц, 2H), 3,85 (т, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,46-3,54 (м, 1H), 1,72-1,81 (м, 2H), 1,32 (дд, <i>J</i> = 8,3, 16,1 Гц, 1H), 1,09 (дд, <i>J</i> = 9,5, 16,4 Гц, 1H), 0,98-1,03 (м, 3H). ЖХ-МС <i>m/z</i> = 358 [МН] ⁺ . RT [Аналитический SFC Способ L] = 3,58 мин.
181	 4-(2-(гидроксиметил)-6-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 1	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,69 (с, 1H), 7,78 (д, <i>J</i> = 2,2 Гц, 1H), 7,60 (д, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 7,12 (д, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 4,32 (дд, <i>J</i> = 7,6, 9,0 Гц, 1H), 4,12 (дд, <i>J</i> = 6,6, 9,0 Гц, 1H), 3,97-3,99 (м, 1H), 3,76-

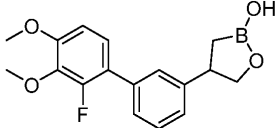
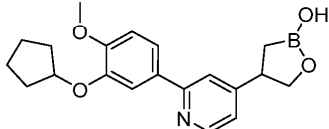
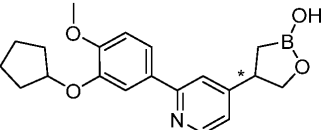
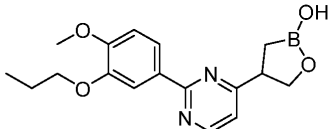
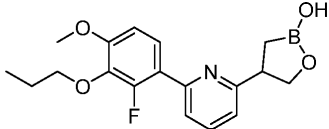
	(-) 4-(5-(3-циклопропокси-4-метоксифенил)-1,2,4-тиадиазол-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 2	^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400МГц): δ 3,88 (м, 4H), 1,25-1,43 (м, 2H), 0,77-0,86 (м, 2H), 0,67-0,74 (м, 2H). ЖХ-МС $m/z = 333$ [МН] $^+$. $[\alpha]^{20}_D -12,7$ ($c = 0,1$, EtOH).
182	 4-(4'-этокси-3'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400МГц): δ 7,50 (ш с, 1H), 7,46 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,35 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,14-7,22 (м, 3H), 7,01 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 4,26 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 4,04 (кв, $J = 7,0$ Гц, 2H), 3,79-3,84 (м, 4H), 3,42-3,51 (м, 1H), 1,26-1,36 (м, 4H), 1,05-1,12 (м, 1H). ЖХ-МС $m/z = 313$ [МН] $^+$.
183	 4-(3'-изобутоксифенил)-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400МГц): δ 7,44-7,56 (м, 2H), 7,32-7,39 (м, 1H), 7,15-7,24 (м, 3H), 7,00-7,04 (м, 1H), 4,15 (т, $J = 10,5$ Гц, 1H), 4,02-4,06 (м, 1H), 3,79-3,84 (м, 5H), 3,43-3,51 (м, 1H), 1,99-2,09 (м, 1H), 1,22-1,32 (м, 1H), 1,05-1,11 (м, 1H), 0,98-1,01 (м, 6H). ЖХ-МС $m/z = 359$ [МН+H $_2$ O] $^+$.
184	 4-(3'-циклобутоксифенил)-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400МГц): δ 7,46 (с, 1H), 7,40-7,44 (м, 1H), 7,36 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,21 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,16 (дд, $J = 2,1, 8,4$ Гц, 1H), 6,99-7,05 (м, 2H), 4,75-4,83 (м, 1H), 4,26 (т, $J = 8,2$ Гц, 1H), 3,78-3,84 (м, 4H), 3,41-3,54 (м, 1H), 2,39-2,47 (м, 2H), 2,02-2,14 (м, 2H), 1,74-1,84 (м, 1H), 1,59-1,71 (м, 1H), 1,29 (дд, $J = 8,2, 16,3$ Гц, 1H), 1,05-1,12 (м, 1H), 1,03 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H). ЖХ-МС $m/z = 339$ [МН] $^+$.
185	 4-(2-(3-этокси-4-метоксифенил)-6-метоксипиримидин-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400МГц): δ 8,67 (с, 1H), 7,99 (дд, $J = 2,0, 8,5$ Гц, 1H), 7,96 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,06 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 6,64 (с, 1H), 4,26 (дд, $J = 7,3, 8,8$ Гц, 1H), 4,10 (кв, $J = 6,9$ Гц, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,95 (дд, $J = 6,0, 9,0$ Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,48-3,54 (м, 1H), 1,37 (т, $J = 7,0$ Гц, 3H), 1,21-1,27 (м, 1H), 1,11-1,18 (м, 1H). ЖХ-МС $m/z = 345$ [МН] $^+$.
186	 (-) 4-(2-(3-этокси-4-метоксифенил)-6-метоксипиримидин-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 2	^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400МГц): δ 8,67 (с, 1H), 7,99 (дд, $J = 2,0, 8,5$ Гц, 1H), 7,96 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,06 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 6,64 (с, 1H), 4,26 (дд, $J = 7,3, 8,8$ Гц, 1H), 4,10 (кв, $J = 6,9$ Гц, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,95 (дд, $J = 6,0, 9,0$ Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,48-3,54 (м, 1H), 1,37 (т, $J = 7,0$ Гц, 3H), 1,21-1,27 (м, 1H), 1,11-1,18 (м, 1H). ЖХ-МС $m/z = 345$ [МН] $^+$. $[\alpha]^{20}_D -37,4$ ($c = 0,1$, EtOH).

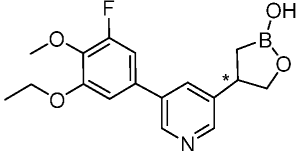
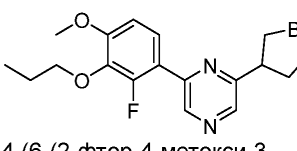
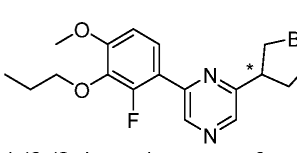
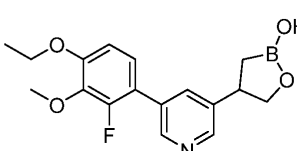
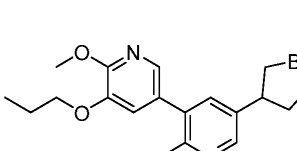
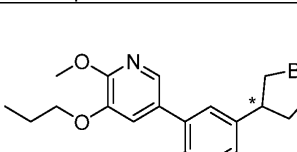
187	 4-(5-(4-этокси-3-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,73 (с, 1H), 8,71 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 8,42 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,94 (т, <i>J</i> = 2,2 Гц, 1H), 7,28 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,21-7,25 (м, 1H), 7,03-7,07 (м, 1H), 4,27 (т, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 4,05 (кв, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2H), 3,83-3,88 (м, 4H), 3,47-3,55 (м, 1H), 1,27-1,37 (м, 4H), 1,10-1,19 (м, 1H). ЖХ-МС <i>m/z</i> = 314 [МН] ⁺ .
188	 4-(5-(4-этокси-3-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 2	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,73 (с, 1H), 8,71 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 8,42 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,94 (т, <i>J</i> = 2,2 Гц, 1H), 7,28 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,21-7,25 (м, 1H), 7,03-7,07 (м, 1H), 4,27 (т, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 4,05 (кв, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2H), 3,83-3,88 (м, 4H), 3,47-3,55 (м, 1H), 1,27-1,37 (м, 4H), 1,10-1,19 (м, 1H). ЖХ-МС <i>m/z</i> = 314 [МН] ⁺ . RT [Аналитический SFC Способ АА] = 3,61 мин.
189	 4-(5-(3-этокси-4-метоксифенил)-4-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 2	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,71 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,04 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 6,90 (д, <i>J</i> = 2,3 Гц, 1H), 6,82-6,85 (м, 1H), 4,24-4,28 (м, 1H), 4,03 (кв, <i>J</i> = 7,0 Гц, 2H), 3,90-3,95 (м, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,63-3,71 (м, 1H), 2,22 (с, 3H), 1,30-1,36 (м, 4H), 1,04-1,10 (м, 1H). ЖХ-МС <i>m/z</i> = 328 [МН] ⁺ . RT [Аналитический SFC Способ Е] = 5,71 мин.
190	 4-(5-(3-изопропокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 2	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,72 (с, 1H), 8,69 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 8,42 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,92 (т, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,29 - 7,24 (м, 2H), 7,07 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 4,68-4,74 (м, 1H), 4,27 (т, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 3,86 (т, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,47-3,55 (м, 1H), 1,26-1,35 (м, 7H), 1,10-1,18 (м, 1H). ЖХ-МС <i>m/z</i> = 328 [МН] ⁺ . RT [Аналитический SFC Способ ВА] = 5,69 мин.
191	 3-этокси-3'-(2-гидрокси-1,2-оксаборолан-4-ил)-4-метокси-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 7,31-7,46 (м, 3H), 7,33-7,36 (м, 2H), 7,27 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,18-4,28 (м, 3H), 3,90 (с, 3H), 3,81 (т, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 3,45-3,52 (м, 1H), 1,26-1,34 (м, 4H), 1,08-1,11 (м, 1H). ЖХ-МС <i>m/z</i> = 338 [МН] ⁺ .
192	 3-этокси-3'-(2-гидрокси-1,2-оксаборолан-4-ил)-4-метокси-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил	RT [Аналитический SFC Способ СА] = 3,14 мин.

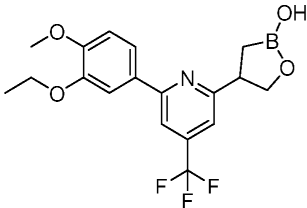
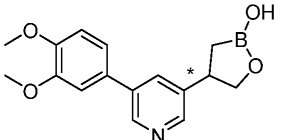
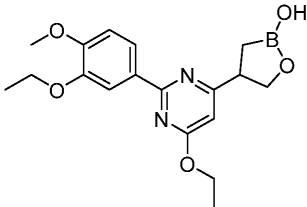
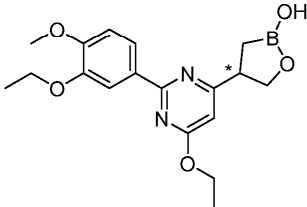
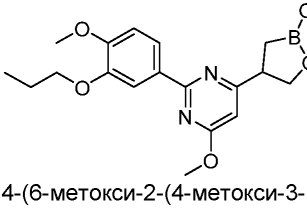
	бифенил]-2-карбонитрил, энантиомер 2	
193	 4-(5-(3-циклопропокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 1	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,69-8,72 (м, 2H), 8,44 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,91 (т, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,53 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,28 (дд, <i>J</i> = 2,4, 8,3 Гц, 1H), 7,07 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,25-4,31 (м, 1H), 3,97-4,01 (м, 1H), 3,86 (т, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,46-3,57 (м, 1H), 1,32 (дд, <i>J</i> = 8,1, 16,4 Гц, 1H), 1,14 (дд, <i>J</i> = 10,3, 16,1 Гц, 1H), 0,76-0,83 (м, 2H), 0,67-0,72 (м, 2H). ЖХ-МС <i>m/z</i> = 326 [МН] ⁺ . RT [Аналитический SFC Способ D] = 5,38 мин.
194	 (-) 4-(2-(3-этокси-4-метоксифенил)тиазол-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 1	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,66 (ш с, 1H), 7,42-7,46 (м, 2H), 7,30 (с, 1H), 7,05 (д, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 4,24-4,28 (м, 1H), 4,09 (кв, <i>J</i> = 7,0 Гц, 2H), 3,90-3,95 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,55-3,63 (м, 1H), 1,36 (т, <i>J</i> = 7,0 Гц, 3H), 1,25-1,31 (м, 1H), 1,11-1,18 (м, 1H). ЖХ-МС <i>m/z</i> = 320 [МН] ⁺ . RT [Аналитический SFC Способ DA] = 4,47 мин. [α] ²⁰ _D -17,4 (с = 0,1, EtOH).
195	 4-(6-(2-гидроксиэтокси)-2-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиримидин-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,65 (с, 1H), 7,97 (дд, <i>J</i> = 2,0, 8,3 Гц, 1H), 7,93 (д, <i>J</i> = 1,7 Гц, 1H), 7,06 (д, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 6,64 (с, 1H), 4,89 (т, <i>J</i> = 5,4 Гц, 1H), 4,42-4,47 (м, 2H), 4,26 (дд, <i>J</i> = 7,3, 9,0 Гц, 1H), 4,00 (т, <i>J</i> = 6,5 Гц, 2H), 3,95 (дд, <i>J</i> = 6,4, 9,0 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,74-3,80 (м, 2H), 3,47-3,54 (м, 1H), 1,73-1,81 (м, 2H), 1,20-1,28 (м, 1H), 1,10-1,17 (м, 1H), 1,01 (т, <i>J</i> = 7,3 Гц, 3H). ЖХ-МС <i>m/z</i> = 406 [МН+H ₂ O] ⁺ .
196	 (-) 4-(6-(2-гидроксиэтокси)-2-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиримидин-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 1	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,65 (с, 1H), 7,97 (дд, <i>J</i> = 2,0, 8,3 Гц, 1H), 7,93 (д, <i>J</i> = 1,7 Гц, 1H), 7,06 (д, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 6,64 (с, 1H), 4,89 (т, <i>J</i> = 5,4 Гц, 1H), 4,42-4,47 (м, 2H), 4,26 (дд, <i>J</i> = 7,3, 9,0 Гц, 1H), 4,00 (т, <i>J</i> = 6,5 Гц, 2H), 3,95 (дд, <i>J</i> = 6,4, 9,0 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,74-3,80 (м, 2H), 3,47-3,54 (м, 1H), 1,73-1,81 (м, 2H), 1,20-1,28 (м, 1H), 1,10-1,17 (м, 1H), 1,01 (т, <i>J</i> = 7,3 Гц, 3H). ЖХ-МС <i>m/z</i> = 406 [МН+H ₂ O] ⁺ . [α] ²⁰ _D -38,9 (с = 0,1, EtOH).
197		¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ 8,59 (с, 1H), 7,73-7,75 (м, 3H), 7,64 (д, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 7,15-7,17 (м, 1H), 7,03 (д, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 4,27-4,31 (м, 1H), 3,95-3,99 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 3,57-

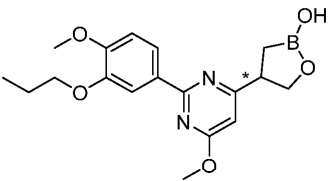
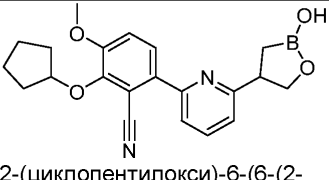
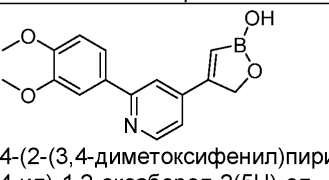
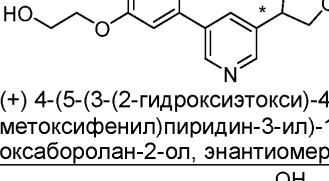
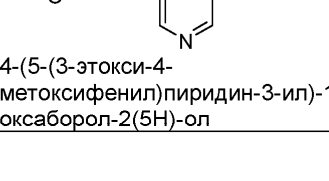
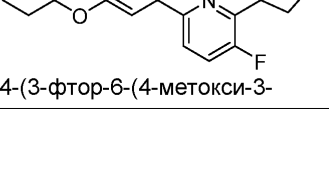
	4-(6-(3,4-диметоксифенил)пиридин-2-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	3,60 (м, 1H), 1,15-1,29 (м, 2H). ЖХ-МС $m/z = 298$ [МН] ⁺ .
198	 4-(4-(гидроксиметил)-6-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиримидин-2-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ 8,71 (ш с, 1H), 7,70-7,81 (м, 3H), 7,53 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,07-7,14 (м, 1H), 5,71 (ш с, 1H), 4,55 (д, <i>J</i> = 5,5 Гц, 2H), 4,29 (т, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 3,95-4,11 (м, 2H), 3,81-3,88 (м, 4H), 1,71-1,83 (м, 2H), 1,27 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 0,96-1,05 (м, 4H). ЖХ-МС $m/z = 359$ [МН] ⁺ .
199	 4-(6-(3-этоксид-2-фтор-4-метоксифенил)пиридин-2-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ 8,60 (ш с, 1H), 7,75-7,82 (м, 1H), 7,67 (т, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,55 (д, <i>J</i> = 6,4 Гц, 1H), 7,25 (д, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,02 (д, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1H), 4,25-4,32 (м, 1H), 4,06 (кв, <i>J</i> = 7,0 Гц, 2H), 3,96-4,02 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,61 (тд, <i>J</i> = 8,0, 15,8 Гц, 1H), 1,13-1,32 (м, 5H). ЖХ-МС $m/z = 332$ [МН] ⁺ .
200	 4-(1-(4-метокси-3-пропоксифенил)-1H-пиразол-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ 8,61 (с, 1H), 8,30 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,33 (д, <i>J</i> = 2,5 Гц, 1H), 7,25 (дд, <i>J</i> = 2,5, 8,5 Гц, 1H), 7,01 (д, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 6,37 (д, <i>J</i> = 2,5 Гц, 1H), 4,18-4,25 (м, 1H), 3,98 (т, <i>J</i> = 6,5 Гц, 2H), 3,89 (т, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,44-3,52 (м, 1H), 1,71-1,80 (м, 2H), 1,27 (дд, <i>J</i> = 8,5, 16,1 Гц, 1H), 1,03-1,13 (м, 1H), 0,99 (т, <i>J</i> = 7,3 Гц, 3H). ЖХ-МС $m/z = 317$ [МН] ⁺ .
201	 4-(5-(3-метокси-4-(метилтио)фенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ 8,60 (ш с, 1H), 7,75-7,82 (м, 1H), 7,67 (т, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,55 (д, <i>J</i> = 6,4 Гц, 1H), 7,25 (д, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,02 (д, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1H), 4,25-4,32 (м, 1H), 4,06 (кв, <i>J</i> = 7,0 Гц, 2H), 3,96-4,02 (м, 1H), 3,87 (с, 2H), 3,57-3,65 (м, 1H), 1,13-1,33 (м, 5H). ЖХ-МС $m/z = 316$ [МН] ⁺ .
202	 4-(2-(гидроксиметил)-6-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ 8,74 (с, 1H), 7,61-7,69 (м, 3H), 7,26 (с, 1H), 7,03 (д, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 5,40 (т, <i>J</i> = 5,6 Гц, 1H), 4,58 (д, <i>J</i> = 5,9 Гц, 2H), 4,29 (т, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 4,00 (т, <i>J</i> = 6,4 Гц, 2H), 3,82-3,89 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,47-3,56 (м, 1H), 1,72-1,81 (м, 2H), 1,32 (дд, <i>J</i> = 8,3, 16,1 Гц, 1H), 1,09 (дд, <i>J</i> = 9,8, 16,6 Гц, 1H), 1,01 (т, <i>J</i> = 7,6 Гц, 3H). ЖХ-МС $m/z = 358$ [МН] ⁺ .
203		¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ 8,61 (ш с, 1H), 7,44-7,83 (м, 2H), 7,67-7,73 (м, 2H), 7,18-7,24 (м, 2H), 4,26-4,32 (м, 1H), 4,19 (кв, <i>J</i> = 7,1 Гц, 2H), 3,97 (дд, <i>J</i> = 6,6, 8,8 Гц, 1H), 3,57-3,64 (м, 1H),

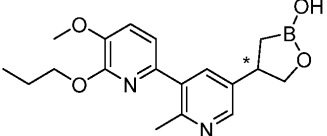
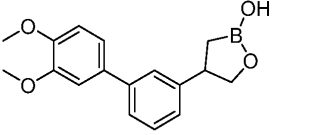
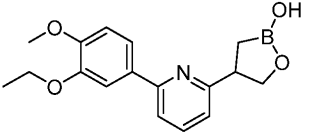
	 4-(6-(3-этокс-4-(метилтио)фенил)пиридин-2-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	2,42 (с, 3H), 1,38 (т, $J = 7,0$ Гц, 3H), 1,22-1,31 (м, 1H), 1,14-1,22 (м, 1H). ЖХ-МС $m/z = 330$ [МН] ⁺ .
204	 4-(6-(3-этокс-4-(метилтио)фенил)пиридин-2-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 1	RT [Аналитический SFC Способ Y] = 7,70 мин.
205	 (+) 4-(5-(3-этокс-4-метоксифенил)-4,6-диметилпиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 1	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ 8,70 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,03 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,72 (дд, $J = 2,0, 3,9$ Гц, 1H), 6,65 (ддд, $J = 2,0, 4,2, 8,1$ Гц, 1H), 4,22 (дд, $J = 7,3, 8,8$ Гц, 1H), 3,96-4,01 (м, 2H), 3,84-3,92 (м, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,54-3,62 (м, 1H), 2,13 (с, 3H), 1,97 (с, 3H), 1,25-1,34 (м, 4H), 0,99-1,09 (м, 1H). ЖХ-МС $m/z = 342$ [МН] ⁺ . $[\alpha]^{20}_D +9,6$ ($c = 0,1$, EtOH).
206	 4-(3'-метокс-4'-(метилтио)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ 8,65 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,51 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,38 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,26 (д, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,20 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H), 4,26 (т, $J = 8,2$ Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,82 (т, $J = 8,9$ Гц, 1H), 3,44-3,52 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 1,29 (дд, $J = 8,2, 16,3$ Гц, 1H), 1,09 (дд, $J = 10,3, 16,1$ Гц, 1H). ЖХ-МС $m/z = 315$ [МН] ⁺ .
207	 4-(3',4'-диметокс-5-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ 8,64 (с, 1H), 7,27-7,30 (м, 2H), 7,14-7,18 (м, 2H), 6,99-7,02 (м, 2H), 4,22-4,26 (м, 1H), 3,78-3,84 (м, 7H), 3,37-3,46 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 1,24-1,30 (м, 1H), 1,04-1,11 (м, 1H). ЖХ-МС $m/z = 313$ [МН] ⁺ .
208	 (+) 4-(3-фтор-5-метокс-6-пропокси-[2,3'-бипиридин]-5'-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 2	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ 8,89 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,49 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,49 (д, $J = 12,0$ Гц, 1H), 4,28-4,33 (м, 3H), 3,87 (с, 3H), 3,82 (т, $J = 8,7$ Гц, 1H), 3,49-3,57 (м, 1H), 1,73-1,81 (м, 2H), 1,31-1,37 (м, 1H), 1,03-1,09 (м, 1H), 0,98 (т, $J = 7,5$ Гц, 3H). ЖХ-МС $m/z = 347$ [МН] ⁺ . $[\alpha]^{20}_D +20,4$ ($c = 0,1$, EtOH).
209		¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ 8,66 (ш с, 1H), 7,35-7,40 (м, 2H), 7,26-7,34 (м, 2H), 7,18 (т, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,95-7,00

	 4-(2'-фтор-3',4'-диметокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	(м, 1H), 4,22-4,28 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,77-3,84 (м, 4H), 3,41-3,52 (м, 1H), 1,29 (кв, $J = 8,0$ Гц, 1H), 1,04 (кв, 8,0 Гц, 1H). ЖХ-МС $m/z = 317$ [МН] ⁺ .
210	 4-(2-(3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,72 (с, 1H), 8,50 (д, $J = 5,4$ Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,66 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,62 (дд, $J = 2,2, 8,6$ Гц, 1H), 7,18 (дд, $J = 1,2, 5,1$ Гц, 1H), 7,03 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 4,87-4,94 (м, 1H), 4,24-4,31 (м, 1H), 3,84 (т, $J = 9,0$ Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,42-3,55 (м, 1H), 1,87-1,96 (м, 2H), 1,70-1,80 (м, 4H), 1,56-1,63 (м, 2H), 1,30 (дд, $J = 8,3, 16,1$ Гц, 1H), 1,10 (дд, $J = 10,0, 16,4$ Гц, 1H). ЖХ-МС $m/z = 354$ [МН] ⁺ .
211	 4-(2-(3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил)пиридин-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 2	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,72 (с, 1H), 8,50 (д, $J = 5,4$ Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,66 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,62 (дд, $J = 2,2, 8,6$ Гц, 1H), 7,18 (дд, $J = 1,2, 5,1$ Гц, 1H), 7,03 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 4,87-4,94 (м, 1H), 4,24-4,31 (м, 1H), 3,84 (т, $J = 9,0$ Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,42-3,55 (м, 1H), 1,87-1,96 (м, 2H), 1,70-1,80 (м, 4H), 1,56-1,63 (м, 2H), 1,30 (дд, $J = 8,3, 16,1$ Гц, 1H), 1,10 (дд, $J = 10,0, 16,4$ Гц, 1H). ЖХ-МС $m/z = 354$ [МН] ⁺ . RT [Аналитический SFC Способ ЕА] = 4,27 мин.
212	 4-(2-(4-метокси-3-пропoxифенил)пиримидин-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ 8,71 (д, $J = 5,1$ Гц, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,00 (дд, $J = 1,8, 8,4$ Гц, 1H), 7,96 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,26 (д, $J = 4,9$ Гц, 1H), 7,08 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 4,30 (дд, $J = 7,5, 8,9$ Гц, 1H), 3,97-4,02 (м, 3H), 3,83 (с, 3H), 3,55-3,63 (м, 1H), 1,73-1,82 (м, 2H), 1,25-1,33 (м, 1H), 1,13-1,20 (м, 1H), 1,01 (т, $J = 7,5$ Гц, 3H). ЖХ-МС $m/z = 329$ [МН] ⁺ .
213	 4-(6-(2-фтор-4-метокси-3-пропoxифенил)пиридин-2-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ 8,61 (с, 1H), 7,75-7,80 (м, 1H), 7,66 (т, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,55 (дд, $J = 1,8, 7,7$ Гц, 1H), 7,24 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,99-7,04 (м, 1H), 4,27 (дд, $J = 7,8, 8,6$ Гц, 1H), 3,92-4,02 (м, 3H), 3,86 (с, 3H), 3,57-3,65 (м, 1H), 1,63-1,72 (м, 2H), 1,14-1,31 (м, 2H), 0,98 (т, $J = 7,3$ Гц, 3H). ЖХ-МС $m/z = 346$ [МН] ⁺ .
214		¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,75 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,47 (д, $J = 1,47$ Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,27 (дд, $J = 2,0, 11,7$ Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 4,27 (т, $J = 8,3$ Гц, 1H), 4,21 (кв, $J = 6,9$ Гц, 2H), 3,82-3,90 (м, 3H), 3,45-3,56 (м, 2H),

	 4-(5-(3-этокси-5-фтор-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 2	1,39 (т, $J = 6,9$ Гц, 3H), 1,26-1,34 (м, 1H), 1,12-1,20 (м, 1H). ЖХ-МС $m/z = 349$ $[M^+H_2O]^+$. RT [Аналитический SFC Способ D] = 4,59 мин.
215	 4-(6-(2-фтор-4-метокси-3-пропoxифенил)пиразин-2-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,81 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,67 (т, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,07 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 4,31 (т, $J = 8,3$ Гц, 1H), 3,94-4,06 (м, 3H), 3,89 (с, 3H), 3,67-3,75 (м, 1H), 1,64-1,73 (м, 2H), 1,27-1,36 (м, 1H), 1,15-1,25 (м, 1H), 0,98 (т, $J = 7,3$ Гц, 3H). ЖХ-МС $m/z = 347$ $[M^+H]^+$.
216	 4-(6-(2-фтор-4-метокси-3-пропoxифенил)пиразин-2-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 1	1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,81 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,67 (т, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,07 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 4,31 (т, $J = 8,3$ Гц, 1H), 3,94-4,06 (м, 3H), 3,89 (с, 3H), 3,67-3,75 (м, 1H), 1,64-1,73 (м, 2H), 1,27-1,36 (м, 1H), 1,15-1,25 (м, 1H), 0,98 (т, $J = 7,3$ Гц, 3H). ЖХ-МС $m/z = 347$ $[M^+H]^+$. RT [Аналитический SFC Способ C] = 4,40 мин.
217	 4-(5-(4-этокси-2-фтор-3-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,72 (с, 1H), 8,54 (т, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,48 (д, $J = 2,5$ Гц, 1H), 7,82 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,24 (т, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,98-7,02 (м, 1H), 4,25-4,31 (м, 1H), 4,14 (кв, $J = 6,9$ Гц, 2H), 3,81-3,87 (м, 4H), 3,46-3,56 (м, 1H), 1,38 (т, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1,32 (дд, $J = 8,3$, 16,3 Гц, 1H), 1,10 (дд, $J = 10,0$, 16,1 Гц, 1H). ЖХ-МС $m/z = 332$ $[M^+H]^+$.
218	 4-(6'-метокси-2-метил-5'-пропoxи-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400МГц): δ 8,69 (с, 1H), 8,37 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,69 (м, 1H), 7,54-7,56 (м, 1H), 7,27-7,33 (м, 1H), 4,23-4,27 (м, 1H), 3,98-4,01 (м, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,78-3,83 (м, 1H), 3,43-3,49 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 1,72-1,77 (м, 2H), 1,26-1,30 (м, 1H), 1,07-1,11 (м, 1H), 0,96-1,00 (м, 3H). ЖХ-МС $m/z = 343$ $[M^+H]^+$.
219	 (-) 4-(6'-метокси-2-метил-5'-пропoxи-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 1	1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400МГц): δ 8,69 (с, 1H), 8,37 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,69 (м, 1H), 7,54-7,56 (м, 1H), 7,27-7,33 (м, 1H), 4,23-4,27 (м, 1H), 3,98-4,01 (м, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,78-3,83 (м, 1H), 3,43-3,49 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 1,72-1,77 (м, 2H), 1,26-1,30 (м, 1H), 1,07-1,11 (м, 1H), 0,96-1,00 (м, 3H). ЖХ-МС $m/z = 343$ $[M^+H]^+$. RT [Аналитический

		SFC Способ Z] = 2,28 мин. $[\alpha]_D^{20}$ -16,2 (c = 0,1, EtOH).
220	 4-(6-(3-этоксифенил)-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	^1H ЯМР (MeOD- d_3 , 400МГц): δ 7,85 (с, 1H), 7,76 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,67 (дд, J = 2,0, 8,3 Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,06 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 4,17 (кв, J = 7,2 Гц, 3H), 4,02 (ш с, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,57 (ш с, 1H), 1,45 (т, J = 7,1 Гц, 3H), 1,33-1,41 (м, 1H), 1,24-1,32 (м, 1H). ЖХ-МС m/z 382 [МН] $^+$.
221	 4-(5-(3,4-диметоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 2	^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400МГц): δ 8,72 (д, J = 2,8 Гц, 2H), 8,43 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,95 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 7,25-7,29 (м, 1H), 7,06 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 4,28 (т, J = 4,28 Гц, 1H), 3,84-3,88 (м, 4H), 3,80 (с, 3H), 3,46-3,54 (м, 1H), 1,28-1,34 (м, 1H), 1,12-1,18 (м, 1H). ЖХ-МС m/z = 300 [МН] $^+$. RT [Аналитический SFC Способ FA] = 6,04 мин.
222	 4-(6-этоксифенил)-2-(3-этоксифенил)пиримидин-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400МГц): δ 8,66 (с, 1H), 7,93-7,99 (м, 2H), 7,05 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 6,59 (с, 1H), 4,47 (кв, J = 6,9 Гц, 2H), 4,25 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 4,09 (кв, J = 6,9 Гц, 2H), 3,91-3,98 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,48 (ш с, 1H), 1,36 (т, J = 7,0 Гц, 6H), 1,19-1,28 (м, 1H), 1,09-1,18 (м, 1H). ЖХ-МС m/z [Аналитический SFC Способ FA] = 359 [МН] $^+$.
223	 4-(6-этоксифенил)-2-(3-этоксифенил)пиримидин-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 1	^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400МГц): δ 8,66 (с, 1H), 7,93-7,99 (м, 2H), 7,05 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 6,59 (с, 1H), 4,47 (кв, J = 6,9 Гц, 2H), 4,25 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 4,09 (кв, J = 6,9 Гц, 2H), 3,91-3,98 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,48 (ш с, 1H), 1,36 (т, J = 7,0 Гц, 6H), 1,19-1,28 (м, 1H), 1,09-1,18 (м, 1H). ЖХ-МС m/z = 359 [МН] $^+$. RT [Аналитический SFC Способ D] = 2,97 мин.
224	 4-(6-метокси-2-(4-метокси-3-этоксифенил)пиримидин-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400МГц): δ 8,69 (с, 1H), 7,98 (дд, J = 2,0, 8,5 Гц, 1H), 7,94-7,97 (м, 1H), 7,06 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 6,63 (с, 1H), 4,26 (дд, J = 7,5, 9,0 Гц, 1H), 3,97-4,03 (м, 5H), 3,94 (дд, J = 6,0, 9,0 Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,50 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 1,72-1,81 (м, 2H), 1,20-1,27 (м, 1H), 1,10-1,17 (м, 1H), 1,00 (т, J = 7,5 Гц, 3H). ЖХ-МС m/z = 359 [МН] $^+$.

	пропоксифенил)пиримидин-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	
225	 (-) 4-(6-метокси-2-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиримидин-4-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 2	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,69 (с, 1H), 7,98 (дд, <i>J</i> = 2,0, 8,5 Гц, 1H), 7,94-7,97 (м, 1H), 7,06 (д, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 6,63 (с, 1H), 4,26 (дд, <i>J</i> = 7,5, 9,0 Гц, 1H), 3,97-4,03 (м, 5H), 3,94 (дд, <i>J</i> = 6,0, 9,0 Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,50 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 1,72-1,81 (м, 2H), 1,20-1,27 (м, 1H), 1,10-1,17 (м, 1H), 1,00 (т, <i>J</i> = 7,5 Гц, 3H). ЖХ-МС <i>m/z</i> = 359 [МН] ⁺ . [α] _D ²⁰ -16,9 (<i>c</i> = 0,1, EtOH).
226	 2-(циклопентилокси)-6-(6-(2-гидрокси-1,2-оксаборолан-4-ил)пиридин-2-ил)-3-метоксибензонитрил	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,57 (с, 1H), 7,81-7,88 (м, 1H), 7,59 (д, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 7,49-7,55 (м, 1H), 7,42-7,48 (м, 1H), 7,32 (д, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 5,11 (т, <i>J</i> = 5,1 Гц, 1H), 4,27 (т, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 4,08 (т, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,59-3,68 (м, 1H), 1,79-1,93 (м, 4H), 1,68-1,76 (м, 2H), 1,54-1,63 (м, 2H), 1,28-1,36 (м, 1H), 1,21-1,28 (м, 1H). ЖХ-МС <i>m/z</i> = 379 [МН] ⁺ .
227	 4-(2-(3,4-диметоксифенил)пиридин-4-ил)-1,2-оксаборол-2(5H)-ол	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ = 8,85 (с, 1H), 8,65 (д, <i>J</i> = 5,2 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,73-7,74 (м, 2H), 7,43 (д, <i>J</i> = 4,8 Гц, 1H), 7,06 (д, <i>J</i> = 4,8 Гц, 1H), 6,58 (с, 1H), 5,00 (д, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1H), 3,86 (м, 3H), 3,82 (с, 3H). ЖХ-МС <i>m/z</i> = 298 [МН] ⁺ .
228	 (+) 4-(5-(3-(2-гидроксиэтокси)-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 2	¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400МГц): δ 8,60 (ш с, 1H), 8,37 (ш с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,22-7,30 (м, 2H), 7,10 (д, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 4,16 (т, <i>J</i> = 4,6 Гц, 2H), 4,08 (ш с, 1H), 3,83-3,95 (м, 6H), 3,34-3,42 (м, 1H), 1,25-1,39 (м, 2H). ЖХ-МС <i>m/z</i> = 330 [МН] ⁺ . [α] _D ²⁰ +31,9 (<i>c</i> = 0,1, EtOH).
229	 4-(5-(3-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборол-2(5H)-ол	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,85 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,73 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,31-7,33 (м, 2H), 7,07 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 6,45 (с, 1H), 5,01 (с, 2H), 4,14 (кв, <i>J</i> = 6,8 Гц, 2H), 3,81 (с, 3H), 1,36 (кв, <i>J</i> = 6,8 Гц, 3H). ЖХ-МС <i>m/z</i> = 312 [МН] ⁺ .
230	 4-(3-фтор-6-(4-метокси-3-	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400МГц): δ 8,64 (ш с, 1H), 7,84 (дд, <i>J</i> = 3,4, 8,8 Гц, 1H), 7,67 (т, <i>J</i> = 4,6 Гц, 2H), 7,60 (дд, <i>J</i> = 1,5, 8,3 Гц, 1H), 7,03 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,27 (т, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 3,98-4,07 (м, 3H), 3,85 (д, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 1,72-1,80 (м, 2H), 1,22-1,27 (м, 2H), 1,00 (т, <i>J</i> = 7,3 Гц, 3H). ЖХ-МС <i>m/z</i> = 346 [МН] ⁺ . RT [Аналитический SFC

	пропоксифенил)пиридин-2-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 1	Способ G] = 3,25 мин.
231	 (-) 4-(5-метокси-2'-метил-6-пропоксифенил)пиридин-2-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, энантиомер 1	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400МГц): δ 8,67 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,37 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 4,21-4,28 (м, 3H), 3,76-3,85 (м, 4H), 3,41-3,50 (м, 1H), 2,52 (с, 3H), 1,70-1,78 (м, 2H), 1,29 (дд, J = 8,2, 16,3 Гц, 1H), 1,06 (дд, J = 10,0, 16,1 Гц, 1H), 0,95 (т, J = 7,5 Гц, 3H). ЖХ-МС m/z = 343 [MH] ⁺ . [α] _D ²⁰ -20,1 (c = 0,1, EtOH).
232	 4-(3',4'-диметокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400МГц): δ 7,51 (с, 1H), 7,45 (br d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,34-7,35 (м, 1H), 7,16-7,23 (м, 3H), 7,02 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,22-4,28 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,81 (с, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,42-3,51 (м, 1H), 1,25-1,31 (м, 1H), 1,05-1,12 (м, 1H). ЖХ-МС m/z = 299 [MH] ⁺ .
233	 4-(6-(3-этоксифенил)пиридин-2-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц): δ 8,57 (с, 1H), 7,61-7,70 (м, 3H), 7,59 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,11-7,13 (м, 1H), 7,00 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,23-4,28 (м, 1H), 4,07-4,09 (м, 2H), 3,92-3,96 (м, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,56-3,58 (м, 1H), 1,33 (т, J = 7,0 Гц, 3H), 1,16-1,24 (м, 2H). ЖХ-МС m/z = 314 [MH] ⁺ .

Рентгеновский анализ монокристалла кристаллического (R) 4-(5-(3-этоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола (пример 3).

Кристаллическую структуру примера 3 определяли с использованием рентгеновского дифракционного анализа монокристалла. Сбор рентгеновских дифракционных данных монокристалла осуществляли на дифрактометре Bruker D8 Quest при комнатной температуре. Сбор данных состоял из омега- и фисканов. Структуру определяли с помощью внутреннего фазирования, используя набор программного обеспечения SHELX в пространственной группе P2₁ моноклинной системы. Затем структуру оптимизировали, применяя способ наименьших квадратов в полноматричном приближении. Все неводородные атомы находили и оптимизировали, используя анизотропные параметры замещения. Атомы водорода, расположенные на кислороде, определяли из карты разностей Фурье и уточняли по ограниченными расстояниями. Оставшиеся атомы водорода располагали в рассчитанные положения и давали насканировать на их атомы носители. Конечное уточнение включало изотропные параметры замещения для всех атомов водорода. Анализ абсолютной структуры, применяя возможные способы (Hoof 2008), осуществляли, используя PLATON (Spek 2010). Параметр Гоофта (Hoof) представлен как 0,02 с Esd 0,003, и параметр Парсона (Parson) представлен как 0,02 с Esd 0,003. Конечный R-индекс составлял 4,5%. Окончательная разность Фурье не обнаружила ни отсутствия, ни смещения электронной плотности.

Фиг. 1 представляет собой полученную рентгеновскую структуру (графическое изображение ORTEP) кристаллического (R) 4-(5-(3-этоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола (пример 3). Данные кристаллической структуры приведены в табл. 3.

Таблица 3. Данные кристалла и уточнение структуры для примера 3

Эмпирическая формула	$C_{17}H_{20}BN_4O_4$	
Масса по формуле	313,15	
Температура	296(2) K	
Длина волны	1,54178 Å	
Кристаллическая система	Моноклинная	
Пространственная группа	$P2_1$	
Параметры элементарной ячейки	$a = 11,0798(5)$ Å	$\alpha = 90^\circ$.
	$b = 13,1083(6)$ Å	$\beta = 99,346(2)^\circ$.
	$c = 11,2398(6)$ Å	$\gamma = 90^\circ$.
Объем	1610,77(13) Å ³	
Z	4	
Плотность (рассчитанная)	1,291 мг/м ³	
Коэффициент поглощения	0,738 мм ⁻¹	
F(000)	664	
Размер кристалла	0,360 x 0,220 x 0,140 мм ³	
Диапазон тета для сбора данных	от 3,986 до 70,310°	
Диапазоны индекса	$-13 \leq h \leq 13$, $-16 \leq k \leq 15$, $-13 \leq l \leq 12$	
Собранные отражения	29459	
Независимые отражения	6084 [$R(\text{int}) = 0,0304$]	
Заполненность до тета = 67,679°	99,9 %	
Корректирование поглощения	Эмпирическое	
Способ уточнения	Наименьших квадратов в полноматричном приближении F^2	
Данные/ограничения/параметры	6084 / 3 / 426	
Критерий согласованности на F^2	1,132	
Конечные R индексы [$I > 2$ сигма(I)]	$R1 = 0,0446$, $wR2 = 0,1005$	
R-индексы (все данные)	$R1 = 0,0452$, $wR2 = 0,1013$	
Абсолютный параметр структуры	0,02(3)	
Коэффициент экстинкции	0,125(4)	
Наибольший диф. пик и яма	0,307 и -0,371 е.Å ⁻³	

Рентгеновский анализ монокристалла кристаллического (R) 4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола (пример 4).

Кристаллическую структуру примера 4 определяли с использованием рентгеновского дифракционного анализа монокристалла. Сбор рентгеновских дифракционных данных монокристалла осуществляли на дифрактометре Bruker D8 Venture при температуре -150°C. Сбор данных состоял из омега- и фиксированных. Структуру определяли с помощью внутреннего фазирования, используя набор программного обеспечения SHELX в пространственной группе $P2_1$ моноклинной системы. Затем структуру оптимизировали, применяя способ наименьших квадратов в полноматричном приближении. Все неводородные атомы находили и оптимизировали, используя анизотропные параметры замещения. Атомы водорода, расположенные на кислороде, определяли из карты разностей Фурье и уточняли по ограниченному расстоянию. Оставшиеся атомы водорода располагали в рассчитанные положения и давали наскоки на их атомы носители. Конечное уточнение включало изотропные параметры замещения для всех атомов водорода. Анализ абсолютной структуры, применяя возможные способы (Hoofit 2008), осуществляли, используя PLATON (Spek 2010). Параметр Гоофта (Hoofit) представлен как 0,08 с Esd 0,003, и параметр Парсона (Parson) представлен как 0,15 с Esd 0,002. Конечный R-индекс составлял 4,6%. Окончательная разность Фурье не обнаружила ни отсутствия, ни смещения электронной плотности.

Фиг. 2 представляет собой полученную рентгеновскую структуру (графическое изображение ORTEP) кристаллического (R) 4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола (пример 4). Данные кристаллической структуры приведены в табл. 4.

Таблица 4. Данные кристалла и уточнение структуры для примера 4

Эмпирическая формула	$C_{18}H_{22}BN_4O_4$
Масса по формуле	327,17
Температура	123(2) K
Длина волны	1,54178 Å
Кристаллическая система	Моноклинная
Пространственная группа	$P2_1$
Параметры элементарной ячейки	$a = 10,7077(14)$ Å $\alpha = 90^\circ$. $b = 13,4140(17)$ Å $\beta = 110,396(5)^\circ$. $c = 13,0151(16)$ Å $\gamma = 90^\circ$.
Объем	1752,2(4) Å ³
Z	4
Плотность (рассчитанная)	1,240 мг/м ³
Коэффициент поглощения	0,699 мм ⁻¹
F(000)	696
Размер кристалла	0,240 x 0,160 x 0,120 мм ³
Диапазон тета для сбора данных	от 3,623 до 72,240°
Диапазоны индекса	$-12 \leq h \leq 13$, $-16 \leq k \leq 16$, $-16 \leq l \leq 16$
Собранные отражения	63647
Независимые отражения	6737 [R(int) = 0,0312]
Заполненность до тета = 67,679°	98,8 %
Корректирование поглощения	Эмпирическая
Способ уточнения	Наименьших квадратов в полноматричном приближении F ²
Данные/ограничения/параметры	6737 / 3 / 443
Критерий согласованности на F ²	1,044
Конечные R индексы [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0,0457, wR2 = 0,1282
R-индексы (все данные)	R1 = 0,0477, wR2 = 0,1311
Абсолютный параметр структуры	0,08(3)
Коэффициент экстинкции	не определяли
Наибольший диф. пик и яма	0,279 и -0,203 е.Å ⁻³

Рентгеновский анализ монокристалла кристаллического (S) 4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола (пример 5).

Кристаллическую структуру примера 5 также определяли с использованием рентгеновского дифракционного анализа монокристалла. Сбор рентгеновских дифракционных данных монокристалла осуществляли на дифрактометре Bruker D8 Quest при комнатной температуре. Сбор данных состоял из омега- и фи-сканов. Структуру определяли с помощью внутреннего фазирования, используя набор программного обеспечения SHELX в пространственной группе $P2_1$ моноклинной системы. Затем структуру оптимизировали, применяя способ наименьших квадратов в полноматричном приближении. Все неводородные атомы находили и оптимизировали, используя анизотропные параметры замещения. Атомы водорода, расположенные на кислороде, определяли из карты разностей Фурье и уточняли по ограниченными расстояниями. Оставшиеся атомы водорода располагали в рассчитанные положения и давали накладывать на их атомы носители. Конечное уточнение включало изотропные параметры замещения для всех атомов водорода. Анализ абсолютной структуры, применяя возможные способы (Hooft 2008), осуществляли, используя PLATON (Spek 2010). Параметр Гюффа (Hooft) представлен как 0,01 с Esd 0,007, и параметр Парсона (Parson) представлен как 0,01 с Esd 0,006. Конечный R-индекс составлял 4,8%. Окончательная разность Фурье не обнаружила ни отсутствия, ни смещения электронной плотности.

Фиг. 3 представляет собой полученную рентгеновскую структуру (графическое изображение ORTEP) кристаллического (S) 4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола (пример 5). Данные кристаллической структуры приведены в табл. 5.

Таблица 5. Данные кристалла и уточнение структуры для примера 5

Эмпирическая формула	$C_{18}H_{22}BN_4O_4$	
Масса по формуле	327,17	
Температура	296(2) К	
Длина волны	1,54178 Å	
Кристаллическая система	Моноклинная	
Пространственная группа	$P2_1$	
Параметры элементарной ячейки	$a = 10,6918(4)$ Å	$\alpha = 90^\circ$.
	$b = 13,4115(4)$ Å	$\beta = 110,311(2)^\circ$.
	$c = 13,0161(4)$ Å	$\gamma = 90^\circ$.
Объем	$1750,37(10)$ Å ³	
Z	4	
Плотность (рассчитанная)	1,242 мг/м ³	
Коэффициент поглощения	0,700 мм ⁻¹	
F(000)	696	
Размер кристалла	0,260 x 0,220 x 0,140 мм ³	
Диапазон тета для сбора данных	от 3,621 до 70,234°	
Диапазоны индекса	$-12 \leq h \leq 13$, $-16 \leq k \leq 16$, $-15 \leq l \leq 15$	
Собранные отражения	16854	
Независимые отражения	6536 [R(int) = 0,0328]	
Заполненность до тета = 67,679°	99,3 %	
Корректирование поглощения	Эмпирическая	
Способ уточнения	Наименьших квадратов в полноматричном приближении F ²	
Данные/ограничения/параметры	6536 / 3 / 446	
Критерий согласованности на F ²	1,065	
Конечные R индексы [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0,0478, wR2 = 0,1176	
R-индексы (все данные)	R1 = 0,0512, wR2 = 0,1220	
Абсолютный параметр структуры	0,01(7)	
Коэффициент экстинкции	0,0385(19)	

Рентгеновский анализ монокристалла кристаллического (R) 4-(5-(3-этоксифенил)-6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола (пример 19).

Кристаллическую структуру примера 19 также определяли с использованием рентгеновского дифракционного анализа монокристалла. Сбор рентгеновских дифракционных данных монокристалла осуществляли на дифрактометре Bruker D8 Quest при комнатной температуре. Сбор данных состоял из омега- и фи-сканов. Структуру определяли с помощью внутреннего фазирования, используя набор программного обеспечения SHELX в пространственной группе $P2_1$ моноклинной системы. Затем структуру оптимизировали, применяя способ наименьших квадратов в полноматричном приближении. Все неводородные атомы находили и оптимизировали, используя анизотропные параметры замещения. Атомы водорода, расположенные на кислороде, определяли из карты разностей Фурье и уточняли по ограниченным расстояниям. Оставшиеся атомы водорода располагали в рассчитанные положения и давали насккивать на их атомы носители. Конечное уточнение включало изотропные параметры замещения для всех атомов водорода. Анализ абсолютной структуры, применяя возможные способы (Hoofst 2008), осуществляли, используя PLATON (Spek 2010). Параметр Гоофта (Hoofst) представлен как 0,06 с Esd 0,004, и параметр Парсона (Parson) представлен как 0,06 с Esd 0,003. Конечный R-индекс составлял 4,0%. Окончательная разность Фурье не обнаружила ни отсутствия, ни смещения электронной плотности.

Фиг. 4 представляет собой полученную рентгеновскую структуру (графическое изображение ORTEP) кристаллического (R) 4-(5-(3-этоксифенил)-6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола (пример 19). Данные кристаллической структуры представлены в табл. 6.

Таблица 6. Данные кристалла и уточнение структуры для примера 19

Наибольший диф. пик и яма	0,236 и -0,273 е.Å ⁻³	
Эмпирическая формула	C ₃₆ H ₄₄ B ₂ N ₂ O ₈	
Масса по формуле	654,35	
Температура	296(2) K	
Длина волны	1,54178 Å	
Кристаллическая система	Моноклинная	
Пространственная группа	P2 ₁	
Параметры элементарной ячейки	a = 11,2655(18) Å	α = 90°.
	b = 12,903(2) Å	β = 111,269(5)°.
	c = 12,959(2) Å	γ = 90°.
Объем	1755,4(5) Å ³	
Z	2	
Плотность (рассчитанная)	1,238 мг/м ³	
Коэффициент поглощения	0,698 мм ⁻¹	
F(000)	696	
Размер кристалла	0,420 x 0,360 x 0,120 мм ³	
Диапазон тета для сбора данных	от 3,660 до 72,747°	
Диапазоны индекса	-13 ≤ h ≤ 13, -15 ≤ k ≤ 15, -15 ≤ l ≤ 16	
Собранные отражения	53020	
Независимые отражения	6907 [R(int) = 0,0361]	
Заполненность до тета = 67,679°	100,0 %	
Корректирование поглощения	Эмпирическая	
Способ уточнения	Наименьших квадратов в полноматричном приближении F ²	
Данные/ограничения/параметры	6907 / 3 / 446	
Критерий согласованности на F ²	1,055	
Конечные R индексы [I > 2σ(I)]	R1 = 0,0396, wR2 = 0,1023	
R-индексы (все данные)	R1 = 0,0414, wR2 = 0,1043	
Абсолютный параметр структуры	0,06(4)	
Коэффициент экстинкции	0,0261(13)	
Наибольший диф. пик и яма	0,230 и -0,298 е.Å ⁻³	

Рентгеновский порошковый дифракционный анализ.

Кристаллические структуры примеров 3, 4, 5, 10 и 19 были проанализированы, используя рентгеновский порошковый дифракционный анализ ("PXRD").

Для примера 4 порошковый рентгеновский дифракционный анализ осуществляли, используя дифрактометр Bruker AXS D8 ADVANCE, оснащенный Cu источником излучения (K-α средняя величина). Система оборудована аксиальными щелями Соллера 2,5 на первичном контуре. Вторичный контур использует аксиальные щели Соллера 2,5 и моторизованные щели. Дифрагированное излучение детектировалось детектором Lynx Eye XE. Напряжение и сила тока рентгеновской трубки были установлены на 40 кВ и 40 мА, соответственно. Данные собирали в тета-тета гониометре на длине волны Cu от 3,0 до 40,0 градусов 2-тета, используя размер шага 0,037 градусов и время шага 10 с на стадию. Образцы получали, помещая их в низкофоновый держатель образцов (номер в каталоге Bruker: C79298A3244B261) и вращали во время сбора. Данные собирали, используя программное обеспечение Bruker DIFFRAC Plus. Анализ осуществляли, применяя программное обеспечение EVA diffract plus. Файл данных PXRD не обрабатывали перед поиском пиков. Применяя алгоритм поиска пиков в программном обеспечении EVA, пики, выбранные с пороговым значением 1 и шириной 0,3 использовались для предварительного назначения пиков. Для обеспечения достоверности корректирование проводилось вручную; результат автоматического назначения проверялся визуально и положения пиков регулировали по максимуму пика. В общем, были выбраны пики с относительной интенсивностью ≥3%. Пики, которые не были решены или были согласованы с шумом, не были отобранными. Типичная ошибка, связанная с положением пика с PXRD, указана в USP, находится в пределах ±0,2° 2-Тета (USP-941).

Для примеров 3, 5, 10 и 19, порошковый рентгеновский дифракционный анализ осуществляли, ис-

пользуя дифрактометр Bruker AXS D4 Endeavor, оснащенный Cu источником излучения (K- α средняя величина). Система оборудована аксиальными щелями Соллера 2,5 на первичном контуре. Вторичный контур использует аксиальные щели Соллера 2,5 и моторизованные щели. Дифрагированное излучение детектировалось детектором Lynx Eye XE. Напряжение и сила тока рентгеновской трубки были установлены на 40 кВ и 40 мА, соответственно. Данные собирали в тета-2тета гониометре на длине волны Cu от 3,0 до 43,0 градусов 2-Тета, используя размер шага 0,020 градусов и время шага 3 с на стадию. Образцы получали, помещая их в низкофоновый держатель образцов, вращая во время сбора. Данные собирали, используя программное обеспечение Bruker DIFFRAC Plus. Анализ осуществляли, применяя программное обеспечение EVA diffract plus. Файл данных PXRD не обрабатывали перед поиском пиков. Применяя алгоритм поиска пиков в программном обеспечении EVA, пики, выбранные с пороговым значением 1 и шириной 0,3 использовались для предварительного назначения пиков. Для обеспечения достоверности корректирование проводилось вручную; результат автоматического назначения проверялся визуально и положение пиков регулировали по максимуму пика. В общем, были выбраны пики с относительной интенсивностью $\geq 3\%$. Пики, которые не были решены или были согласованы с шумом, не были отобраны. Типичная ошибка связана с положением пика с PXRD, указана в USP, находится в пределах $\pm 0,2^\circ$ 2-Тета (USP-941).

Как оценит квалифицированный кристаллограф, относительная интенсивность различных пиков, приведенных в таблицах и на фигурах ниже, может меняться вследствие ряда факторов, таких как ориентационные эффекты кристаллов в рентгеновском пучке или чистота вещества, которое анализируется или степень кристалличности образца. Положения пиков останутся в значительной степени такими, как определяется. Квалифицированный кристаллограф также оценит, что измерения с использованием разной длины волны в результате приведут к различным сдвигам в соответствии с уравнением Брегга - $n\lambda = 2d \sin \theta$. Такие дальнейшие модели PXRD кристаллических материалов по представленному изобретению и как таковые находятся в пределах объема настоящей информации.

Фиг. 5 представляет собой полученную порошковую рентгеновскую дифракционную картину кристаллического (R)-4-(5-(3-этоксифенил)-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола (пример 3) и табл. 7 приводит пики PXRD.

Таблица 7. Данные PXRD для примера 3

Угол 2-Тета (Градусы)	Относительная интенсивность %
10,5	87,7
12,3	19,2
13,5	10,1
15,8	10,6
16,0	15,9
16,2	6,0
17,3	2,8
18,3	71,9
20,4	3,8
21,0	7,9
21,1	7,0
21,5	63,0
22,9	27,1
23,8	6,4
24,4	67,2
24,9	100,0
25,4	23,3
25,6	14,4
26,5	10,8
27,8	17,4
28,4	6,2
29,2	3,3
30,2	10,2
32,1	3,2
33,5	5,3
33,8	3,0
34,5	4,4
37,7	4,7
40,5	6,4
41,3	3,5

Фиг. 6 представляет собой полученную порошковую рентгеновскую дифракционную картину кристаллического (R)-4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола (пример 4) и табл. 8 приводит пики PXRD.

Таблица 8. Данные PXRD для примера 4

Угол (2-Тета), Градусы	Относительная интенсивность %
11,0	94,9
11,4	64,8
13,2	43,1
14,5	27,3
15,1	39,3
15,6	23,1
15,9	9,4
17,7	10,0
18,8	81,8
19,4	13,0
19,7	49,3
20,5	12,4
21,3	45,1
22,0	8,5
22,9	100,0
23,8	5,7
24,5	6,0
25,1	71,8
25,6	4,6
25,9	20,5
26,4	36,0
27,5	17,1
28,4	8,9
28,8	4,9
30,4	3,6

Фиг. 7 представляет собой полученную порошковую рентгеновскую дифракционную картину кристаллического (S)-4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола (пример 5) и табл. 9 приводит пики PXRD.

Таблица 9. Данные PXRD для примера 5

Угол (2-Тета) Градусов	Относительная интенсивность %
11,0	60,0
11,4	44,8
13,2	28,3
14,5	18,6
15,1	27,2
15,6	16,5
15,9	6,9
17,7	7,2
18,7	67,4
19,4	10,4
19,7	42,6
20,5	10,8
21,2	40,4
21,9	8,1
22,1	4,3
22,8	100,0
23,8	5,7
24,4	6,3
25,0	67,0
25,5	5,0
25,9	19,98
26,4	33,9
27,4	18,8
28,3	10,5
28,8	5,7
30,0	3,5
30,4	4,1
32,1	3,5
35,5	3,4
36,1	4,1
38,0	3,7
38,5	3,3
39,0	3,1
39,6	3,3
41,4	3,9

Фиг. 8 представляет собой полученную порошковую рентгеновскую дифракционную картину кри-

сталлического (-) 4-(5-(2-(дифторметил)-3-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола (пример 10) и табл. 10 приводит пики PXRD.

Таблица 10. Данные PXRD для примера 10

Угол 2-Тета (Градусов)	Относительная интенсивность %
8,9	12,7
12,0	18,0
12,3	14,5
12,8	100,0
13,7	5,6
13,9	20,6
14,2	13,2
14,5	3,7
15,9	5,8
17,6	14,4
17,8	31,5
19,2	21,6
19,4	16,5
19,6	17,2
20,4	59,3
21,4	13,9
22,0	16,3
22,3	17,4
22,5	15,1
22,9	32,3
23,1	31,4
24,2	14,5
25,7	44,2
27,3	3,7
27,5	6,3
28,5	11,7
28,8	7,0
29,6	5,2
30,7	12,9
33,7	3,9
35,6	9,9
40,3	3,7
40,9	5,4

Фиг. 9 представляет собой полученную порошковую рентгеновскую дифракционную картину кристаллического (R)-4-(5-(3-этокси-4-метоксифенил)-6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола (пример 19) и табл. 11 приводит пики PXRD.

Таблица 11. Данные PXRD для примера 19

Угол 2-Тета (Градусов)	Относительная интенсивность %
10,1	4,9
10,9	65,9
11,3	23,2
13,1	4,3
13,7	3,9
14,7	7,5
17,0	14,7
17,3	33,4
19,0	32,4
19,3	59,2
19,7	17,8
19,7	23,6
20,2	4,5
20,6	7,4
21,1	59,0
21,9	5,8
22,7	85,5
23,6	14,1
23,8	100,0
23,9	61,7
24,1	10,6
24,5	6,6
24,8	18,8
25,4	47,8
25,4	38,6
26,2	6,4
26,5	13,9
26,8	3,6
27,1	15,4
27,1	11,8
27,5	10,1
28,5	3,8
28,5	5,8
29,5	3,1
30,4	28,8
30,5	16,9
32,2	4,9
34,2	4,0
35,9	3,5
39,1	5,4
39,5	3,8
39,9	5,0
40,9	4,2
42,2	7,1

Примеры препаратов.

Вариант осуществления представленного изобретения предусматривает местный фармацевтический препарат, содержащий: (а) активный агент по изобретению, лечащий заболевание, связанное с воспалением, или его фармацевтически приемлемую соль, или его гидрат, или сольват, (b) от приблизительно 5% мас./мас. до приблизительно 15% мас./мас. растворителя и (с) мазевое основание. В одном варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает местный фармацевтический препарат, содержащий: (а) активный агент по изобретению, лечащий заболевание, связанное с воспалением, или его фармацевтически приемлемую соль, или его гидрат, или сольват, (b) от приблизительно 5% мас./мас. до приблизительно 15% мас./мас. растворителя и (с) вазелин. В одном варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает местный фармацевтический препарат, содержащий: (а) активный агент по изобретению, лечащий заболевание, связанное с воспалением, или его фармацевтически приемлемую соль, или его гидрат, или сольват, (b) от приблизительно 5% мас./мас. до приблизительно 15% мас./мас. растворителя, (с) мазь, (d) антиоксидант, (e) стабилизатор, (f) эмульгирующий агент и (d) загущающий агент. В одном варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает местный фармацевтический препарат, содержащий: (а) активный агент по изобретению, лечащий заболевание, связанное с воспалением, или его фармацевтически приемлемую соль, или его гидрат, или сольват, (b) от приблизительно 5% мас./мас. до приблизительно 15% мас./мас. растворителя, (с) мазь, (d) антиок-

сидант, (е) эмульгирующий агент и (f) загущающий агент. В одном варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает местный фармацевтический препарат, содержащий: (а) активный агент по изобретению, лечащий заболевание, связанное с воспалением, или его фармацевтически приемлемую соль, или его гидрат, или сольват, (b) от приблизительно 5% мас./мас. до приблизительно 15% мас./мас. растворителя, (с) вазелин, (d) антиоксидант, (е) эмульгирующий агент и (f) загущающий агент. В одном варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает местный фармацевтический препарат, содержащий: (а) активный агент по изобретению, лечащий заболевание, связанное с воспалением, или его фармацевтически приемлемую соль, или его гидрат, или сольват, (b) от приблизительно 8% мас./мас. до приблизительно 10% мас./мас. пропилен- или гексиленгликоля, (с) от приблизительно 75% мас./мас. до приблизительно 80% мас./мас. белого вазелина, (d) от приблизительно 8% мас./мас. до приблизительно 10% глицеридной смеси, (е) от приблизительно 4% до приблизительно 6% парафина и (f) от приблизительно 0,05% до 0,5% бутилированного гидрокситолуола. В одном варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает местный фармацевтический препарат, содержащий: (а) активный агент по изобретению, лечащий заболевание, связанное с воспалением, или его фармацевтически приемлемую соль, или его гидрат, или сольват, (b) от приблизительно 8% мас./мас. до приблизительно 10% мас./мас. гексиленгликоля, (с) от приблизительно 75% мас./мас. до приблизительно 80% мас./мас. белого вазелина, (d) от приблизительно 8% мас./мас. до приблизительно 10% глицеридной смеси, (е) от приблизительно 4% до приблизительно 6% парафина и (f) от приблизительно 0,05% до 0,5% бутилированного гидрокситолуола.

В одном варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает местный фармацевтический препарат, содержащий активный агент, где "активный агент" представляет собой соединение по представленному изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, его гидрат, или сольват. В другом варианте осуществления, активный агент представляет собой (R)-4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, или его фармацевтически приемлемую соль, его гидрат, или сольват. В другом варианте осуществления, активный агент представляет собой (S)-4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, или его фармацевтически приемлемую соль, его гидрат, или сольват. В другом варианте осуществления, активный агент представляет собой (R)-4-(5-(3-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, или его фармацевтически приемлемую соль, его гидрат, или сольват. В другом варианте осуществления, активный агент представляет собой (R)-4-(5-(3-этокси-4-метоксифенил)-6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, или его фармацевтически приемлемую соль, его гидрат, или сольват.

В другом варианте осуществления, активный агент представляет собой (-)-4-(5-(2-(дифторметил)-3-этокси-4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, или его фармацевтически приемлемую соль, его гидрат, или сольват.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает местный фармацевтический препарат, содержащий активный агент, присутствующий в концентрации от приблизительно 0,0001% до приблизительно 3,0% мас./мас. В другом варианте осуществления, активный агент присутствует в концентрации от приблизительно 0,001% до приблизительно 2,0% мас./мас. В другом варианте осуществления, активный агент присутствует в концентрации от приблизительно 0,01% до приблизительно 1,0% мас./мас. В другом варианте осуществления, активный агент присутствует в концентрации от приблизительно 0,05% до приблизительно 0,5% мас./мас.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает активный агент, или его соль, гидрат, или сольват. В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает комбинацию активного агента и другого активного агента, при этом второй активный агент является приемлемым для лечения воспалительных расстройств, таких как атопический дерматит, экзема, псориаз, артрит, астма, фиброз, волчанка, аллергия, фибромиалгия, заживление ран и воспаление в результате хирургических осложнений. Комбинация может состоять из смешивания или совместной формуляции двух активных ингредиентов. Альтернативно, комбинация может быть упакованной в дозатор, в котором один активный агент находится в одной камере и другой активный ингредиент находится во второй камере, но после дозирования два активных агента одновременно подаются вместе, таким образом, что введение комбинации может происходить в одном применении. Альтернативно, активные агенты могут вводиться отдельно со вторым активным агентом, где второй активный агент может вводиться перорально или местно.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает активный агент, описанный в данном документе, или его соль, гидрат, или сольват, в препарате для местного применения, содержащий растворитель. В другом варианте осуществления, растворитель представляет собой алкилгликоль или алкиловый спирт. В другом варианте осуществления, растворитель представляет собой алкилгликоль. В другом варианте осуществления, растворитель представляет собой пропиленгликоль. В другом варианте осуществления, растворитель представляет собой гексиленгликоль. В другом варианте осуществления, растворитель представляет собой бутиленгликоль. В другом варианте осуществления, растворитель присутствует в концентрации от приблизительно 5,0% мас./мас. до приблизительно 15,0% мас./мас. В другом варианте осуществления, растворитель присутствует в концентрации от прибли-

тельно 6,0% мас./мас. до приблизительно 12,0% мас./мас. В другом варианте осуществления, растворитель присутствует в концентрации от приблизительно 7,0% мас./мас. до приблизительно 11,0% мас./мас. В другом варианте осуществления, растворитель присутствует в концентрации от приблизительно 8,0% мас./мас. до приблизительно 10,0% мас./мас.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает активный агент, описанный в данном документе, или его соль, гидрат, или сольват, в препарате для местного применения, содержащий мазевое основание. В другом варианте осуществления, мазевое основание представляет собой белый вазелин. В другом варианте осуществления, мазевое основание представляет собой вазелин, вазелиновое масло, желтый вазелин, желтый мягкий парафин, желтое вазелиновое масло, белое вазелиновое масло, или белый мягкий парафин. В другом варианте осуществления, основание представляет собой минеральное масло, легкое минеральное масло, парафин, или ланолиновый спирт. Количество мазевое основания в фармацевтическом препарате для местного применения будет зависеть от количеств других компонентов. В другом варианте осуществления, мазевое основание присутствует в достаточной количественной концентрации. В другом варианте осуществления, мазевое основание присутствует в концентрации от приблизительно 65% мас./мас. до приблизительно 85% мас./мас. В другом варианте осуществления, основание присутствует в концентрации от приблизительно 70% мас./мас. до приблизительно 80% мас./мас. В другом варианте осуществления, основание присутствует в концентрации от приблизительно 75% мас./мас. до приблизительно 80% мас./мас.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение предусматривает активный агент, описанный в данном документе, или его соль, гидрат, или сольват, в препарате для местного применения, который дополнительно содержит антиоксидант. В другом варианте осуществления, антиоксидант представляет собой бутилированный гидрокситолуол, аскорбиновую кислоту, аскорбиновый пальмитат, бутилированный гидроксизанол, 2,4,5-тригидроксibuтирофенон, 4-гидроксиметил-2,6-ди-трет-бутилфенол, эриторбиновую кислоту, гваяковую смолу, пропилгалат, тиодипропионовую кислоту, дилаурилтиодипропионат, трет-бутилгидрохинон, или токоферол. В другом варианте осуществления, антиоксидант представляет собой бутилированный гидрокситолуол. В другом варианте осуществления, антиоксидант присутствует в концентрации от приблизительно 0,01% мас./мас. до приблизительно 1% мас./мас. В другом варианте осуществления, антиоксидант присутствует в концентрации от приблизительно 0,01% мас./мас. до приблизительно 0,5% мас./мас. В другом варианте осуществления, антиоксидант присутствует в концентрации от приблизительно 0,05% мас./мас. до приблизительно 0,5% мас./мас. В другом варианте осуществления, антиоксидант присутствует в концентрации от приблизительно 0,075% мас./мас. до приблизительно 0,2% мас./мас.

В другом варианте осуществления, фармацевтический препарат для местного применения дополнительно содержит эмульгирующий агент. В другом варианте осуществления, эмульгирующий агент представляет собой глицеридную смесь. В другом варианте осуществления, эмульгирующий агент представляет собой глицеридную смесь, при этом глицеридная смесь содержит моноглицерид и диглицерид. В другом варианте осуществления, эмульгирующий агент представляет собой глицеридную смесь, при этом глицеридная смесь содержит моноглицерид, диглицерид и триглицерид. В другом варианте осуществления, эмульгирующий агент представляет собой глицеридную смесь, при этом глицеридная смесь содержит моноглицерид и диглицерид и при этом от приблизительно 40% мас./мас. до приблизительно 55% мас./мас. глицеридной смеси представляет собой моноглицерид. В другом варианте осуществления, эмульгирующий агент представляет собой глицеридную смесь, при этом глицеридная смесь содержит моноглицерид, диглицерид и триглицерид и при этом от приблизительно 40% мас./мас. до приблизительно 55% мас./мас. глицеридной смеси представляет собой моноглицерид. В другом варианте осуществления, моноглицерид является выбранным из группы, состоящей из глицерила моностеарата, глицерила монопальмитата, глицерила моноолеата, или их комбинаций. В другом варианте осуществления, моноглицерид представляет собой моноглицериловый сложный эфир с длинной цепью, насыщенной или ненасыщенной жирной кислоты. В одном варианте осуществления, моноглицерид представляет собой альфа-моноглицерид. В преимущественном варианте осуществления, диглицерид представляет собой диглицериловый сложный эфир с длинной цепью, насыщенной или ненасыщенной жирной кислоты. В другом варианте осуществления, глицеридная смесь присутствует в концентрации от приблизительно 3,0% мас./мас. до приблизительно 10,0% мас./мас. В другом варианте осуществления, глицеридная смесь присутствует в концентрации от приблизительно 5,0% мас./мас. до приблизительно 10,0% мас./мас. В другом варианте осуществления, глицеридная смесь присутствует от приблизительно 6,0% мас./мас. до приблизительно 8,0% мас./мас.

В другом варианте осуществления, фармацевтический препарат для местного применения дополнительно содержит загущающий агент. В другом варианте осуществления, загущающий агент представляет собой воск. В другом варианте осуществления, загущающий агент представляет собой воск и воск является выбранным из группы, состоящей из пчелиного воска, парафинового воска и спермацетового воска. В другом варианте осуществления, загущающий агент представляет собой парафиновый воск. В другом варианте осуществления, загущающий агент присутствует в концентрации от приблизительно 3,0% мас./мас. до приблизительно 7,0% мас./мас. В преимущественном варианте осуществления, загущающий

агент присутствует в концентрации от приблизительно 4,0% мас./мас. до приблизительно 6,0% мас./мас. В другом варианте осуществления, загущающий агент присутствует в концентрации от приблизительно 4,5% мас./мас. до приблизительно 5,5% мас./мас.

В другом варианте осуществления, фармацевтический препарат для местного применения дополнительно содержит стабилизатор. В другом варианте осуществления, стабилизатор представляет собой этилендиаминтетрауксусную кислоту, или их фармацевтически приемлемую соль. В другом варианте осуществления, стабилизатор представляет собой его фармацевтически приемлемую соль этилендиаминтетрауксусной кислоты и данная соль представляет собой натриевую соль, или калиевую соль, или кальциевую соль, или их комбинацию. В другом варианте осуществления, стабилизатор присутствует в концентрации от приблизительно 0,000010% мас./мас. до приблизительно 0,0450% мас./мас.

Композиция препаратов для местного применения для соединения по представленному изобретению включают эксципиенты, обеспечивающие по меньшей мере одну из следующих функциональных возможностей: растворитель; основание; диспергирующий агент; эмульгирующий агент; загущающий агент; агент модифицирования реологии; стабилизирующий агент; и антиоксидант. Например, приемлемые местные мазевые препараты для примера 4 включают, но не ограничиваются этим, препараты, приведенные в табл. 12, 13, 15 и 16. В дополнение к мазевым препаратам, приведенные в табл. 12 и 13, другие препараты для местного применения, приемлемые для соединения по представленному изобретению включают, но не ограничиваются этим, кремы, лосьоны, гели, растворы, суспензии, пены и спреи.

Таблица 12

Пример 4	Количество (% масс./масс.)					
	0,001 - 1	0,001 - 1	0,001 - 1	0,001 - 1	0,001 - 1	0,001 - 1
Пропиленгликоль	2 - 9					
Гексиленгликоль		2 - 9				
Трансуголол			2 - 9			
Диизопропил-адипат				2 - 20		
ПЕГ400					2 - 9	
Пропилен-карбонат						2 - 9
Белый вазелин	qs	qs	qs	qs	qs	qs
Моно- и диглицериды	0 - 7	0 - 7	0 - 7	0 - 7	0 - 7	0 - 7
Span 60	0 - 2	0 - 2	0 - 2	0 - 2	0 - 2	0 - 2
Span 40	0 - 2	0 - 2	0 - 2	0 - 2	0 - 2	0 - 2
Фосфолипид (лецитин)	0 - 10	0 - 10	0 - 10	0 - 10	0 - 10	0 - 10
Бутилированный гидрокситолуол	0 - 0,1	0 - 0,1	0 - 0,1	0 - 0,1	0 - 0,1	0 - 0,1
Бутилированный гидроксианизол	0 - 0,1	0 - 0,1	0 - 0,1	0 - 0,1	0 - 0,1	0 - 0,1
Парафиновый воск	0 - 5	0 - 5	0 - 5	0 - 5	0 - 5	0 - 5
Всего (%)	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

qs или достаточное количество означает количество, достаточное для получения общего=100%.

Препараты для местного применения получали как такие, что содержат пример 4, которые исследовались относительно проницаемости кожи и максимального прохождения примера 4, приведенные в табл. 13.

Таблица 13

Пример 4	Количество (% масс./масс.)			
	1	0,1	0,01	0
Белый вазелин, USP	77,9	78,8	78,89	78,9
Моно- и диглицериды, NF	7	7	7	7
Бутилированный гидрокситолуол (BHT), NF/PhEur	0,1	0,1	0,1	0,1
Парафиновый воск, NF	5	5	5	5
Гексиленгликоль, NF/USP	9	9	9	9
Всего (%)	100,0	100,0	100,0	100,0

Исследование проникновения кожи *in vitro* или анализ клеток Франца использовали для того, чтобы продемонстрировать способность препаратов, приведенных в табл. 13, для обеспечения проникновения примера 4 через барьер рогового слоя и подвижность через эпидермис и дерму путем измерения прохождения. Препараты демонстрировали прохождение через кожу в зависимости от концентрации (табл. 14) и могут содержать широкий диапазон концентраций примера 4, обеспечивая диапазон термодинамических движущих сил для примера 4 для проникновения кожи. Более высокая движущая сила может быть достигнута путем включения в состав дополнительных усилителей проникновения, таких как олеиловый спирт.

Таблица 14. Совокупное количество, которое проникло и максимальное прохождение для примера 4

Пример 4 Препараты из Таблицы 13	N*	Среднее значение, общая сумма за 24 часа, (нг)	Станд. погрешность, общая сумма за 24 часа (нг)	Среднее значение, Мах. прохождение, (нг/см ² /ч.)	Станд. погрешность, Мах. прохождение, (нг/см ² /ч.)
1% Пример 4	15	3357,7	769,6	252,28	49,05
0,1% Пример 4	15	1089,9	131,9	73,95	7,53
0,01% Пример 4	15	233,0	23,5	20,14	1,75
0% Пример 4	6	0	0	0	0

Таблица 15

	Количество (% масс./масс.)			
Пример 4	0,001 - 1	0,001 - 1	0,001 - 1	0,001 - 1
Триглицериды с цепью средней длины*	2 – 20			
Crodamol GTCC		2 – 20		
Crodamol GMCC			2 - 20	
Триацетин				2 – 10
Белый вазелин	qs	qs	qs	qs
Моно- и диглицериды	0 - 7	0 - 7	0 - 7	0 – 7
Span 60	0 - 2	0 - 2	0 - 2	0 – 2
Span 40	0 - 2	0 - 2	0 - 2	0 – 2
Фосфолипид (лецитин)	0 - 10	0 - 10	0 - 10	0 – 10
Бутилированный гидрокситолуол	0 - 0,1	0 - 0,1	0 - 0,1	0 - 0,1
Бутилированный гидроксианизол	0 - 0,1	0 - 0,1	0 - 0,1	0 - 0,1
Парафиновый воск	0 - 5	0 - 5	0 - 5	0 – 5
Всего (%)	100,0	100,0	100,0	100,0

*Триглицериды с цепью средней длины содержат две или три жирных кислоты, которые имеют алифатический хвост из 6-12 атомов углерода.

Таблица 16. Пример 4. Мазевые препараты для местного применения

Компонент	миллиграмм/грамм (мг/г)	миллиграмм/грамм (мг/г)	миллиграмм/грамм (мг/г)
Пример 4	0,100	0,300	0,600
Гексиленгликоль	90,000	90,000	90,000
Белый вазелин	788,900	788,700	788,400
Моно- и диглицериды	70,000	70,000	70,000
Парафиновый воск	50,000	50,000	50,000
Бутилированный гидрокситолуол (BHT)	1,000	1,000	1,000
Всего	1000,000	1000,000	1000,000

Биологические анализы.

Анализ PDE4 SPA.

Активность фосфодиэстеразы (PDE) определяется путем измерения влияния исследуемого агента на активность фермента PDE4B в сцинтилляционном анализе сближения (SPA). В момент анализа приблизительно 30 мкл PDE4B (aa 152-484, Uniprot ID Q07343) в 50 mM Tris pH 7,5, 1,3 mM MgCl₂, 0,004% Brij 35 добавляют в 384-луночный с белым прозрачным дном полистиролового планшета (Corning), содержащего 1 мкл различных концентраций исследуемого соединения. Через ~10 мин при комнатной температуре (RT; ~21°C), анализ инициируют путем добавления 20 мкл смеси из ³H-меченого (аденозин-3',5'-циклического фосфата, соли аммония, [2,8-³H]; Perkin Elmer) и немеченого cAMP. Конечные условия анализа составляют приблизительно 81,6 pM PDE4B в 50 mM Tris pH 7,5, 1,3 mM MgCl₂, 0,004% Brij 35, 1 мкМ ³H-меченого/немеченого цАМФ (1425 dpm/пмоль) и указанной конечной концентрации исследуемого соединения (приблизительно от 10 мкМ до 9,5 pM путем 4-кратного разбавления). Конечная концентрация ДМСО в анализе составляет приблизительно 2,0. Через 30 мин при комнатной температуре анализ прекращают путем добавления приблизительно 20 мкл водного раствора шариков PDE YSI SPA (8 мг/мл в воде; Perkin Elmer). Шарикам дают отстояться на протяжении по меньшей мере 2 ч и затем планшет подсчитывают на MicroBeta2 (Perkin Elmer). Концентрации и полученные в результате значения эффектов для исследуемого соединения строят на графике и концентрация соединения, необходимая для 50% эффекта (IC₅₀) определяется с использованием четырехпараметрического логистического уравнения ответа на дозу (E-WorkBook, ID Business Solutions Ltd.) и являются показанными в табл. 17.

Цитокиновые анализы.

Активность ингибирования цитокинов определяется путем измерения эффекта исследуемого агента на высвобождение цитокинов IL-4, IL-13 и IFN γ из мононуклеарных клеток периферической крови человека (PBMC), стимулированных Т-клеточным митогеном фитогемагглютинин-L (PHA-L). В момент ана-

лиза человеческие PBMC (Astarte Biologics) удаляют из криоконсервации, быстро размораживают при 37°C, разбавляют в среде для анализа (среда RPMI - Gibco 1640, 10% инактивированная теплом эмбриональная бычья сыворотка (HIFBS), 2 mM глутамин и 10 mM HEPES pH 7,4) и затем центрифугируют при 250× g на протяжении 5 мин. Полученную в результате клеточную pellet снова суспендируют в среде для анализа до концентрации приблизительно 5×10^6 клеток/мл и 50 мкл данной клеточной суспензии (приблизительно 250000 клеток) добавляют в каждую лунку 384-луночного планшета для микротитрования с клеточной культурой (Perkin Elmer). Затем разные концентрации исследуемого соединения разбавляют в среде для анализа и добавляли в лунки планшета для анализа в объеме 25 мкл. Через ~10 мин при комнатной температуре (~21°C) клетки стимулируют путем добавления 25 мкл РНА-L (14 мкг/мл; Millipore) и планшет для анализа размещают в инкубаторе при 37°C в увлажненной среде с 5% диоксида углерода. Конечные условия анализа составляют приблизительно 250000 человеческих PBMC на лунку в среде для анализа, содержащей 3,5 мкг/мл РНА-L и указанной конечной концентрации исследуемого соединения (приблизительно от 10 мкМ до 9,5 пМ путем 4-кратного разбавления). Конечная концентрация ДМСО в анализе составляет приблизительно 0,25%. Через 48 ч планшет для анализа удаляют из инкубатора и центрифугируют при 250× g на протяжении 5 мин. Затем часть полученного в результате клеточного супернатанта используют для определения количества IL-4, IL-13 и IFN γ в каждой лунке. Измерение цитокинов проводится с использованием наборов для анализа человеческих IL-4, IL-13 или IFN γ HTRF (CisBio) в соответствии с протоколом анализа производителя. Концентрации и полученные в результате значения эффектов для исследуемого соединения строят на графике и концентрация соединения, необходимая для 50% эффекта (IC $_{50}$) определяется с использованием четырехпараметрического логистического уравнения ответа на дозу (E-WorkBook, ID Business Solutions Ltd.) и является показанным в табл. 17.

Таблица 17

Номер примера	PDE4B2 IC $_{50}$ нМ	IL13 IC $_{50}$ нМ	IL4 IC $_{50}$ нМ	IFN γ IC $_{50}$ нМ
1	3,16	284	14,34	2,98
2	0,67	1346	210,39	2,73
3	1,14	165	3,54	0,70
4	0,50	135	4,11	1,06
5	0,93	2394	36,33	4,04
6	1,05	283	17,58	0,72
7	0,97	289	7,76	0,71
8	2,42	25	0,76	1,20
9	1,26	265	3,63	1,87
10	6,92	438	2,39	1,62
11	33,49	10000	141,16	68,33
12	1,08	162	2,32	0,99
13	0,97	166	5,98	4,89
14	1,50	91	3,21	1,85
15	1,57	136	1,41	0,71
16	0,05	126	0,54	0,82
17	0,28	138	0,65	0,47
18	0,74	218	1,91	2,23
19	2,96	1482	2,56	1,68
20	26,91	8793	86,83	102,97
21	0,64	159	0,84	1,35
22	7,89	257	1,75	1,43
23	0,97	132	0,61	0,85
24	0,99	163	2,24	1,33
25	2,40	2315	67,79	9,17
26	399,28	10000	1668,34	3302,07
27	73,39	10000	3786,25	208,88
28	10,85	8013	1036,85	200,54
29	10,47	3470	9,51	4,82
30	15,54	10000	70,71	11,61
31	4,20	5726	3,92	2,96
32	12,96	2249	64,00	8,47
33	1,25	181	39,82	1,44
34	0,52	309	14,34	1,39
35	1,17	230	6,98	1,55
36	0,98	476	5,25	1,27
37				
38				

39	1,63	182	13,78	1,82
40	0,37	175	29,25	1,28
41	6,85	397	6,20	1,87
42	0,35	205	90,39	1,55
43	8,23	10000	232,92	76,01
44	2,50	167	7,22	1,34
45	2,29	450	12,38	3,88
46	3,46	317	11,80	3,77
47	3,01	143	4,11	1,54
48	0,12	252	0,82	0,98
49	1,59	166	4,40	3,21
50	0,79	234	1,04	1,52
51	1,27	337	3,73	1,64
52	9,25	2607	14,59	5,74
53	1,41	115	4,87	0,60
54	7,77	1487	5,58	4,20
55	2,21	576	3,94	2,27
56	2,81	446	68,04	3,62
57	10,17	239	7,54	2,29
58	0,72	103	162,84	1,81
59				
60	0,34	308	2,04	0,53
61	0,53	499	0,73	2,12
62	0,28	2573	2,66	1,44
63	1,62	312	57,89	2,75
64	18,49	325	8,04	4,44
65	9,53	814	185,58	5,34
66	2,15	327	86,50	0,71
67	4,02	759	99,92	12,61
68	0,47	369	4,85	1,50
69	4,39	373	6,51	3,84
70	3,00	890	4,31	2,85
71	11,01	1908	42,00	18,84
72	0,85	375	102,82	6,21
73	2,19	384	49,87	1,66
74	3,04	768	10,91	2,71
75	4,52	395	125,12	5,98
76	10,00	403	5,75	2,17
77	2,40	415	40,81	2,61
78	0,55	416	19,09	1,35
79	1,38	748	13,33	0,82
80	1,34	2153	19,75	4,62
81	2,36	858	54,35	1,62
82	0,55	426	7,14	1,07
83	6,64	439	9,42	4,73
84	1,24	444	0,90	0,44
85	0,29	541	0,90	0,56
86	7,26	1334	104,66	5,00
87	5,03	444	19,12	3,02
88	2,64	609	63,68	6,14
89	1,21	449	26,43	3,50
90	4,33	2793	289,67	13,67

045319

91	3,00	460	5,90	3,92
92	1,79	947	3,36	2,70
93	0,50	460	9,87	1,66
94	12,49	606	9,58	3,88
95	4,87	461	7,36	2,87
96	1,69	965	48,92	5,27
97	3,17	465	34,01	2,81
98	1,13	2800	219,37	2,67
99	1,37	957	44,33	9,42
100	1,68	472	32,73	4,32
101	2,70	2652	26,02	13,33
102	5,85	1236	2,07	3,01
103	1,43	487	0,83	0,76
104	3,58	750	29,41	5,46
105	3,20	490	14,20	5,46
106	1,83	2085	16,08	3,42
107	2,41	613	27,06	4,17
108	4,23	493	22,10	4,35
109	4,18	1270	22,69	6,24
110	0,61	496	48,41	5,10
111	0,97	496	3,01	2,95
112	1,41	588	79,88	8,10
113	1,38	497	36,10	3,81
114	3,00	2914	32,74	21,49
115	1,10	509	38,43	1,68
116	0,87	508	42,02	2,45
117	1,80	520	64,17	10,03
118	0,90	531	9,78	2,65
119	0,72	1188	5,74	7,34
120	1,11	2089	171,18	7,85
121	0,69	533	57,39	1,50
122	5,63	567	362,45	7,49
123	3,11	1635	34,10	3,58
124	2,20	1664	9,48	10,12
125	1,70	577	11,31	2,43
126	0,85	680	7,21	0,79
127	5,30	585	62,56	2,84
128	5,74	667	53,10	2,25
129	4,04	3337	34,48	24,60
130	1,60	587	120,36	3,21
131	8,10	591	11,55	5,70
132	2,63	604	12,95	2,42
133	1,91	628	1,37	1,92
134	7,46	1108	1,79	3,04
135	10,31	668	15,32	7,24
136	2,86	670	11,66	2,43
137	2,21	1087	37,16	2,52
138	2,04	988	1,08	0,90
139	0,25	788	0,78	0,40
140	2,70	3449	3,47	3,20
141	0,95	701	3,35	2,24
142	2,53	1035	4,50	2,04

045319

143	2,71	1165	4,11	3,68
144	0,58	706	83,91	5,02
145	6,77	2239	103,33	52,07
146	1,21	757	24,35	23,83
147	0,44	1257	2,69	1,57
148	0,24	759	4,92	1,68
149	0,49	793	20,22	0,87
150	4,05	827	168,67	18,89
151	5,98	813	39,11	3,48
152	1,38	828	160,96	6,02
153	3,24	860	50,73	2,57
154	14,13	893	31,39	15,18
155	1,81	2602	292,55	5,64
156	0,82	901	127,25	1,56
157	2,96	906	189,65	5,62
158	12,04	929	59,12	10,23
159	15,08	931	467,60	25,05
160	10,09	2301	25,97	15,92
161	11,26	960	419,00	38,63
162	14,52	975	56,31	8,29
163	3,71	2512	31,09	14,15
164	5,58	986	41,11	7,87
165	2,11	990	127,75	3,25
166	0,97	1006	49,25	5,46
167	1,98	2786	1,37	1,13
168	0,88	1260	1,17	0,64
169	2,85	2017	32,95	5,84
170	3,78	1069	48,55	2,83
171	1,73	1351	2,43	3,22
172	1,76	1112	269,26	27,48
173	10,03	1132	77,06	30,17
174	8,57	1137	278,94	14,36
175	5,03	2307	14,32	4,35
176	5,51	1141	6,51	2,98
177	2,71	1225	154,73	8,49
178	2,02	1284	1,81	0,91
179	0,98	2730	0,72	0,74
180	3,01	1288	6,33	6,65
181	0,68	1299	2,23	3,17
182	5,14	1329	245,20	19,59
183	2,72	1367	102,50	6,40
184	0,80	1402	79,25	4,48
185	3,38	2984	5,75	1,30
186	4,43	1402	31,42	5,13
187	4,28	1420	41,13	8,84
188	12,46	1532	135,44	12,25
189	2,61	1457	7,72	1,46
190	1,43	1476	40,33	5,01
191	3,84	1502	175,98	4,42
192	2,15	1500	14,63	5,43
193	0,63	1529	73,11	2,16
194	3,63	1539	2,85	14,71

195	0,72	2190	0,36	0,33
196	0,34	1543	0,29	0,81
197	22,04	1575	106,85	12,18
198	14,28	1576	14,15	4,85
199	10,44	1586	90,38	4,55
200	12,88	1599	128,17	14,09
201	2,13	1661	105,21	9,51
202	4,29	1668	5,20	8,51
203	14,99	2185	176,06	114,15
204	6,07	1707	22,71	21,78
205	0,52	1772	1,06	1,09
206	2,65	1793	113,37	27,80
207	10,33	1802	389,57	53,50
208	0,22	1805	4,06	1,98
209	6,55	1819	308,43	21,72
210	1,92	2390	17,58	2,40
211	2,95	1839	27,81	1,83
212	2,27	1895	102,59	3,29
213	6,32	1980	80,86	3,36
214	4,92	1995	20,71	13,67
215	2,58	2052	62,71	2,18
216	4,05	2864	19,63	1,94
217	5,50	2067	20,53	10,33
218	1,45	2836	3,24	2,30
219	0,82	2130	4,10	1,67
220	3,29	2131	539,65	2,37
221	2,21	2426	47,35	9,35
222	1,14	2370	1,44	1,17
223	6,67	2689	30,93	22,52
224	2,17	2494	8,94	8,12
225	3,79	2376	21,22	4,36
226	8,72	2522	24,68	17,78
227	7,94	2541	285,17	9,16
228	6,32	2574	7,78	14,24
229	2,64	2733	194,76	2,90
230	17,09	2780	140,71	26,53
231	1,98	2954	1,25	1,72
232	4,65	583	197,03	17,92
233	8,74	508	103,58	2,94

PDE4B представляет собой основную изоформу PDE4 в нейтрофилах и моноцитах и вариант PDE4B2 представляет собой основной подтип, обнаруженный в этих клетках, связанных с воспалением. Интерферон-гамма (IFN γ), интерлейкин 4 (IL4) и интерлейкин 13 (IL13) представляют собой цитокины, которые в основном продуцируются Т-клетками в дополнение к определенным врожденным популяциям иммунных клеток. Продуцирование данных цитокинов связано с воспалительными заболеваниями кожи, такими как атопический дерматит и с другими иммунными и воспалительными заболеваниями. Ингибирование высвобождения данных воспалительных цитокинов будут модулировать воспалительный ответ.

Понятно, что предварительное детальное описание и сопровождающие примеры являются только иллюстративными и не должны рассматриваться как ограничение объема изобретения, который определен формулой изобретения, которая прилагается. Различные изменения и модификации раскрытых вариантов осуществления будут очевидными для специалистов в данной области. Такие изменения и модификации, включая, без ограничения, изменения, которые касаются химических структур, заменителей, производных, промежуточных соединений, синтезов, препаратов и/или способов применения изобретения, могут быть осуществлены, не отступая от духа и объема данного изобретения.

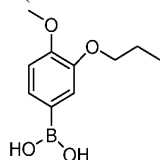
Порошковый рентгеновский дифракционный анализ для кристаллической (4-метокси-3-пропокси-фенил)бороновой кислоты, 3-бром-5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридина и 3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридина.

Порошковый рентгеновский дифракционный анализ осуществляли, используя дифрактометр Bruker AXS D8 Endeavor, оснащенный Cu источником излучения (K- α средняя величина). Щель расхождение была установлена на 15 мм постоянного излучения. Дифрагированное излучение детектировали, применяя PSD-Lynx Eye детектор, с открытием PSD детектора, установленным на 2,99 градусов. Напряжение и сила тока рентгеновской трубки были установлены на 40 кВ и 40 мА, соответственно. Данные собирали в тета-тета гониометре на длине волны Cu от 3,0 до 40,0 градусов 2-тета, используя размер шага 0,01 градусов и время шага 1,0 с. Экран против рассеивания был установлен на фиксированное расстояние 1,5 мм. Образцы вращали со скоростью 15 об/мин, во время сбора. Образцы получали, помещая их в кремниевый низкофононовый держатель образцов и вращая во время сбора. Данные собирали, используя программное обеспечение Bruker DIFFRAC Plus и анализ осуществляли с использованием программного обеспечения EVA diffract plus.

Анализ данных осуществляли с использованием программного обеспечения EVA diffract plus (вер-

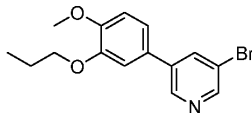
сия 4.2.1). Файл данных PXRD не обрабатывали перед поиском пиков. Применяя алгоритм поиска пиков в программном обеспечении EVA, пики, выбранные из пороговых значений 1, использовались для предварительного назначения пиков. Для обеспечения достоверности корректирования проводились вручную; результат автоматического назначения проверялся визуально и положение пиков регулировали по максимуму пика. В общем, были выбраны пики с относительной интенсивностью $\geq 3\%$. Пики, которые не были решены или были согласованы с шумом, не были отобраны. Типичная ошибка, связанная с положением пика кристаллического материала с PXRD, указана в USP, находится в пределах $\pm 0,2^\circ$ 2-Тета (USP-941).

Таблица 18. Перечень пиков PXRD для (4-метокси-3-пропоксифенил)бороновой кислоты



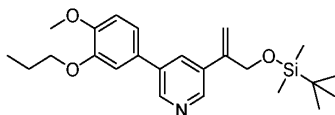
Угол 2-Тета°	Относительная интенсивность %
8,3	9,2
9,6	19,5
9,9	3,0
10,6	8,1
12,0	4,9
14,8	100,0
15,4	39,1
16,6	7,9
17,0	7,5
18,3	3,5
18,9	23,7
19,3	24,6
20,4	3,9
21,1	6,4
21,5	6,5
21,7	7,1
22,0	3,9
23,1	35,9
23,5	73,6
23,8	32,0
24,5	15,7
25,0	16,5
25,5	39,7
26,2	10,4
27,3	14,4
27,9	22,0
28,2	17,0
28,5	4,6
29,2	6,8
31,0	12,4
31,3	6,4
31,7	6,1
32,7	4,1
34,4	4,0
34,7	2,7
35,8	5,4
38,7	5,6
39,3	7,5

Таблица 19. Перечень пиков PXRD для 3-бром-5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридина



Угол 2-Тета °	Относительная интенсивность %
5,5	100
11,0	5,1
16,4	4,4
21,2	6,6
22,1	78,7
25,2	11,1
25,3	10,7
26,1	11,6
26,2	6,8
27,7	22
30,0	16,0
30,1	7,1
30,9	15,9
33,3	14,2
33,4	7,1
39,1	7,7
39,2	3,8

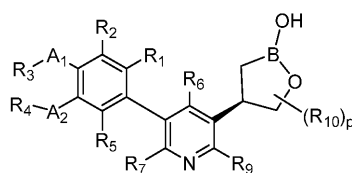
Таблица 20. Перечень пиков PXRD для 3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-2-ил)-5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридина



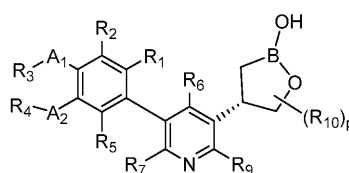
Угол 2-Тета °	Относительная интенсивность %
5,5	34,3
7,7	43,6
9,4	8,6
11,0	19,7
13,4	100,0
15,3	32,2
15,6	2,6
16,3	95,0
18,1	20,9
18,8	92,4
20,5	7,9
21,0	3,4
21,8	6,2
22,0	17,5
22,5	4,1
23,0	38,0
23,3	5,5
23,6	38,0
23,7	77,7
23,9	4,6
24,8	2,9
25,5	35,5
26,8	16,5
27,1	3,4
27,5	3,0
28,4	6,7
28,5	7,9
31,1	4,9
31,3	9,1
31,6	2,8
32,0	5,2
32,8	5,1
33,2	3,4
33,9	8,7
34,0	11,6
34,1	10,3
35,2	4,3

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (IA) или формулы (IB)



Формула (IA)



Формула (IB)

или его фармацевтически приемлемая соль, где

В представляет собой бор;

A₁ и A₂ независимо представляют собой О или S;

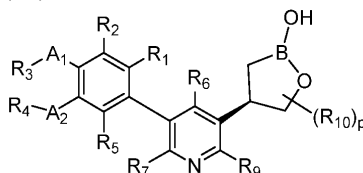
R₁, R₂ и R₅ независимо представляют собой H, дейтерий, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)алкокси-d₁₋₁₃, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкил-d₁₋₁₃, циано, галоген или галоген(C₁-C₆)алкил;

R₃ и R₄ представляют собой независимо (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкил-d₁₋₁₃, (C₃-C₈)циклоалкил, галоген(C₁-C₆)алкил или гидроксид(C₁-C₆)алкил;

R₆, R₇ и R₉ представляют собой независимо, H, дейтерий, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкил-d₁₋₁₃ или галоген(C₁-C₆)алкил; и

p представляет собой 0.

2. Соединение по п.1 формулы (IA)



Формула (IA)

или его фармацевтически приемлемая соль, где

В представляет собой бор;

A₁ и A₂ представляют собой независимо О или S;

R₁, R₂ и R₅ представляют собой независимо H, дейтерий, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)алкокси-d₁₋₁₃, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкил-d₁₋₁₃, циано, галоген или галоген(C₁-C₆)алкил,

R₃ и R₄ представляют собой независимо (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкил-d₁₋₁₃, (C₃-C₈)циклоалкил, галоген(C₁-C₆)алкил или гидроксид(C₁-C₆)алкил;

R₆, R₇ и R₉ представляют собой независимо, H, дейтерий, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкил-d₁₋₁₃ или галоген(C₁-C₆)алкил; и

p представляет собой 0.

3. Соединение по п.2, или его фармацевтически приемлемая соль, где В представляет собой бор;

A₁ и A₂ представляют собой О;

R₁, R₂ и R₅ представляют собой независимо H, циано, галоген или галоген(C₁-C₆)алкил;

R₃ и R₄ представляют собой независимо (C₁-C₆)алкил, (C₃-C₈)циклоалкил, галоген(C₁-C₆)алкил или гидроксид(C₁-C₆)алкил;

R₆, R₇ и R₉ представляют собой независимо H, (C₁-C₆)алкил или галоген(C₁-C₆)алкил; и

p представляет собой 0.

4. Соединение по п.2, или его фармацевтически приемлемая соль, где В представляет собой бор;

A₁ и A₂ представляют собой О;

R₁, R₂ и R₅ представляют собой H;

R₃ и R₄ представляют собой независимо (C₁-C₆)алкил, (C₃-C₈)циклоалкил, галоген(C₁-C₆)алкил или гидроксид(C₁-C₆)алкил;

R₆, R₇ и R₉ представляют собой независимо H или (C₁-C₆)алкил; и

p представляет собой 0.

5. Соединение по п.2, или его фармацевтически приемлемая соль, где В представляет собой бор;

A₁ и A₂ представляют собой О;

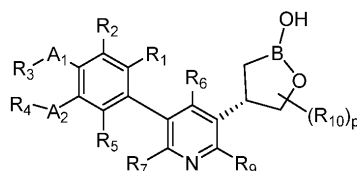
R₁, R₂ и R₅ представляют собой H;

R₃ и R₄ представляют собой независимо (C₁-C₆)алкил;

R₆, R₇ и R₉ представляют собой независимо H или (C₁-C₆)алкил; и

p представляет собой 0.

6. Соединение по п.1 формулы (IB)



Формула (IB)

или его фармацевтически приемлемая соль, где

В представляет собой бор;

A₁ и A₂ представляют собой независимо О или S;

R₁, R₂ и R₅ представляют собой независимо H, дейтерий, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)алкокси-d₁₋₁₃, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкил-d₁₋₁₃, циано, галоген или галоген(C₁-C₆)алкил,

R₃ и R₄ представляют собой независимо (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкил-d₁₋₁₃, (C₃-C₈)циклоалкил, галоген(C₁-C₆)алкил или гидроксид(C₁-C₆)алкил;

R₆, R₇ и R₉ представляют собой независимо, H, дейтерий, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкил-d₁₋₁₃ или галоген(C₁-C₆)алкил; и

p представляет собой 0.

7. Соединение по п.6, или его фармацевтически приемлемая соль, где В представляет собой бор;

A₁ и A₂ представляют собой О;

R₁, R₂ и R₅ представляют собой независимо H, циано, галоген, или галоген(C₁-C₆)алкил;

R₃ и R₄ представляют собой независимо (C₁-C₆)алкил, (C₃-C₈)циклоалкил, галоген(C₁-C₆)алкил или гидроксид(C₁-C₆)алкил;

R₆, R₇ и R₉ представляют собой независимо, H, (C₁-C₆)алкил или галоген(C₁-C₆)алкил; и

p представляет собой 0.

8. Соединение по п.6, или его фармацевтически приемлемая соль, где В представляет собой бор;

A₁ и A₂ представляют собой О;

R₁, R₂ и R₅ представляют собой H;

R₃ и R₄ представляют собой независимо (C₁-C₆)алкил, (C₃-C₈)циклоалкил, галоген(C₁-C₆)алкил или гидроксид(C₁-C₆)алкил;

R₆, R₇ и R₉ представляют собой независимо H или (C₁-C₆)алкил; и

p представляет собой 0.

9. Соединение по п.6, или его фармацевтически приемлемая соль, где В представляет собой бор;

A₁ и A₂ представляют собой О;

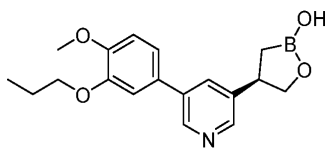
R₁, R₂ и R₅ представляют собой H;

R₃ и R₄ представляют собой (C₁-C₆)алкил;

R₆, R₇ и R₉ представляют собой независимо H или (C₁-C₆)алкил; и

p представляет собой 0.

10. Соединение (R)-4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол структуры

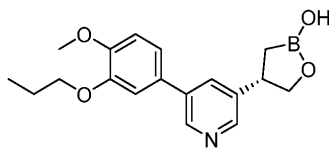


или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Кристаллическая форма (R)-4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола, имеющая порошковую рентгеновскую дифрактограмму, содержащую дифракционные пики 11,0±0,2, 22,9±0,2 и 25,1±0,2 градусов два тета.

12. Кристаллическая форма по п.11, имеющая порошковую рентгеновскую дифрактограмму, дополнительно содержащую дифракционные пики 11,4±0,2, 18,8±0,2 и 26,4±0,2 градусов два тета.

13. Соединение (S)-4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол структуры



или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Кристаллическая форма (S)-4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ола, имеющая порошковую рентгеновскую дифрактограмму, содержащую дифракционные пики

18,7±0,2, 22,8±0,2 и 25,0±0,2 градусов два тета.

15. Кристаллическая форма по п.14, имеющая порошковую рентгеновскую дифрактограмму, дополнительно содержащую дифракционные пики 11,0±0,2, 11,4±0,2 и 13,2±0,2 градусов два тета.

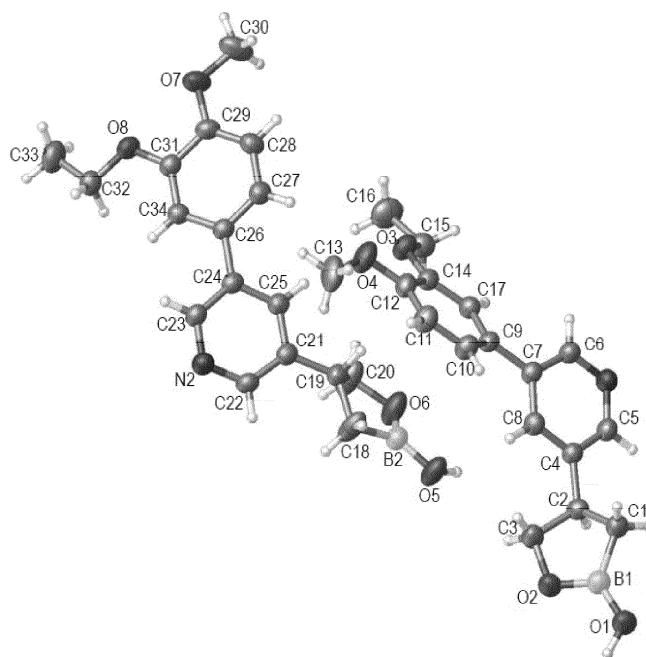
16. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому одному из пп.1-15 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, разбавитель или носитель.

17. Применение соединения по любому из пп.1-15, или его фармацевтически приемлемой соли, для приготовления лекарственного средства для лечения расстройства, выбранного из группы, состоящей из атопического дерматита, дерматита рук, контактного дерматита, нейродермита, периорального дерматита, застойного дерматита, дисгидротической экземы, ксеротического дерматита, нуммулярного дерматита, себорейного дерматита, дерматита век, пеленочного дерматита, дерматомиозита, красного плоского лишая, склероатрофического лишая, очаговой алопеции, витилиго, розацеи, буллезного эпидермоза, волосяного кератоза, себорейной экземы, пузырчатки, вульвовагинита, акне, хронической спонтанной крапивницы, хронической идиопатической крапивницы, хронической физической крапивницы, болезни Вогта-Коянаги-Харада, невуса Саттона/невуса, поствоспалительной гипопигментации, сенильной лейкодермии, химической/лекарственной лейкодермии, кожной красной волчанки, дискоидной волчанки, ладонно-подошвенного пустулеза, пемфигоида, синдрома Свита, гнойного гидраденита и псориаза.

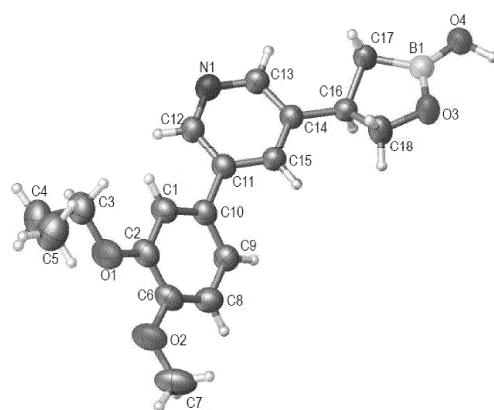
18. Применение по п.17, при котором контактный дерматит выбран из группы, состоящей из аллергического контактного дерматита и раздражающего контактного дерматита.

19. Применение по п.17, при котором псориаз выбран из группы, состоящей из бляшечного псориаза, пустулезного псориаза, псориаза ногтей, псориаза складок, каплевидного псориаза, псориазического артрита, эритродермического псориаза и инверсного псориаза у человека.

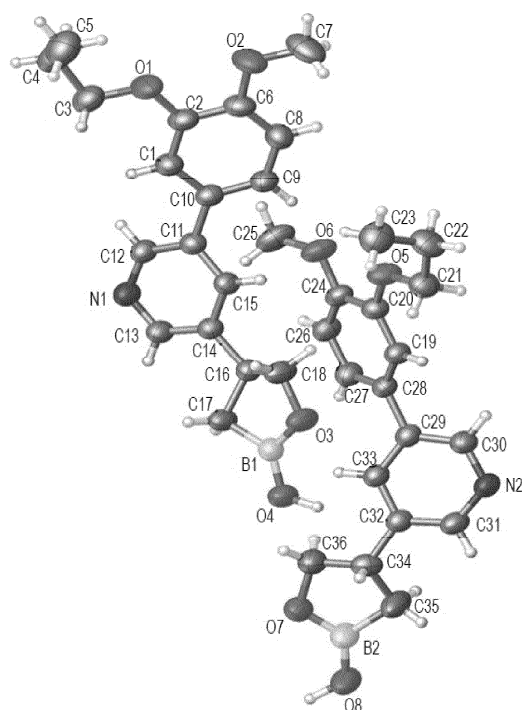
20. Применение по п.17, при котором соединение представляет собой (R)-4-(5-(4-метокси-3-пропоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-оксаборолан-2-ол, или его фармацевтически приемлемую соль и расстройство представляет собой атопический дерматит.



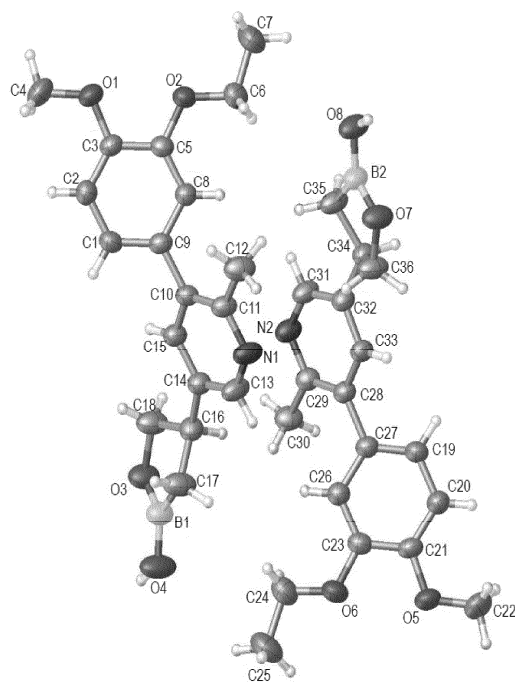
Фиг. 1



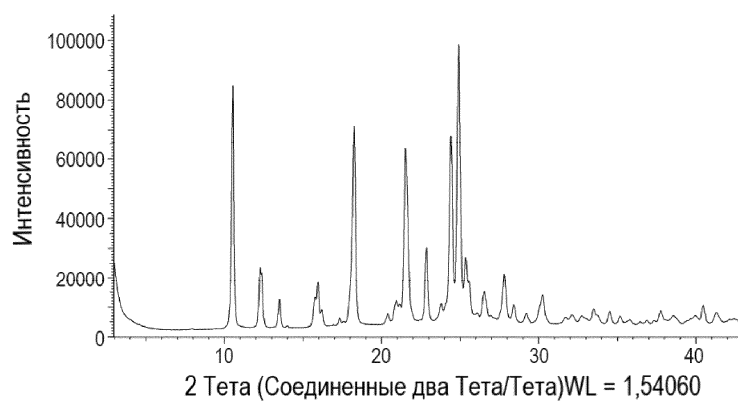
Фиг. 2



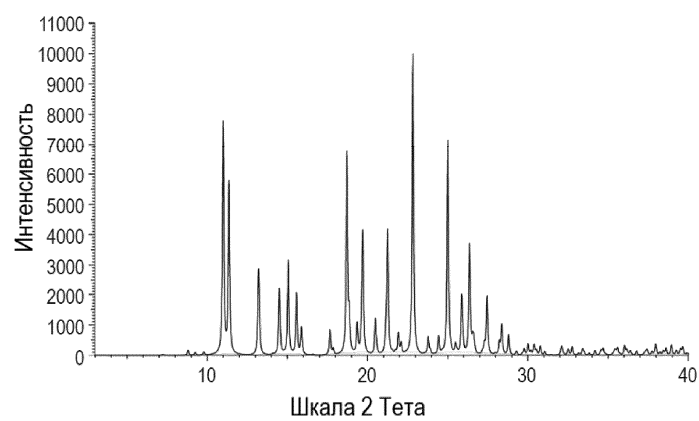
Фиг. 3



Фиг. 4

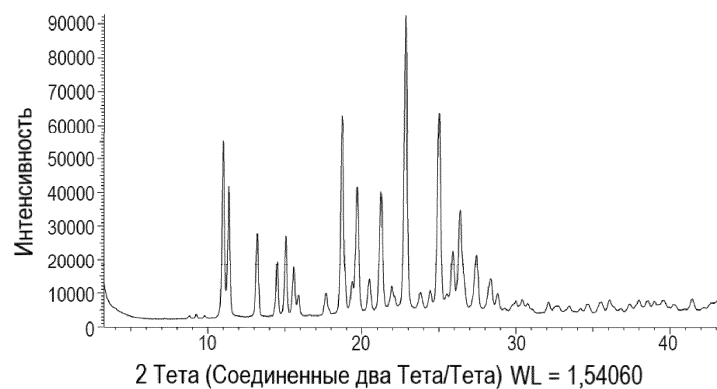


Фиг. 5

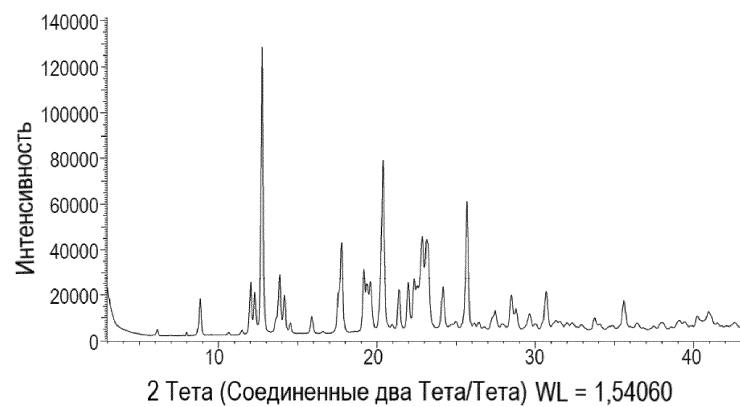


Фиг. 6

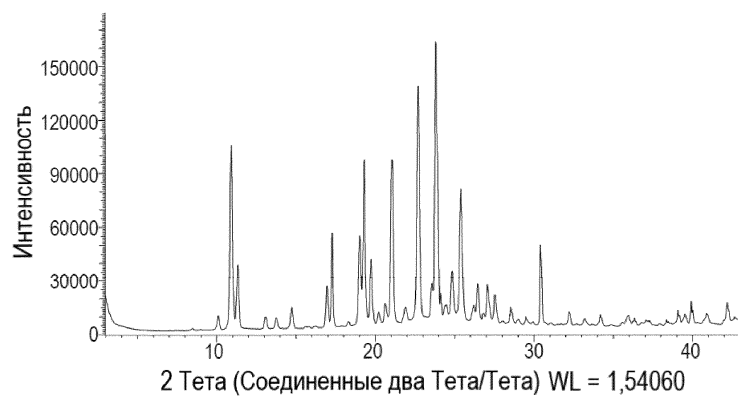
045319



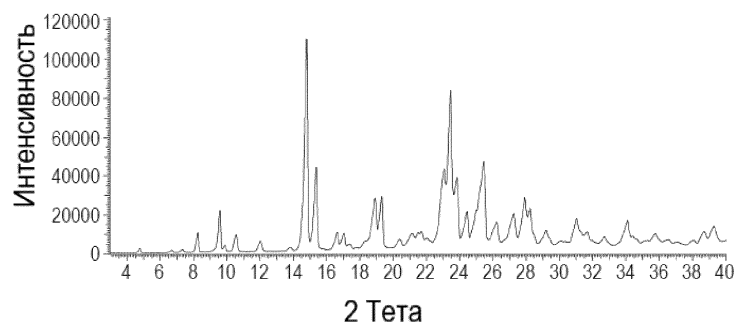
Фиг. 7



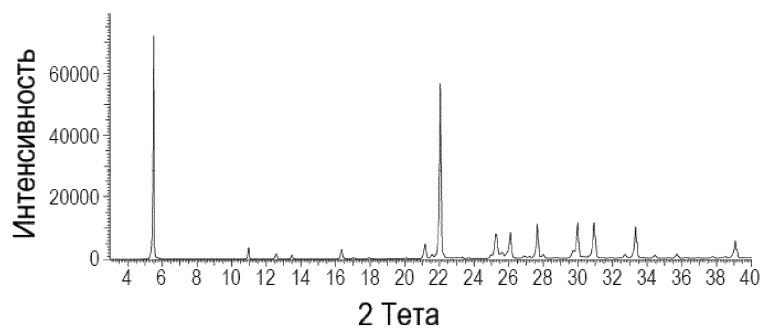
Фиг. 8



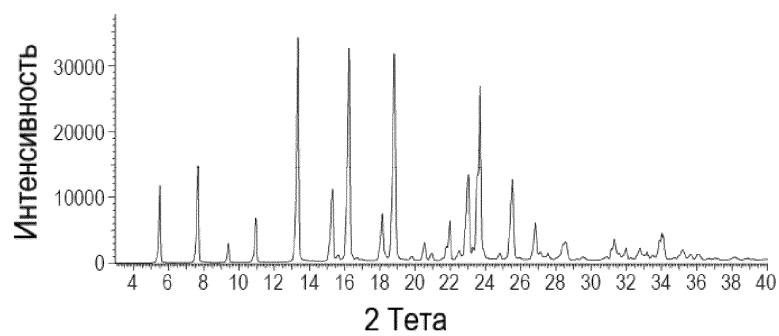
Фиг. 9



Фиг. 10



Фиг. 11



Фиг. 12



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2