

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **045377**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.11.21

(21) Номер заявки
202193223

(22) Дата подачи заявки
2020.05.20

(51) Int. Cl. **C07D 401/06** (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 491/048 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
A61P 31/16 (2006.01)

(54) **ДРУГИЕ ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ, ДЕЙСТВУЮЩИЕ ПРОТИВ РСВ**(31) **19176264.0**(32) **2019.05.23**(33) **EP**(43) **2022.03.10**(86) **PCT/EP2020/064030**(87) **WO 2020/234333 2020.11.26**

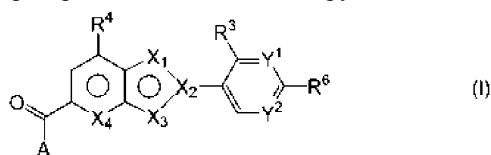
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ЯНССЕН САЙЕНСИЗ АЙРЛЭНД
АНЛИМИТЕД КОМПАНИ (IE)**

(72) Изобретатель:
**Мерсе Гийом Жан Морис, Лансуа
Давид Франсис Ален, Мишо Антуан
Бенжамен, Бунссе Тони Фелисьен,
Гийемон Жером Эмиль Жорж (FR),
Рабуассон Пьер Жан-Мари Бернар
(BE)**

(74) Представитель:
**Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Кузнецова Т.В.,
Соколов Р.А. (RU)**

(56) **WO-A1-2016174079**

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), обладающим противовирусным действием, в частности, имеющим ингибирующее действие на репликацию респираторно-синцитиального вируса (РСВ). Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтическим составам, содержащим такие соединения, а также к применению этих соединений для лечения инфекции, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом.

**B1****045377****045377****B1**

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение касается соединений, обладающих противовирусным действием, в частности, имеющих ингибирующее действие на репликацию респираторно-синцитиального вируса (РСВ или RSV). Изобретение также относится к фармацевтическим составам, содержащим эти соединения, и соединениям для применения в лечении респираторно-синцитиальной вирусной инфекции.

Предпосылки изобретения

РСВ человека, или респираторно-синцитиальный вирус, представляет собой крупный РНК-вирус, входящий в семейство Pneumoviridae, род Orthopneumovirus, вместе с РСВ-вирусом крупного рогатого скота. РСВ человека вызывает ряд заболеваний дыхательных путей у людей всех возрастов во всем мире. Он является основной причиной заболеваний нижних дыхательных путей в младенчестве и детстве. Более половины всех младенцев сталкиваются с РСВ в свой первый год жизни и почти все - в течение их первых двух лет. Инфекция у маленьких детей может приводить к повреждению легких, которое сохраняется годами и может способствовать развитию хронического заболевания легких в дальнейшей жизни (хроническая бронхолегочная обструкция, астма). Подростки и взрослые часто страдают от (сильной) простуды при РСВ-инфекции. В старости восприимчивость вновь возрастает, и РСВ причастен к возникновению многих вспышек заболевания пневмонией у пожилых людей, приводящих к значительной смертности.

Инфицирование вирусом из данной подгруппы не защищает от последующего инфицирования изолятом РСВ из той же подгруппы в следующий зимний сезон. Таким образом, повторное инфицирование РСВ - это обычное явление, несмотря на существование только двух подтипов, А и В.

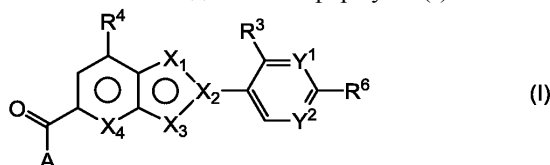
На сегодняшний день только два препарата одобрены для использования против РСВ-инфекции. Первым таким препаратом является рибавирин - нуклеозидный аналог, на котором основано аэрозольное средство для лечения тяжелой РСВ-инфекции у госпитализированных детей. Аэрозольный путь введения, токсичность (риск тератогенного воздействия), стоимость и крайне изменчивая эффективность ограничивают его применение. Синагис® (паливизумаб) - это моноклональное антитело, используемое для пассивной иммунопрофилактики. Хотя и было продемонстрировано преимущество Синагиса®, но это лечение дорого, требует парентерального введения и предписано только детям с риском развития тяжелой патологии.

Очевидно, что существует потребность в эффективном, нетоксичном и простом в применении лекарственном средстве, подавляющем репликацию РСВ. Особенно предпочтительным было бы получение лекарственных средств, подавляющих репликацию РСВ, которые можно было бы вводить перорально.

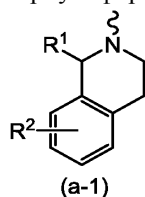
Соединения, которые проявляют активность против РСВ, раскрыты в WO-2016/174079.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I)



включая любую его стереохимически изомерную форму, где где А представляет собой



каждый X_1 , X_2 , X_3 , и X_4 независимо выбран из С, СН, N, NR^5 , О или S при условии, что X_1 , X_2 , X_3 и X_4 все одновременно не являются С или СН;

каждый Y^1 и Y^2 независимо выбран из СН;

R^1 представляет собой CH_3 ;

R^2 представляет собой водород;

R^3 представляет собой галоген;

R^4 представляет собой C_{1-6} алкил; C_{3-6} циклоалкил или фенил;

R^5 представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

R^6 представляет собой NH_2 или заместитель, выбранный из заместителя (а) или (b); где

(а) представляет собой $-NR^7-(CO)-$ Гетероцикл, где указанный Гетероцикл замещен гидроксигруппой и R^7 представляет собой водород; или

(b) представляет собой C_{3-6} циклоалкил или Гетероцикл, где указанный C_{3-6} циклоалкил и Гетероцикл замещены одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксигруппы; $-(CO)-OH$ или $-(CO)-NR^{10}R^{11}$, где каждый R^{10} и R^{11} представляет собой водород; и

Гетероцикл представляет собой пирролодинил;

или их фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты.

В вышеизложенных определениях используется следующая терминология:

"галоген" является общим термином для фтора, хлора, брома и йода;

C₁₋₄алкил обозначает насыщенные углеводородные радикалы с прямой и разветвленной цепью, содержащие от 1 до 4 атомов углерода, такие как, например, метил, этил, пропил, бутил, 1-метилэтил, 2-метилпропил и т.п.;

C₁₋₆алкил охватывает C₁₋₄алкил и его высшие гомологи, содержащие 5 или 6 атомов углерода, такие как, например, 2-метилбутил, пентил, гексил и т.п.;

C₃₋₆циклоалкил является общим термином для циклопропила, циклобутила, цикlopентила и циклогексила;

полигалоген-C₁₋₄алкил обозначает C₁₋₄алкил, замещенный несколькими атомами галогена, в частности, C₁₋₄алкил (как определено выше в данном документе), замещенный 2-6 атомами галогена, такой как дифторметил, трифторметил, трифторэтил и т.п.

-(CO)- или (CO) означает карбонил.

Подразумевается, что термин "соединения данного изобретения", используемый в данном документе, включает соединения формулы (I), а также их соли и сольваты.

Применяемая в данном документе любая химическая формула со связями, показанными только в виде сплошных линий, а не в виде сплошных клиновидных или пунктирных клиновидных связей, или иным образом показанная как имеющая конкретную конфигурацию (например, R, S) вокруг одного или нескольких атомов, предусматривает каждый возможный стереоизомер или смесь двух или более стереоизомеров.

Выше и ниже в данном документе подразумевается, что термины "соединение формулы (I)" и "промежуточные соединения синтеза формулы (I)" включают их стереоизомеры и их таутомерные формы.

Термины "стереоизомеры", "стереоизомерные формы" или "стереохимически изомерные формы" выше или ниже в данном документе используются взаимозаменяемо.

Настоящее изобретение включает все стереоизомеры соединений согласно настоящему изобретению либо в виде чистого стереоизомера, либо в виде смеси двух или более стереоизомеров. Энантиомеры представляют собой стереоизомеры, которые представляют собой несовпадающие при наложении зеркальные отображения друг друга. Смесь 1:1 пары энантиомеров представляет собой рацемат или рацемическую смесь. Диастереомеры (или диастереоизомеры) представляют собой стереоизомеры, которые не являются энантиомерами, т.е. они не относятся к зеркальным отображениям. Если соединение содержит двойную связь, то заместители могут находиться в E- или Z-конфигурации. Заместители на двухвалентных циклических (частично) насыщенных радикалах могут находиться либо в цис-, либо в транс-конфигурации; например, если соединение содержит дизамещенную циклоалкильную группу, то заместители могут находиться в цис- или транс-конфигурации.

Термин "стереоизомеры" также включает любые ротамеры, также называемые конформационными изомерами, которые могут образовывать соединения формулы (I).

Следовательно, изобретение включает энантиомеры, диастереомеры, рацематы, E-изомеры, Z-изомеры, цис-изомеры, транс-изомеры, ротамеры и их смеси, когда это химически возможно.

Значения всех этих терминов, т.е. энантиомеры, диастереомеры, рацематы, E-изомеры, Z-изомеры, цис-изомеры, транс-изомеры и их смеси, известны специалисту в данной области.

Абсолютную конфигурацию определяют согласно системе Кана-Ингольда-Прелога. Конфигурация при асимметричном атоме определяется как R или как S. Выделенные стереоизомеры, абсолютная конфигурация которых не является известной, могут быть обозначены как (+) или (-) в зависимости от направления, в котором они вращают плоскость поляризации света. Например, выделенные энантиомеры, абсолютная конфигурация которых не является известной, могут обозначаться как (+) или (-) в зависимости от направления, в котором они вращают плоскость поляризации света.

Если указан конкретный стереоизомер, это означает, что указанный стереоизомер практически не содержит другие стереоизомеры, т.е. связан с менее 50%, предпочтительно с менее 20%, более предпочтительно с менее 10%, еще более предпочтительно с менее 5%, в частности с менее 2% и наиболее предпочтительно с менее 1% других изомеров. Таким образом, если соединение формулы (I), например, указано как (R), то это означает, что соединение практически не содержит изомера (S); если соединение формулы (I), например, указано как E, то это означает, что соединение практически не содержит Z-изомера; если соединение формулы (I), например, указано как цис-, то это означает, что соединение практически не содержит транс-изомера.

Некоторые соединения формулы (I) могут также существовать в их таутомерной форме. Предполагается, что такие формы, ввиду того, что они могут существовать, хотя явно и не показаны в вышеприведенной формуле (I), включены в объем настоящего изобретения.

Из этого следует, что одно соединение может существовать как в стереоизомерной, так и в таутомерной форме.

Атропоизомеры представляют собой стереоизомеры, которые имеют особую пространственную конфигурацию, возникающую в результате ограниченного вращения вокруг одинарной связи из-за

больших стерических затруднений. Предполагается, что все атропоизомерные формы соединений формулы (I) включены в объем настоящего изобретения.

Подразумевается, что фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты, упоминаемые в данном документе выше, включают терапевтически активные нетоксичные формы солей присоединения кислоты, которые могут образовывать соединения формулы (I). Эти фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты можно легко получить путем обработки формы основания такой подходящей кислотой.

Подходящие кислоты включают, например, неорганические кислоты, такие как галогенводородные кислоты, например хлористоводородная или бромистоводородная кислота, серная, азотная, фосфорная и подобные кислоты; или органические кислоты, такие как, например, уксусная, пропановая, гидроксиуксусная, молочная, пировиноградная, щавелевая (т.е. этандиовая), малоновая, янтарная (т.е. бутандиовая кислота), малеиновая, фумаровая, яблочная, винная, лимонная, метансульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая, п-толуолсульфоновая, цикламная, салициловая, п-аминосалициловая, палмовая и подобные кислоты.

И наоборот, указанные формы солей можно превратить путем обработки подходящим основанием в форму свободного основания.

Соединения формулы (I) могут существовать как в несольватированной, так и в сольватированной формах. Термин "сольват" применяется в данном документе для обозначения ассоциированных молекул, включающих соединение данного изобретения и одну или несколько молекул фармацевтически приемлемого растворителя, например воды или этанола. Термин "гидрат" используется, если указанным растворителем является вода.

Во избежание неоднозначности толкования, соединения формулы (I) могут содержать указанные атомы в любой из их природных или искусственных изотопных форм. В этом отношении варианты осуществления настоящего изобретения, которые можно упомянуть, включают таковые, где (a) соединение формулы (I) не обогащено или мечено изотопом любого атома соединения и (b) соединение формулы (I) обогащено или мечено изотопом(-ами) любого одного или нескольких атомов соединения. Соединения формулы (I), которые обогащены или мечены одним или несколькими устойчивыми изотопами (одного или нескольких атомов соединения), включают, например, соединения формулы (I), которые обогащены или мечены изотопами - одним или несколькими атомами, такими как дейтерий, ^{13}C , ^{14}C , ^{14}N , ^{15}O , или подобными им.

Первая группа соединений - это соединения формулы (I), где X_1 , X_2 , X_3 и X_4 выбраны из

X_1	X_2	X_3	X_4	
CH	C	NR ₅	CH	(b-1)
N	C	NR ₅	CH	(b-2)
N	C	NR ₅	N	(b-3)
NR ₅	C	N	N	(b-4)
CH	N	N	CH	(b-5)
N	N	CH	CH	(b-6)
N	C	O	CH	(b-7)
N	N	CH	N	(b-8)
N	C	S	CH	(b-9)
O	C	CH	N	(b-10)
N	C	O	N	(b-11)
O	C	CH	CH	(b-12)
CH	C	S	N	(b-13)
S	C	N	N	(b-14).

Вторая группа соединений - это соединения формулы (I), где радикал A соответствует формуле (a-1).

Третья группа соединений - это соединения формулы (I), где R^6 представляет собой заместитель (a).

Четвертая группа соединений - это соединения формулы (I), где R^6 представляет собой заместитель (b).

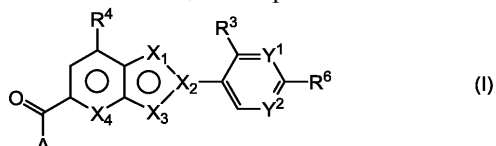
Пятая группа соединений - это соединения формулы (I), где каждый Y^1 и Y^2 независимо выбран из CH.

Представляют интерес соединения формулы (I), которые являются такими соединениями формулы (I), где применяется одно или несколько из следующих ограничений:

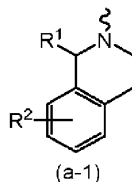
- A представляет собой радикал формулы (a-1), где R^1 представляет собой CH_3 ; или
- R^2 представляет собой водород; или
- R^3 представляет собой фтор; или
- R^4 представляет собой C_{3-6} циклоалкил, в частности, циклопропил; или

- e) R^4 представляет собой C_{1-4} алкил, в частности, этил; или
 f) R^4 представляет собой фенил; или
 g) R^6 представляет собой заместитель (а) формулы $-NR^7-(CO)-\text{Гетероцикл}$, где указанный Гетероцикл представляет собой пирролидинил, замещенный гидроксигруппой; или
 h) R^6 представляет собой заместитель (b), и заместитель (b) представляет собой C_{3-6} циклоалкил, замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из $-(CO)-OH$ или $-(CO)-NR^{10}R^{11}$ где каждый R^{10} и R^{11} представляет собой водород; и
 i) R^6 представляет собой заместитель (b), и заместитель (b) представляет собой Гетероцикл, где указанный Гетероцикл представляет собой пирролидинил, замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксигруппы, $-(CO)-OH$ или $-(CO)-NR^{10}R^{11}$, где каждый R^{10} и R^{11} представляет собой водород.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I)



включая любую его стереохимически изомерную форму, где
 А представляет собой



X_1 , X_2 , X_3 и X_4 выбраны из

X_1	X_2	X_3	X_4	
CH	C	NR5	CH	(b-1)
N	C	NR5	CH	(b-2)
N	C	NR5	N	(b-3)
NR5	C	N	N	(b-4)
CH	N	N	CH	(b-5)
N	N	CH	CH	(b-6)
N	C	O	CH	(b-7)
N	N	CH	N	(b-8)
N	C	S	CH	(b-9)
O	C	CH	N	(b-10)
N	C	O	N	(b-11)
O	C	CH	CH	(b-12)
CH	C	S	N	(b-13)
S	C	N	N	(b-14);

каждый Y^1 и Y^2 независимо выбран из CH;

R^1 представляет собой CH_3 ;

R^2 представляет собой водород;

R^3 представляет собой галоген;

R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или фенил;

R^5 представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

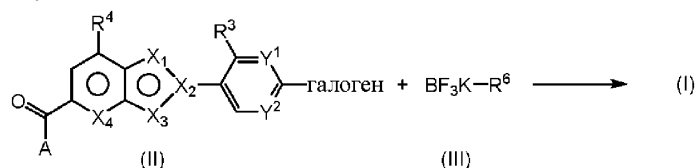
R^6 представляет собой NH_2 или заместитель, выбранный из заместителя (а) или (b); где

(а) представляет собой $-NR^7-(CO)-\text{Гетероцикл}$, где указанный Гетероцикл замещен гидроксигруппой и R^7 представляет собой водород; или

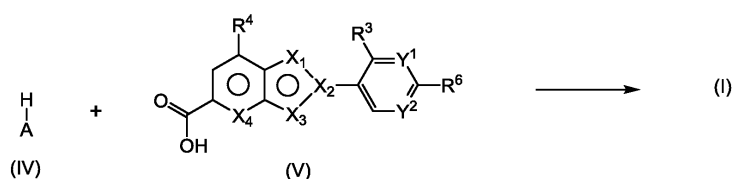
(b) представляет собой C_{3-6} циклоалкил или Гетероцикл, где указанный C_{3-6} циклоалкил и Гетероцикл замещены одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксигруппы, $-(CO)-OH$ или $-(CO)-NR^{10}R^{11}$, где каждый из R^{10} и R^{11} представляет собой водород; и Гетероцикл представляет собой пирролодинил; или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты.

В общем случае соединения формулы (I) можно получать взаимодействием промежуточного соединения формулы (II) с алкилборонатным промежуточным соединением формулы (III) по меньшей мере в одном реакционно-инертном растворителе и, необязательно, в присутствии по меньшей мере одного реа-

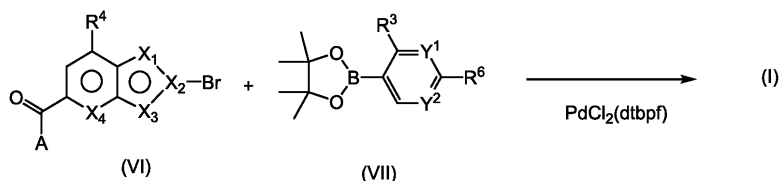
гента сочетания -переходного металла и/или по меньшей мере одного подходящего лиганда, причем указанный способ дополнительно и необязательно включает превращение соединения формулы (I) в его соль присоединения. Подходящими реагентами сочетания на основе металлов и/или подходящими лигандами для этой реакции являются, например, соединения палладия, такие как тетра(трифенилфосфин)палладий, трис(дибензилиденацетон)дипалладий, 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил и подобные им.



Соединения формулы (I), как правило, также можно получать взаимодействием промежуточного соединения формулы (IV) с промежуточным соединением формулы (V) в реакционно-инертном растворителе, таком как дихлорметан или DMF, в присутствии подходящего реагента, такого как как НАТУ (1-[бис(диметиламино)метил]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-б]-пиридиний-3-оксид гексафторфосфат), и основания, такого как триэтиламин.



Соединения формулы (I) также можно получать взаимодействием промежуточного соединения формулы (VI) с промежуточным соединением формулы (VII) в реакционно-инертном растворителе и, необязательно, в присутствии по меньшей мере одного реагента сочетания - переходного металла и/или по меньшей мере одного подходящего лиганда.



Другие синтетические пути получения соединений формулы (I) описаны в экспериментальной части как общие способы получения и в конкретных рабочих примерах.

Соединения формулы (I) можно, кроме того, получать путем превращения соединений формулы (I) друг в друга согласно известным из уровня техники реакциям преобразования групп.

Исходные вещества и некоторые промежуточные соединения являются известными соединениями, и их можно приобрести или получить согласно традиционным процедурам реакций, как правило, известным из уровня техники.

Соединения формулы (I), полученные в описанных выше в данном документе способах, могут быть синтезированы в форме рацемических смесей энантиомеров, которые можно отделить друг от друга, следуя известным из уровня техники процедурам разделения. Такие соединения формулы (I), которые получают в рацемической форме, можно превращать в соответствующие формы диастереомерных солей путем реакции с подходящей хиральной кислотой. Указанные формы диастереомерных солей затем разделяют, например, с помощью селективной или фракционной кристаллизации, и энантиомеры выделяют оттуда с помощью щелочи. Альтернативным образом для разделения энантиомерных форм соединений формулы (I) применяют жидкостную хроматографию с использованием хиральной неподвижной фазы. Указанные чистые стереохимически изомерные формы можно также получать из соответствующих чистых стереохимически изомерных форм соответствующих исходных веществ при условии, что реакция протекает стереоспецифически. Если необходим определенный стереоизомер, предпочтительно, чтобы указанное соединение было синтезировано с помощью стереоспецифических способов получения. В данных способах преимущественно применяют энантиомерно чистые исходные вещества.

Соединения формулы (I) демонстрируют противовирусные свойства. Вирусные инфекции, которые можно лечить, применяя соединения и способы данного изобретения, включают инфекции, вызванные орто- и парамиксовирусами и, в частности, респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ) человека и крупного рогатого скота. Ряд соединений данного изобретения, кроме прочего, действует на мутантные штаммы РСВ. Кроме того, многие из соединений данного изобретения демонстрируют благоприятный фармакокинетический профиль и обладают привлекательными свойствами биодоступности, включая приемлемый период полувыведения, AUC и пиковые значения, а также отсутствие неблагоприятных явлений, таких как недостаточно быстрое начало действия и удержание в тканях.

Противовирусное действие *in vitro* соединений данного изобретения на РСВ испытывали с помощью теста, который описан в экспериментальной части описания, и его также можно продемонстрировать анализом снижения урожая вируса. Противовирусное действие *in vivo* данных соединений на РСВ можно продемонстрировать на тестируемой модели хлопковых хомячков, как описано в Wyde et al. *Antiviral Research*, 38, p. 31-42 (1998).

Кроме того, настоящим изобретением предусмотрены фармацевтические составы, содержащие по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель и терапевтически эффективное количество соединения формулы (I). Также предложены фармацевтические составы, содержащие фармацевтически приемлемый носитель, терапевтически активное количество соединения формулы (I) и другое противовирусное средство, в частности соединение, ингибирующее РСВ.

С целью получения фармацевтических составов данного изобретения эффективное количество конкретного соединения в форме соли присоединения основания или кислоты в качестве активного ингредиента объединяют в однородной смеси с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым носителем, причем форма носителя может быть разнообразной и зависеть от формы препарата для данного пути введения. Данные фармацевтические составы находятся предпочтительно в стандартной лекарственной форме, которая предпочтительна для перорального введения, ректального введения, чрескожного введения или парентеральной инъекции.

Например, при получении составов в пероральной лекарственной форме можно использовать любой из обычных жидких фармацевтических носителей, таких как, например, вода, гликоли, масла, спирты и т.п., в случае пероральных жидких препаратов, таких как суспензии, сиропы, крепкие настои и растворы; или твердых фармацевтических носителей, таких как крахмалы, сахара, каолин, смазывающие вещества, связующие вещества, разрыхлители и т.п., в случае порошков, пилюль, капсул и таблеток. Из-за простоты их введения, таблетки и капсулы представляют наиболее удобную пероральную стандартную лекарственную форму, и, в таком случае, разумеется, используют твердые фармацевтические носители. В случае составов для парентеральных инъекций фармацевтический носитель в основном будет содержать стерильную воду, хотя с целью улучшения растворимости активного ингредиента могут быть включены и другие ингредиенты. Растворы для инъекций могут быть получены, например, путем использования фармацевтического носителя, содержащего физиологический раствор, раствор глюкозы или их смесь. Суспензии для инъекций также можно получать путем использования подходящих жидких носителей, суспендирующих средств и т.п. В составах, приемлемых для чрескожного введения, фармацевтический носитель может необязательно содержать средство, повышающее проницаемость, и/или приемлемое смазывающее средство, необязательно объединенные с приемлемыми добавками в малых количествах, которые не оказывают значительного вредного эффекта на кожу. Упомянутые добавки могут быть выбраны так, чтобы способствовать введению активного ингредиента в кожу и/или для облегчения получения необходимых составов. Данные составы для местного применения можно вводить различными путями, например, в виде трансдермального пластыря, точечного нанесения или мази. Соли присоединения соединений формулы (I) вследствие их повышенной растворимости в воде по сравнению с соответствующей формой основания по понятной причине являются более приемлемыми при получении водных составов.

Особенно преимущественным является составление фармацевтических составов данного изобретения в стандартной лекарственной форме для простоты введения и однородности дозировки. "Стандартная лекарственная форма" в данном контексте относится к физически дискретным единицам, пригодным в качестве стандартных доз, при этом каждая единица содержит предварительно определенное количество активного ингредиента, рассчитанное для получения необходимого терапевтического эффекта, совместно с требуемым фармацевтическим носителем. Примерами таких стандартных лекарственных форм являются таблетки (в том числе делимые таблетки или таблетки, покрытые оболочкой), капсулы, пилюли, пакеты с порошкообразным продуктом, пластинки, растворы или суспензии для инъекций, чайные ложки с верхом, столовые ложки с верхом и т.п., а также их отдельные кратные количества.

В случае перорального введения фармацевтические составы в соответствии с настоящим изобретением могут принимать форму твердых лекарственных форм, например, таблеток (как в форме для проглатывания целиком, так и в жевательной форме), капсул или гелевых капсул, полученных традиционными способами с использованием фармацевтически приемлемых наполнителей и носителей, таких как связывающие средства (например, предварительно желатинизированный кукурузный крахмал, поливинилпирролидон, гидроксипропилметилцеллюлоза и т.п.), наполнители (например, лактоза, микрокристаллическая целлюлоза, фосфат кальция и т.п.), смазывающие вещества (например, стеарат магния, тальк, диоксид кремния и т.п.), разрыхлители (например, картофельный крахмал, натрия крахмала гликолят и т.п.), смазывающие средства (например, лаурилсульфат натрия) и т.п. Такие таблетки также могут иметь покрытие, полученное способами, хорошо известными из уровня техники.

Жидкие препараты для перорального введения могут принимать форму, например, растворов, сиропов или суспензий, или могут быть составлены в виде сухого продукта для смешивания перед употреблением с водой и/или другим подходящим жидким носителем. Такие жидкие препараты можно получать традиционными способами, необязательно с другими фармацевтически приемлемыми добавками,

такими как суспендирующие средства (например, сорбитовый сироп, метилцеллюлоза, гидроксипропил-метилцеллюлоза или гидрогенизированные пищевые жиры), эмульгаторы (например, лецитин или арабийская камедь), неводные носители (например, миндальное масло, жирные сложные эфиры или этиловый спирт), подсластители, ароматизаторы, маскирующие средства и консерванты (например, метил- или пропил-п-гидроксibenзоаты или сорбиновая кислота).

Фармацевтически приемлемые подсластители, пригодные для фармацевтических составов данного изобретения, включают, предпочтительно, по меньшей мере один интенсивный подсластитель, такой как аспартам, ацесульфам калия, цикламат натрия, алитам, подсластитель дигидрохалькон, монеллин, стевियोид, сукралоза (4,1',6'-трихлор-4,1',6'-тридеоксигалактосахароза) или, предпочтительно, сахарин, натрия сахарин или кальция сахарин, и необязательно по меньшей мере один объемный подсластитель, такой как сорбит, маннит, фруктоза, сахароза, мальтоза, изомальт, глюкоза, гидрогенизированный сироп глюкозы, ксилит, карамель или мед. Интенсивные подсластители обычно используют в низких концентрациях. Например, в случае натрия сахарина указанная концентрация может находиться в пределах от примерно 0,04% до 0,1% (вес./об.) от конечной рецептуры. Объемный подсластитель может быть эффективно использован в более высоких концентрациях в пределах от примерно 10% до примерно 35%, предпочтительно от примерно 10% до 15% (вес./об.).

Фармацевтически приемлемые ароматизаторы, которые могут маскировать ингредиенты с горьким вкусом в рецептурах с низкой дозировкой, предпочтительно являются фруктовыми ароматизаторами, такими как черешневый, малиновый, черносмородиновый или клубничный ароматизаторы. Комбинация двух ароматизаторов может обеспечить очень хорошие результаты. В рецептурах с высокой дозировкой могут потребоваться более сильные фармацевтически приемлемые ароматизаторы, такие как карамельно-шоколадный, мятный прохладный, Fantasy и т.п. Каждый ароматизатор может присутствовать в конечном составе в концентрации в пределах от примерно 0,05% до 1% (вес./об.). Преимущественно используют комбинации указанных сильных ароматизаторов. Предпочтительно применяют ароматизатор, который не претерпевает какого-либо изменения или потери вкуса и/или цвета в условиях составления рецептуры.

Соединения формулы (I) можно составлять в рецептуры для парентерального введения путем инъекции, предпочтительно внутривенной, внутримышечной или подкожной инъекции, например, болюсной инъекции или непрерывного внутривенного вливания. Рецептуры для инъекции могут быть представлены в стандартной лекарственной форме, например, в ампулах или многодозовых контейнерах, включая добавленный консервант. Они могут быть в форме суспензий, растворов или эмульсий в масляных или водных средах-носителях, и могут содержать средства для составления препарата, такие, как изотонирующие, суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие средства. В качестве альтернативы, активный ингредиент может быть представлен в порошковой форме для смешивания перед употреблением с подходящей средой-носителем, например, стерильной апиrogenной водой.

Соединения формулы (I) также могут быть составлены в составы для ректального введения, такие как суппозитории или удерживаемые клизмы, например, содержащие традиционные суппозиторные основы, такие как масло какао и/или другие глицериды.

В общем, предполагают, что суточное количество, эффективное против вируса, будет составлять от 0,01 мг/кг до 500 мг/кг массы тела, более предпочтительно от 0,1 мг/кг до 50 мг/кг массы тела. Может быть целесообразным введение требуемой дозы в виде двух, трех, четырех или более частей дозы через соответствующие интервалы на протяжении дня. Указанные части дозы можно составлять в виде единичных лекарственных форм, например, содержащих от 1 до 1000 мг и, в частности, от 5 до 200 мг активного ингредиента на единичную лекарственную форму.

Точная дозировка и частота введения зависят от конкретного применяемого соединения формулы (I), конкретного состояния, подвергаемого лечению, тяжести состояния, подвергаемого лечению, возраста, массы, пола, степени нарушения и общего физического состояния конкретного пациента, а также от другого медикаментозного лечения, которое индивидуум может получать, что хорошо известно специалистам в данной области. Более того, очевидно, что указанное эффективное суточное количество может быть снижено или увеличено в зависимости от реакции получающего лечение субъекта и/или в зависимости от оценки врача, назначающего соединения настоящего изобретения. Следовательно, приведенные ранее и далее в данном документе пределы эффективного суточного количества являются лишь рекомендательными.

Кроме того, в качестве лекарственного препарата можно применять комбинацию другого противовирусного лекарственного средства и соединения формулы (I). Таким образом, также можно рассматривать продукт, содержащий (а) соединение формулы (I) и (b) еще одно противовирусное соединение, в качестве комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения в составе противовирусной терапии. Различные лекарственные средства можно объединять в один препарат вместе с фармацевтически приемлемыми носителями. Например, соединения данного изобретения можно объединять с интерфероном-бета или фактором некроза опухоли альфа для лечения или предупреждения РСВ-инфекций. Другими противовирусными соединениями (b), пригодными для объединения с соединением формулы (I) для использования в лечении РСВ, являются ингибиторы слияния

PCB или ингибиторы полимеразы РСВ. Конкретными противовирусными соединениями для совместного применения с любым из соединений формулы (I), пригодными для лечения РСВ, являются соединения, ингибирующие РСВ, выбранные из рибавирина, люмицитабина, пресатовира, ALX-0171, MDT-637, BTA-9881, BMS-433771, YM-543403, A-60444, TMC-353121, RFI-641, CL-387626, MBX-300, сисунатовира, зиресовира, 3-(5-хлор-1-[3-(метилсульфонил)пропил]-1H-бензимидазол-2-ил)метил)-1-циклопропил-1,3-дигидро-2H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-она, 3-[[7-хлор-3-(2-этилсульфонил-этил)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]метил]-1-циклопропил-имидазо[4,5-с]пиридин-2-она и 3-(5-хлор-1-[3-(метилсульфонил)пропил]-1H-индол-2-ил)метил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1,3-дигидро-2H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-она.

Экспериментальная часть А.

Сокращения.

μw	микроволновое воздействие
AcOH	уксусная кислота
NaOAc	ацетат натрия
водн. или aq.	водный
B ₂ Pin ₂	бис(пинаcolato)дибор cas [73183-34-3]
boc	ди- <i>трет</i> -бутилкарбонат
br	широкий
cataCXium [®] A	ди(1-адамантил)- <i>n</i> -бутилфосфин CAS [321921-71-5]
CDI	1,1'-карбонилдиимидазол CAS [530-62-1]
COMU [®]	1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси)диметиламинорфоллино-карбения гексафторфосфат CAS : [1075198-30-9]
CPME	циклопентилметилловый эфир
CyJohnPhos	2-(дициклогексилфосфино)бифенил CAS: [247940-06-3]
d	дуплет
DCE	дихлорэтан

DCM	дихлорметан
DIPEA	<i>N,N</i> -диизопропилэтиламин
DMEDA	<i>N,N</i> -диметилэтилендиамин
DMF	диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
Et ₂ O	диэтиловый эфир
Et ₃ N / TEA	триэтиламин
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
ч	час
	1-[бис(диметиламино)метилен]-1 <i>H</i> -1,2,3-триазоло[4,5- <i>b</i>]-
HATU	пиридиний-3-оксид гексафторфосфата CAS [148893-10-1]
LiHMDS	бис(триметилсилил)амид лития
m	мультиплет
масса/заряд	отношение массы к заряду
mCPBA	3-хлорпербензойная кислота
MeCN	ацетонитрил
MeOH	метанол
Me-THF	2-метилтетрагидрофуран
мин	минута(-ы)
MTBE	трет-бутилметиловый эфир
NBS	<i>N</i> -бромсукцинимид
NIS	<i>N</i> -иодсукцинимид
NMP	<i>N</i> -метил-2-пирролидон
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
o/n	в течение ночи
Pd118	1,1'-бис(ди- <i>t</i> -бутилфосфино)ферроценпалладия дихлорид CAS [95408-45-0]
Pd ₂ dba ₃	трис(добензилиденацетон)дипалладий(0) CAS [51364-51-3]
Pd(OAc) ₂	ацетат палладия (II)

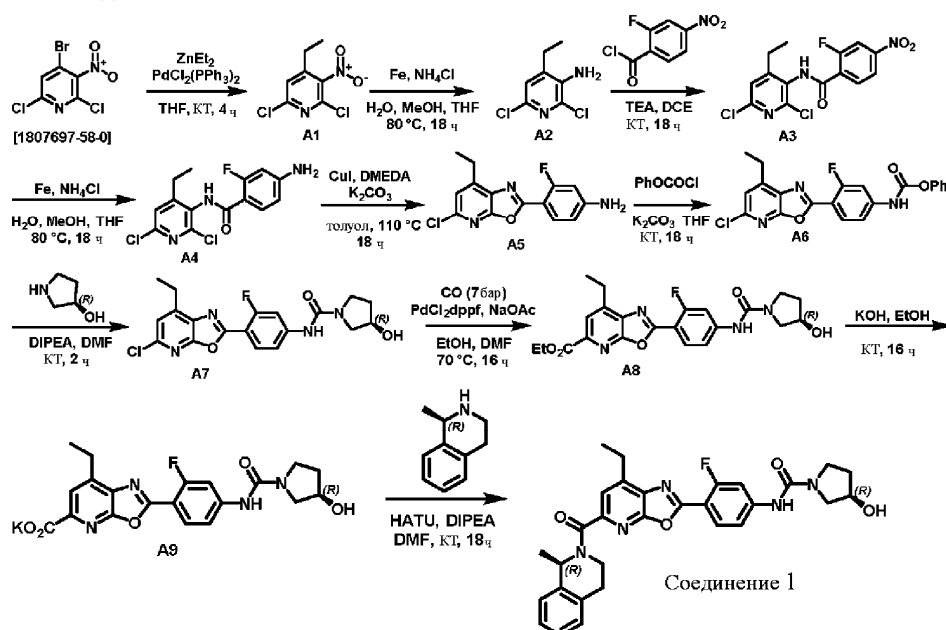
	CAS [3375-31-3]
PdCl ₂ (dppf)	[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)
	CAS [72287-26-4]
	комплекс [1,1'-
PdCl ₂ (dppf).DCM	бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном
	CAS [95464-05-4]
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	бис(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорид
	CAS [13965-03-2]
PPACA/T3P	пропилфосфоновый ангидрид
	CAS [68957-94-8]
PPh ₃	трифенилфосфин
м.д. или ppm	миллионные доли
q	квартет
quin	квинтиплет
rt или КТ	комнатная температура
RuPhos	2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил
	CAS [787618-22-8]
s	синглет
sext	секстиплет
t	триплет
<i>t</i> -BuOK	калия <i>трет</i> -бутоксид
THF	тетрагидрофуран
TMS	триметилсилил
XantPhos	4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен
	CAS [161265-03-8]
Xphos	2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил CAS
	[564483-18-7]
Δ	нагрев
DavePhos	2-дициклогексилфосфино-2-(<i>N,N</i> -диметиламино)бифенил

Стереохимическая конфигурация некоторых соединений обозначена как R* или S* (или *R или *S), когда абсолютная стереохимия не определена (даже если связи показаны стереоспецифически), хотя само соединение было выделено в виде единственного стереоизомера и является энантиомерно чистым. Это означает, что абсолютная стереоконфигурация стереоцентра, обозначенного "*", не определена (даже если связи показаны стереоспецифически), хотя соединение является энантиомерно чистым по отношению к указанному центру.

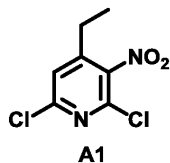
Б. Синтез соединений.

1. Синтез оксазолопиридина.

1.1 Синтез соединения 1.

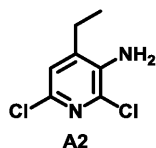


Промежуточное соединение A1 2,6-дихлор-4-этил-3-нитропиридин.



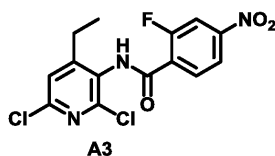
15%-ный диэтилцинк в толуоле (4,4 мл, 4,9 ммоль) добавляли к раствору 4-бром-2,6-дихлор-3-нитропиридина (1,33 г, 4,89 ммоль) в THF (30 мл). Смесь продували N₂. Вносили PdCl₂(PPh₃)₂ (343 мг, 0,489 ммоль). Смесь продували N₂ и перемешивали при КТ в течение 4 ч. Экстракцию проводили EtOAc и водой. Органический слой промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄, упаривали досуха. Остаток очищали препаративной ЖХ (SiOH с зернами нерегулярной формы 15-40 мкм, 40 г GraceResolv®, градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 99/1 до 50/50). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали в вакууме, получая промежуточное соединение A1 (922 мг, 85%).

Промежуточное соединение A2 2,6-дихлор-4-этилпиридин-3-амин.



В запаянной пробирке раствор промежуточного соединения A1 (922 мг, 4,17 ммоль), железа (1,17 г, 20,9 ммоль), хлорида аммония (2,23 г, 41,8 ммоль) в THF (13 мл), MeOH (13 мл) и H₂O (6,6 мл) нагревали при 80 °C в течение 18 ч. Смесь охлаждали до КТ, затем разбавляли EtOAc и водой. Слои разделяли, и органический слой промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и упаривали, получая коричневое масло, которое очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами нерегулярной формы, 15-40 мкм, GraceResolv® 40 г, градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 99/01 до 50/50). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали в вакууме, получая промежуточное соединение A2 (538 мг, 68%) в виде бесцветного масла.

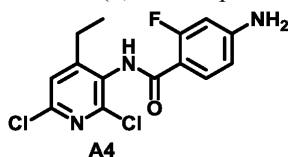
Промежуточное соединение A3 N-(2,6-дихлор-4-этилпиридин-3-ил)-2-фтор-4-нитробензамид.



2-Фтор-4-нитробензоилхлорид (688 мг, 3,38 ммоль) добавляли к смеси промежуточного соединения A2 (497 мг, 2,60 ммоль) и TEA (0,542 мл, 3,90 ммоль) в DCE (17 мл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч. Растворитель удаляли в вакууме и остаток растворяли, используя DCM, твердое вещество фильтровали через фритту, получая промежуточное соединение A3 (777 мг, 83%) в

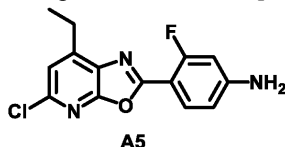
виде желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение A4 4-амино-N-(2,6-дихлор-4-этилпирдин-3-ил)-2-фторбензамид.



В запаянной пробирке раствор промежуточного соединения A3 (308 мг, 0,86 ммоль), железа (0,24 г, 4,3 ммоль), хлорида аммония (0,461 г, 8,61 ммоль) в THF (2,7 мл), MeOH (2,7 мл) и H₂O (1,4 мл) нагревали при 80°C в течение 18 ч. Смесь охлаждали до КТ, затем разбавляли EtOAc и водой. Слои разделяли и органический слой промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и упаривали, получая промежуточное соединение A4 (285 мг, колич.) в виде белого твердого вещества.

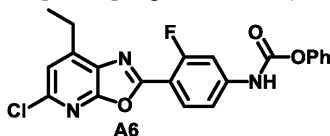
Промежуточное соединение A5 4-(5-хлор-7-этилоксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил)-3-фторанилин.



Смешивали промежуточное соединение A4 (555 мг, 1,69 ммоль) и K₂CO₃ (701 мг, 5,07 ммоль) в толуоле (13,5 мл). Смесь продували N₂. Затем добавляли DMEDA (218 мкл, 2,03 ммоль) и CuI (354 мг, 1,86 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 18 ч. Смесь охлаждали до КТ, затем фильтровали через Celite® и фильтрат упаривали досуха. Остаток очищали препаративной ЖХ (Si-OH с зернами нерегулярной формы 15-40 мкм, 24 г GraceResolv®, подвижная фаза: гептан/EtOAc от 70/30 до 20/80). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали в вакууме, получая промежуточное соединение A5 (356 мг, 72%).

Промежуточное соединение A6.

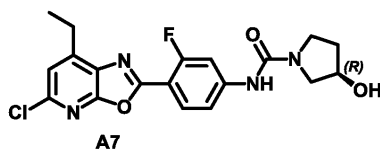
Фенил-(4-(5-хлор-7-этилоксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил)-3-фторфенил)карбамат.



К смеси промежуточного соединения A5 (356 мг, 1,22 ммоль) и K₂CO₃ (388 мг, 2,81 ммоль) в THF (15 мл) добавляли фенилхлорформиат (0,153 мл, 1,22 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч. Добавляли воду и EtOAc и экстрагировали, используя EtOAc (дважды). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая промежуточное соединение A6 (499 мг, 99%).

Промежуточное соединение A7.

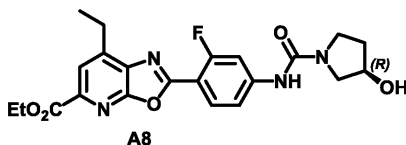
(R)-N-(4-(5-Хлор-7-этилоксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил)-3-фторфенил)-3-гидрокси-2-пролидин-1-карбоксамид.



К перемешиваемой смеси промежуточного соединения A6 (475 мг, 1,15 ммоль) и (R)-(+)-3-пирролидинола (151 мг, 1,73 ммоль) в DMF (26 мл) добавляли DIPEA (994 мкл, 5,77 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Растворитель удаляли в вакууме. Добавляли воду и EtOAc. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (дважды), объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ЖХ (SiOH с зернами нерегулярной формы 15-40 мкм, 24 г GraceResolv®, градиент подвижной фазы: DCM/MeOH от 99/1 до 90/10). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали в вакууме, получая промежуточное соединение A7 в виде белого твердого вещества (420 мг, 90%).

Промежуточное соединение A8.

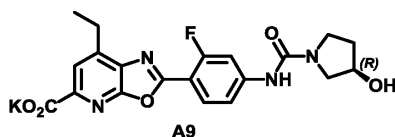
Этил-(R)-7-этил-2-(2-фтор-4-(3-гидрокси-2-пролидин-1-карбоксамидо)фенил)оксазоло[5,4-b]пиридин-6-карбоксилат.



В реакторе высокого давления к дегазированной смеси промежуточного соединения A7 (0,42 г, 1,04 ммоль) и NaOAc (170 мг; 2,08 ммоль) в EtOH (6,2 мл) и DMF (2,7 мл) добавляли PdCl₂dppf (78 мг, 0,10 ммоль), затем полученную смесь перемешивали под давлением CO 7 бар. Полученную смесь нагревали при 70°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до КТ, затем добавляли воду и EtOAc. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (один раз). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали препаративной ЖХ (SiOH с зернами нерегулярной формы 15-40 мкм, 24 г GraceResolv®, градиент подвижной фазы: DCM/MeOH от 99/1 до 90/10). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали в вакууме, получая промежуточное соединение A8 (272 мг, 59%).

Промежуточное соединение A9.

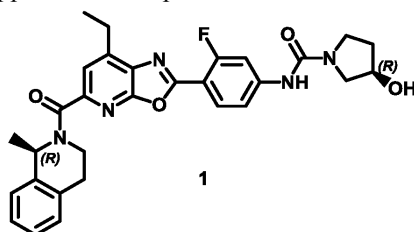
(R)-7-Этил-2-(2-фтор-4-(3-гидроксипирролидин-1-карбоксамидо)фенил)оксазоло[5,4-b]пиридин-5-карбоксилат калия.



Смесь промежуточного соединения A8 (272 мг, 0,615 ммоль) и гидроксида калия (76 мг, 1,3 ммоль) в EtOH (5,3 мл) перемешивали при КТ в течение 16 ч. Осадок отфильтровывали и сушили на фритте, получая промежуточное соединение A9 (168 мг, 60%) в виде калиевой соли.

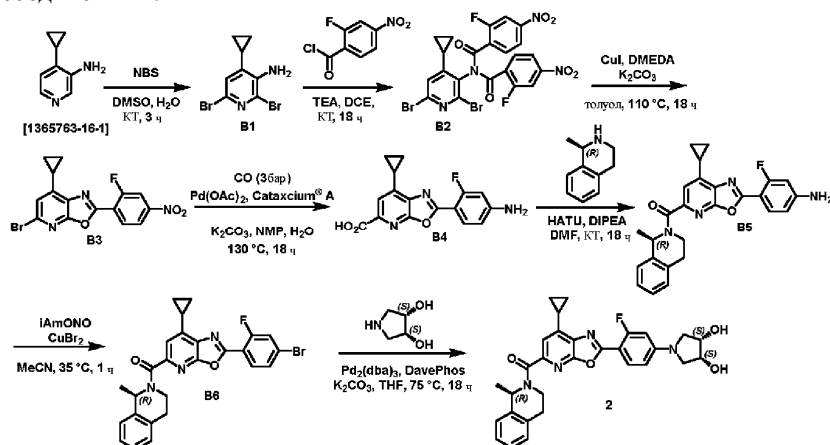
Соединение 1.

(R)-N-(4-(7-Этил-5-((R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил)-3-фторфенил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамид.



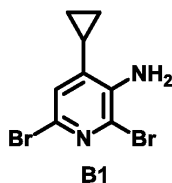
Смесь промежуточного соединения A9 (149 мг, 0,329 ммоль), R-(1)-метил-(1,2,3,4)-тетрагидроизохинолина (163 мг, 0,428 ммоль), DIPEA (0,17 мг, 0,99 ммоль) и HATU (58 мг, 0,40 ммоль) в DMF (1,9 мл) перемешивали при КТ в течение 18 ч. К реакционной смеси добавляли воду и EtOAc. Слои разделяли. Водный слой дважды экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические слои промывали соляным раствором (4 раза), сушили над MgSO₄ и упаривали в вакууме, получая коричневатое твердое вещество, которое растворяли в MeCN. Полученный осадок отфильтровывали и сушили под вакуумом при 50°C в течение 6 ч. Твердое вещество очищали препаративной ЖХ (C18 с зернами сферической формы 25 мкм, 40 г YMC-ODS-25, градиент подвижной фазы 0,2%-ный водн. NH₄⁺HCO₃⁻/MeCN от 75:25 до 25:75). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали, затем полученное твердое вещество растворяли в MeCN. Полученный осадок отфильтровывали и сушили под вакуумом при 50°C в течение 6 ч, получая соединение 1 в виде белого твердого вещества (82 мг, 46%).

1.2 Синтез соединения 2.



Промежуточное соединение B1.

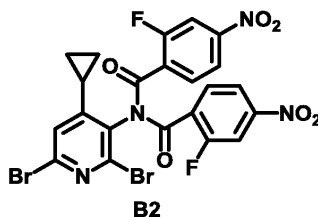
2,6-Дибром-4-циклопропилпиридин-3-амин.



NBS (0,558 г, 3,13 ммоль) вносили в смесь 3-амино-4-циклопропилпиридина (200 мг, 1,49 ммоль) в DMSO (3 мл) и H₂O (75 мкл) при КТ. Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. Добавляли воду и EtOAc. Слои разделяли. Водный слой экстрагировали, используя EtOAc/гептан. Объединенные органические слои промывали водой, а затем насыщ. водн. NaHCO₃ (один раз), сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме, получая промежуточное соединение B1 (342 мг, чистота 79%).

Промежуточное соединение B2.

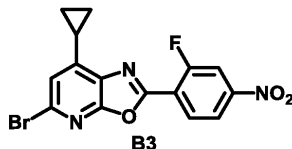
N-(2,6-Дибром-4-циклопропилпиридин-3-ил)-2-фтор-N-(2-фтор-4-нитробензоил)-4-нитробензамид.



2-Фтор-4-нитробензоилхлорид (663 мг, 3,26 ммоль) добавляли к смеси промежуточного соединения B1 (732 мг, 2,51 ммоль) и TEA (0,523 мл, 3,76 ммоль) в DCE (17 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч. В смесь вносили дополнительное количество 2-фтор-4-нитробензоилхлорида (337 мг, 1,66 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 18 ч. Растворитель удаляли в вакууме, затем остаток очищали препаративной ЖХ (SiOH с зернами правильной формы 40 мкм, 40 г Buchi®, градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 90/10 до 40/60). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали в вакууме, получая промежуточное соединение B2 (1,15 г, 73%).

Промежуточное соединение B3.

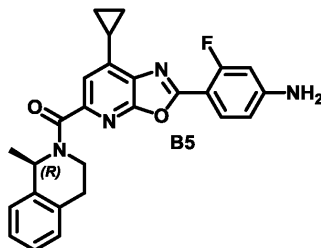
5-Бром-7-циклопропил-2-(2-фтор-4-нитрофенил)оксазоло[5,4-b]пиридин.



Готовили смесь промежуточного соединения B2 (1,15 г, 1,84 ммоль) и карбоната калия (0,76 г, 5,5 ммоль) в толуоле (15 мл). Смесь продували N₂. Затем добавляли DMEDA (237 мкл, 2,20 ммоль) и CuI (385 мг, 2,02 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 18 ч. Смесь охлаждали до КТ, затем фильтровали через Celite® и упаривали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами нерегулярной формы, 40 мкм, 40 г Interchim®, подвижная фаза: гептан/EtOAc, от 90/10 до 40/60), чистую фракцию собирали и упаривали досуха, получая промежуточное соединение B3 (363 мг, 52%).

Промежуточное соединение B5.

(R)-(2-(4-Амино-2-фторфенил)-7-циклопропилоксазоло[5,4-b]пиридин-5-ил)-(1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанон.

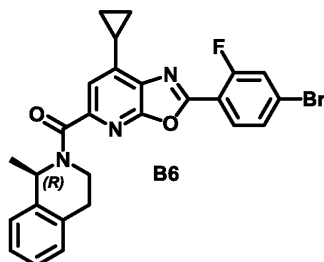


Дегазированную смесь промежуточного соединения B3 (520 мг, 1,38 ммоль) и K₂CO₃ (228 мг, 1,65 ммоль) в NMP (14 мл) и H₂O (1,0 мл, 55 ммоль) карбонилировали при 3 бар, используя Pd(OAc)₂ (31 мг, 0,14 ммоль) и Cataxium® A (99 мг, 0,28 ммоль) в качестве катализатора. Полученную смесь перемешивали при 130°C в течение 18 ч. Смесь охлаждали до КТ, затем реакционную смесь фильтровали через силикагель и перегоняли вместе с толуолом три раза, получая раствор неочищенного промежуточного соединения B4 в NMP. К этому раствору добавляли NATU (680 мг, 1,79 ммоль), DIPEA (711 мкл,

4,13 ммоль) и (1R)-метил-(1,2,3,4)-тетрагидроизохинолин (243 мг, 1,65 ммоль) в DMF (7,9 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч. К реакционной смеси добавляли воду и EtOAc. Слои разделяли. Водный слой дважды экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над $MgSO_4$ и выпаривали в вакууме. Остаток очищали препаративной ЖХ (SiOH с зернами регулярной формы 40 мкм, 40 г Buchi®, градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 80/20 до 20/80). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали в вакууме, получая промежуточное соединение B5 в виде белого твердого вещества (200 мг, 33% за 2 стадии).

Промежуточное соединение B6.

(R)-(2-(4-Бром-2-фторфенил)-7-циклопропилоксазоло[5,4-b]пиридин-5-ил)-(1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанон.

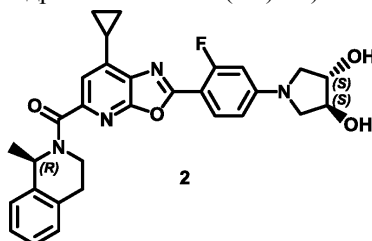


К раствору промежуточного соединения B5 (200 мг, 0,452 ммоль) в MeCN (1,5 мл) по каплям добавляли изоамилнитрит (91 мкл, 0,68 ммоль), затем нагревали при 35°C и перемешивали в течение 20 мин.

Затем реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры и продували азотом. $CuBr_2$ (76 мг, 0,34 ммоль) добавляли одной порцией. Реакционную смесь снова продували N_2 , нагревали до 35°C и перемешивали в течение 1 ч. Вносили дополнительное количество $CuBr_2$ (15 мг, 0,068 ммоль), реакционную смесь снова продували азотом, нагревали до 35°C и перемешивали в течение 1 ч. Смесь охлаждали до КТ, затем к реакционной смеси добавляли воду и EtOAc и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (один раз). Объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали препаративной ЖХ (SiOH с зернами регулярной формы 40 мкм, 24 г Buchi®, градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 90/10 до 30/70). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали в вакууме, получая промежуточное соединение B6 (161 мг, 70%).

Соединение 2.

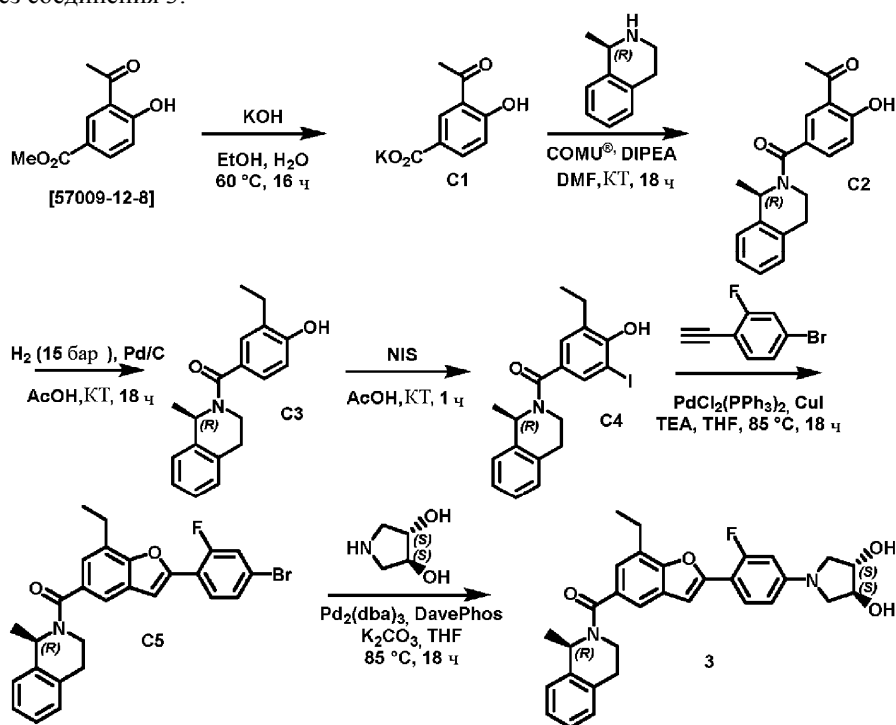
(7-Циклопропил-2-(4-((3S,4S)-3,4-дигидрокси-пирролидин-1-ил)-2-фторфенил)оксазоло[5,4-b]пиридин-5-ил)-((R)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанон.



В запаянной пробирке смесь промежуточного соединения B6 (128 мг, 253 мкмоль), (3S,4S)-пирролидин-3,4-диола (26 мг, 0,25 ммоль) и K_2CO_3 (122 мг, 0,885 ммоль) в THF (3,0 мл) дегазировали с помощью N_2 в течение 10 мин. Добавляли DavePhos (20 мг, 51 мкмоль) и $Pd_2(dba)_3$ (23 мг, 25 мкмоль) и реакционную смесь продували, используя N_2 . Смесь нагревали при 75°C в течение 18 ч. Смесь охлаждали до КТ, затем добавляли EtOAc и воду и слои разделяли. Водный слой экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали. Остаток очищали препаративной ЖХ (SiOH с зернами регулярной формы 40 мкм, 24 г Buchi®, градиент подвижной фазы: DCM/ i PrOH от 99/1 до 84/16). Фракции, содержащие продукт объединяли и выпаривали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ЖХ (C18 с зернами сферической формы 25 мкм, 40 г YMC-ODS-25, сухая загрузка (Celite®), градиент подвижной фазы 0,2% водн. $NH_4^+HCO_3^-/MeCN$, от 70:30 до 30:70). Фракции, содержащие продукт, объединяли, и лиофилизировали, получая соединение 2 (56 мг, 42%) в виде твердого вещества белого цвета.

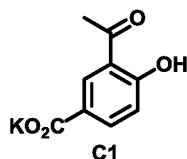
Синтез бензофурана.

1.3 Синтез соединения 3.



Промежуточное соединение C1.

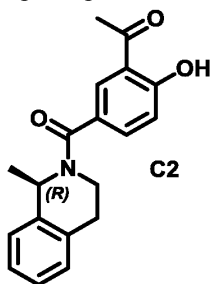
3-Ацетил-4-гидроксibenзоат калия.



Смесь метил-3-ацетил-4-гидроксibenзоата (1,68 г, 8,65 ммоль) и гидроксида калия (933 мг, 16,6 ммоль) в EtOH (31 мл) и H₂O (1 мл) перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до КТ, затем твердое вещество отфильтровывали и сушили на фритте, получая промежуточное соединение C1 (1,9 г, колич.).

Промежуточное соединение C2.

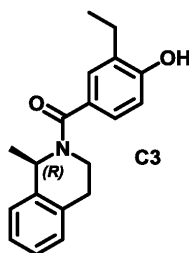
(R)-1-(2-Гидрокси-5-(1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)фенил)этан-1-он.



Смесь промежуточного соединения C1 (1,8 г, 8,2 ммоль), (1R)-метил-(1,2,3,4)-тетрагидроизохинолина (1,46 г, 9,90 ммоль), COMU® (8,83 г, 20,6 ммоль) и DIPEA (4,4 мл, 26 ммоль) в DMF (48 мл) перемешивали при КТ в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали насыщ. водн. раствором NaHCO₃, соляным раствором, сушили над MgSO₄ и выпаривали в вакууме, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами регулярной формы 40 мкм, 40 г Buchi®, градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 90/10 до 70/30). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали в вакууме, получая промежуточное соединение C2 в виде желтого масла (187 мг, 7%).

Промежуточное соединение C3.

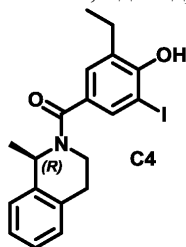
(R)-(3-Этил-4-гидроксifenил)(1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанон.



Промежуточное соединение C2 (187 мг, 0,604 ммоль) и уксусную кислоту (1,1 мл) перемешивали в автоклаве при КТ в атмосфере H_2 (15 бар) с влажным палладием на угле (5%) (386 мг, 0,181 ммоль) в качестве катализатора в течение 18 ч. Смесь фильтровали через Celite® и упаривали досуха. Остаток очищали препаративной ЖХ (SiOH с зернами регулярной формы 40 мкм, 24 г Buchi®, градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 90:10 до 20:80). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали в вакууме, получая промежуточное соединение C3 (122 мг, 68%).

Промежуточное соединение C4.

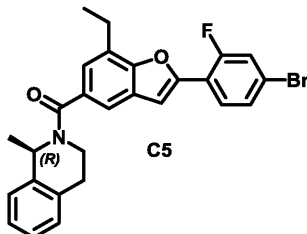
(R)-(3-Этил-4-гидрокси-5-йодфенил)(1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанол.



К перемешиваемой суспензии промежуточного соединения C3 (102 мг, 0,345 ммоль) в уксусной кислоте (1,0 мл) при КТ порциями добавляли NIS (85 мг, 0,38 ммоль). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Растворитель удаляли в вакууме, затем остаток очищали препаративной ЖХ (SiOH с зернами правильной формы 40 мкм, 12 г Buchi®, градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 90:10 до 20:80). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали в вакууме, получая промежуточное соединение C4 (103 мг, 71%).

Промежуточное соединение C5.

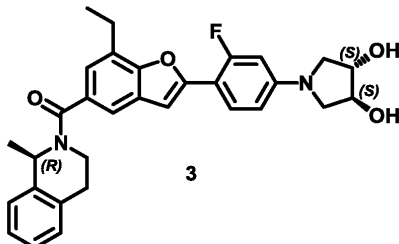
(R)-(2-(4-бром-2-фторфенил)-7-этилбензофуран-5-ил)(1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанол.



Смесь промежуточного соединения C4 (122 мг, 0,290 ммоль), 4-бром-1-этинил-2-фторбензола (75 мг, 0,38 ммоль), TEA (121 мкл, 0,869 ммоль) и THF (2,4 мл) продували N_2 . Вносили $PdCl_2(PPh_3)_2$ (61 мг, 0,087 ммоль) и CuI (55 мг, 0,29 ммоль) и смесь продували N_2 . Смесь нагревали при 85°C в течение 18 ч. Смесь охлаждали до КТ, затем добавляли воду и EtOAc и экстрагировали. Водный слой экстрагировали, используя EtOAc. Органические слои объединяли, промывали соляным раствором, сушили ($MgSO_4$), фильтровали, выпаривали и очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами регулярной формы 40 мкм, 24 г Buchi®, градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 90/10 до 40/60). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали в вакууме, получая промежуточное соединение C5 (81 мг, 57%).

Соединение 3.

(2-(4-((3S,4S)-3,4-Дигидроксипирролидин-1-ил)-2-фторфенил)-7-этилбензофуран-5-ил)((R)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанол.

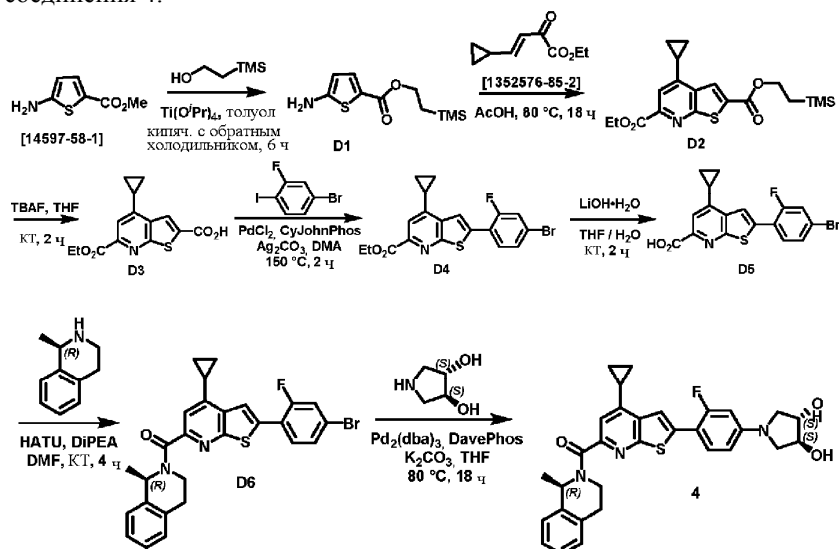


В запаянной пробирке смесь промежуточного соединения C5 (81,0 мг, 165 мкмоль), (3S,4S)-

пирролидин-3,4-диола (17 мг, 0,17 ммоль) и K_2CO_3 (80 мг, 0,58 ммоль) в THF (1,9 мл) дегазировали с помощью N_2 в течение 10 мин. Добавляли DavePhos (13 мг, 33 мкмоль) и $Pd_2(dba)_3$ (15 мг, 16 мкмоль) и реакционную смесь продували, используя N_2 . Смесь нагревали при 85°C в течение 18 ч. Смесь охлаждали до КТ, затем добавляли EtOAc и воду. Водный слой экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали. Остаток очищали препаративной ЖХ (SiOH с зернами регулярной формы 40 мкм, 24 г Buchi®, градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 50/50 до 0/100). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали в вакууме, получая коричневатое твердое вещество, которое очищали препаративной ЖХ (C18 с зернами сферической формы 25 мкм, 40 г YMC-ODS-25, сухая загрузка (Celite), градиент подвижной фазы 0,2%-ный водн. $NH_4^+HCO_3^-/MeCN$ от 65:35 до 25:75). Фракции, содержащие продукт, объединяли, и сушили путем лиофилизации, получая соединение 3 (35 мг, 41%) в виде твердого вещества белого цвета.

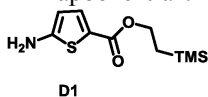
2. Синтез тиенопиридина.

2.1 Синтез соединения 4.



Промежуточное соединение D1.

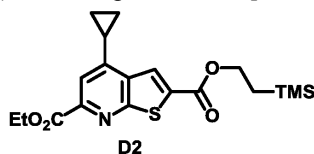
2-(Триметилсилил)этил-5-аминотиофен-2-карбоксилат.



Смесь метилового эфира 5-аминотиофен-2-карбоновой кислоты (1,58 г, 10,1 ммоль), 2-триметилсилилэтанола (7,2 мл, 50,3 ммоль), $Ti(O^iPr)_4$ (3 мл, 10,1 ммоль) и толуола (36 мл) перемешивали при кипячении с обратным холодильником с ловушкой Дина-Старка с MS 5Å в течение 6 ч. Смесь охлаждали до КТ, упаривали, затем очищали препаративной ЖХ (SiOH с зернами нерегулярной формы 15-40 мкм, 80 г GraceResolv®, градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 100/0 до 50/50). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали в вакууме, получая промежуточное соединение D1 в виде черного масла (1,26 г, с выходом 83%, чистота 43%).

Промежуточное соединение D2.

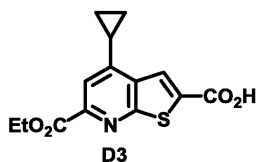
6-Этил-2-(2-(триметилсилил)этил)4-циклопропилтиено[2,3-b]пиридин-2,6-дикарбоксилат.



Смесь промежуточного соединения D1 (1,26 г, 4,30 ммоль, чистота 83%), этилового эфира (3E)-4-циклопропил-2-оксо-3-бутеновой кислоты (705 мг, 4,96 ммоль) и уксусной кислоты (8 мл) перемешивали при 80°C в течение 18 ч. Смесь охлаждали до КТ, затем твердое вещество отфильтровывали. Фильтрат упаривали и очищали с помощью препаративной ЖХ (C18 с зернами сферической формы 25 мкм, 40 г YMC-ODS-25, градиент подвижной фазы 0,2%-ный водн. $NH_4^+HCO_3^-/MeCN$ от 50:50 до 0:100). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали в вакууме, получая промежуточное соединение D2 (449 мг, 27%).

Промежуточное соединение D3.

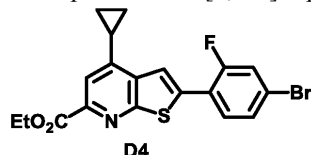
4-Циклопропил-6-(этоксикарбонил)тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоновая кислота.



Смесь промежуточного соединения D2 (449 мг, 1,15 ммоль), TBAF 1М в THF (1,17 мл, 1,17 ммоль) и THF (3 мл) перемешивали при КТ в течение 2 ч. Добавляли 10%-ный водн. KHSO_4 и EtOAc. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , отфильтровывали и упаривали, получая промежуточное соединение D3 (390 мг, чистота 85%, колич. выход).

Промежуточное соединение D4.

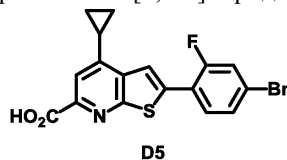
Этил-2-(4-бром-2-фторфенил)-4-циклопропилтиено[2,3-*b*]пиридин-6-карбоксилат.



Смесь промежуточного соединения D3 (390 мг, 1,14 ммоль, чистота 85%), 1-бром-3-фтор-4-йодбензола (342 мг, 1,14 ммоль), Ag_2CO_3 (941 мг, 3,41 ммоль) в DMA (15 мл) продували N_2 . Добавляли PdCl_2 (20 мг; 0,114 ммоль) и CyJohnPhos (80 мг, 0,228 ммоль). Смесь продували N_2 и затем перемешивали при 150°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до КТ, затем добавляли воду и EtOAc и слои разделяли. Водный слой экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали, упаривали и очищали препаративной ЖХ (SiOH зернами нерегулярной формы 15-40 мкм, 24 г GraceResolv®, градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 100:0 до 0:100). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали в вакууме, затем остаток опять очищали на обращенной фазе (C18 с зернами сферической формы 25 мкм, 40 г YMC-ODS-25, градиент подвижной фазы 0,2%-ный водн. $\text{NH}_4^+\text{HCO}_3^-/\text{MeCN}$ от 50:50 до 0:100). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали в вакууме, получая промежуточное соединение D4 (46 мг, 10%).

Промежуточное соединение D5.

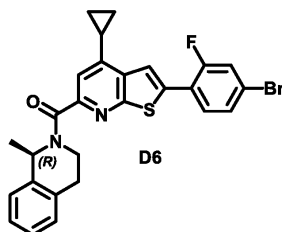
2-(4-Бром-2-фторфенил)-4-циклопропилтиено[2,3-*b*]пиридин-6-карбоновая кислота.



Смесь промежуточного соединения D4 (76 мг; 0,181 ммоль) и гидроксида лития моногидрата (15 мг; 0,362 ммоль) в THF (4,1 мл) и H_2O (0,33 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К смеси добавляли EtOAc и 10%-ный водн. KHSO_4 . Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой объединяли, промывали соляным раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и упаривали, получая промежуточное соединение D5 в виде желтого твердого вещества (67 мг, колич.).

Промежуточное соединение D6.

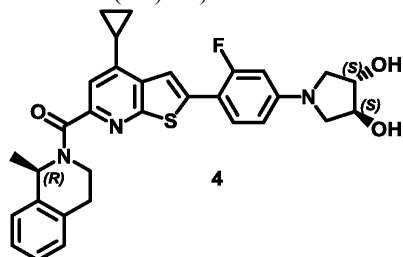
(R)-(2-(4-Бром-2-фторфенил)-4-циклопропилтиено[2,3-*b*]пиридин-6-ил)-(1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанон.



Смесь промежуточного соединения D5 (67 мг, 0,171 ммоль), (1R)-метил-(1,2,3,4)-тетрагидроизохинолина (28 мг, 0,188 ммоль), HATU (97 мг, 0,256 ммоль) и DIPEA (90 мкл, 0,512 ммоль) в DMF (1,2 мл) перемешивали при КТ в течение 4 ч. К реакционной смеси добавляли воду и EtOAc. Слои разделяли. Водный слой дважды экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические слои промывали соляным раствором (3 раза), сушили над MgSO_4 , фильтровали, упаривали и очищали препаративной ЖХ (SiOH зернами нерегулярной формы 15-40 мкм, 40 г GraceResolv®, градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 75:25 до 0:100). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали в вакууме, получая промежуточное соединение D6 в виде белого твердого вещества (86 мг, 97%).

Соединение 4.

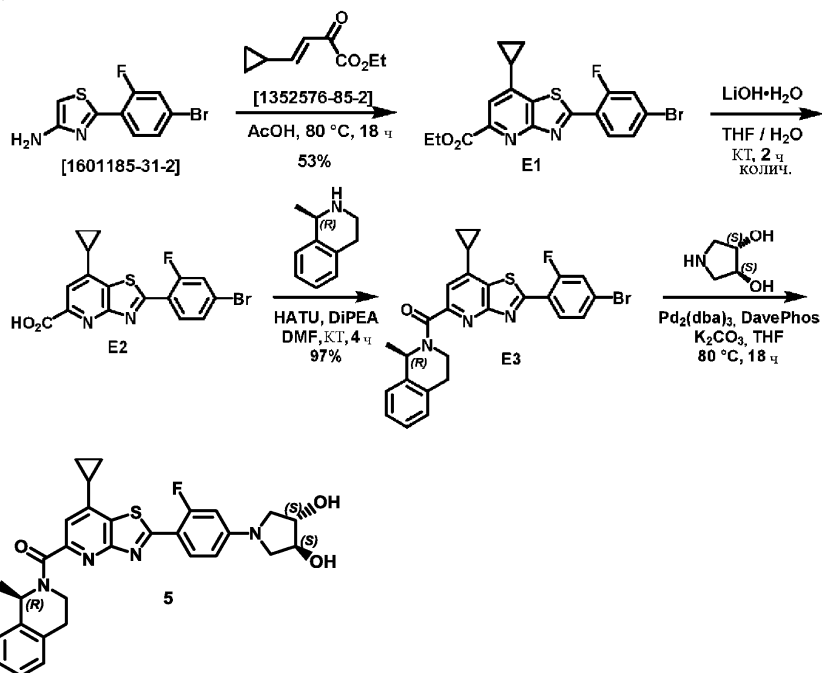
(4-Циклопропил-2-(4-((3S,4S)-3,4-дигидрокси-пирролидин-1-ил)-2-фторфенил)тиено[2,3-b]пиридин-6-ил)-((R)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанон.



В атмосфере N_2 смесь промежуточного соединения D6 (76 мг, 0,146 ммоль), (3S,4S)-пирролидин-3,4-диола (18 мг, 0,175 ммоль) и K_2CO_3 (60 г, 0,437 ммоль) в THF (1,4 мл) дегазировали с помощью N_2 в течение 10 мин. Добавляли DavePhos (23 мг, 0,0583 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (13 мг, 0,0146 ммоль) и реакционную смесь продували, используя N_2 . Смесь нагревали при $80^\circ C$ в течение 18 ч. Смесь охлаждали до КТ, затем добавляли воду и EtOAc. Водный слой экстрагировали EtOAc, объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали в вакууме и очищали препаративной ЖХ (SiOH с зернами регулярной формы 40 мкм, 40 г Buchi®, градиент подвижной фазы: DCM/MeOH от 100:0 до 90:10). Фракции, содержащие продукт объединяли и выпаривали под вакуумом. Остаток соллюбилизовали в MeCN/воде и сушили путем лиофилизации, получая соединение 4 в виде желтого твердого вещества (57 мг, 72%).

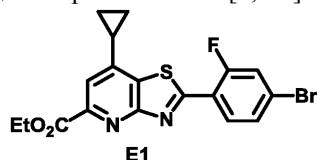
3. Синтез тиазолопиридина 3.1.

Синтез соединения 5.



Промежуточное соединение E1.

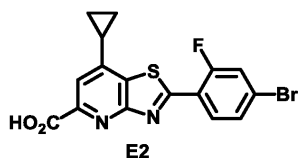
Этил-2-(4-бром-2-фторфенил)-7-циклопропилтиазоло[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат.



Смесь 2-(4-бром-2-фторфенил)-4-тиазоламина (174 мг, 0,637 ммоль), этилового эфира (3E)-4-циклопропил-2-оксо-3-бутеновой кислоты (107 мг, 0,637 ммоль) и уксусной кислоты (2,5 мл) перемешивали при $80^\circ C$ в течение 18 ч. Смесь охлаждали до КТ, упаривали, затем очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами нерегулярной формы 15-40 мкм, 40 г GraceResolv®, градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 100:0 до 50:50). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали в вакууме, получая промежуточное соединение E1 (142 мг, 53%).

Промежуточное соединение E2.

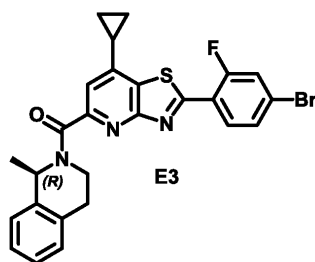
2-(4-Бром-2-фторфенил)-7-циклопропилтиазоло[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота.



Смесь промежуточного соединения E1 (142 мг; 0,337 ммоль) и гидроксида лития моногидрата (28 мг; 0,674 ммоль) в THF (7,6 мл) и H₂O (0,6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К смеси добавляли EtOAc и 10%-ный водн. KHSO₄. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенный органический слой промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и упаривали, получая промежуточное соединение E2 в виде желтого твердого вещества (116 мг, 88%).

Промежуточное соединение E3.

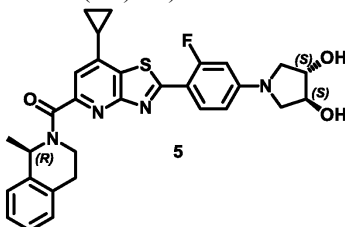
(R)-2-(4-Бром-2-фторфенил)-7-циклопропилтиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-(1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанол.



Смесь промежуточного соединения E2 (116 мг, 0,295 ммоль), (1R)-метил-(1,2,3,4)-тетрагидроизохинолина (48 мг, 0,324 ммоль), HATU (168 мг, 0,442 ммоль) и DIPEA (155 мкл, 0,885 ммоль) в DMF (2 мл) перемешивали при КТ в течение 18 ч. К реакционной смеси добавляли воду и EtOAc. Слои разделяли. Водный слой дважды экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические слои промывали соляным раствором (3 раза), сушили над MgSO₄, фильтровали, упаривали и очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами нерегулярной формы 15-40 мкм, 40 г GraceResolv®, градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 75:25 до 0:100). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали в вакууме, получая промежуточное соединение E3 в виде желтого твердого вещества (100 мг, 65%).

Соединение 5.

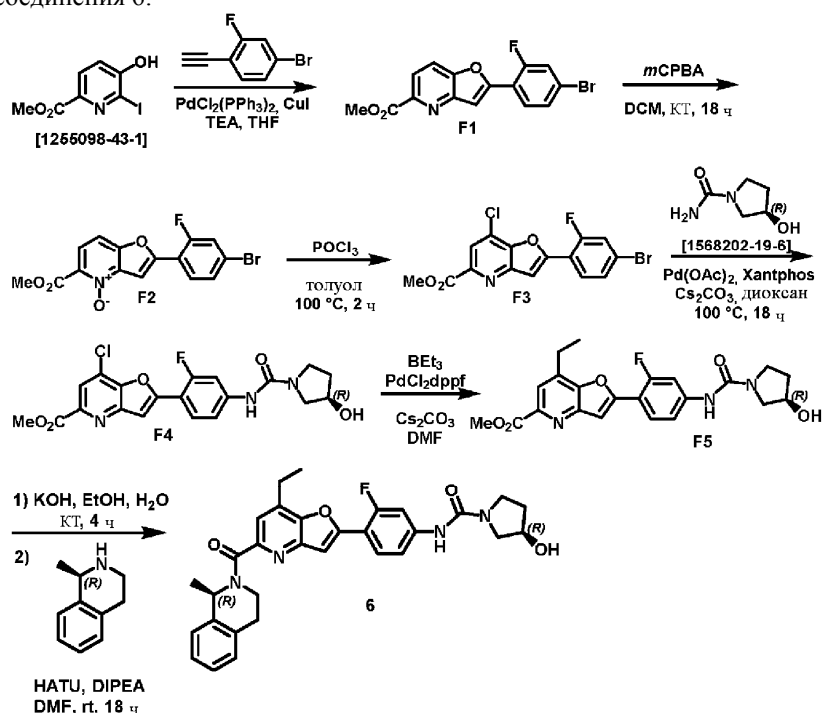
(7-Циклопропил-2-(4-((3S,4S)-3,4-дигидрокси-пирролидин-1-ил)-2-фторфенил)тиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-((R)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанол.



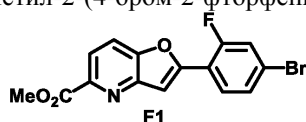
В атмосфере N₂ смесь промежуточного соединения E3 (90 мг; 0,172 ммоль), (3S,4S)-пирролидин-3,4-диола (21 мг; 0,207 ммоль) и K₂CO₃ (71 мг; 0,517 ммоль) в THF (1,6 мл) дегазировали с помощью N₂. Вносили DavePhos (27 мг, 0,0689 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (16 мг, 0,0172 ммоль) и реакционную смесь продували N₂. Смесь нагревали при 80°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, затем добавляли воду и EtOAc. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали, концентрировали в вакууме и очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами регулярной формы 40 мкм, 40 г Buchi®, градиент подвижной фазы: DCM/MeOH от 100:0 до 88:12). Фракции, содержащие продукт, упаривали в вакууме, затем солибилизировали в MeCN/вода и сушили путем лиофилизации, получая соединение 5 в виде желтого твердого вещества (21 мг, 22%).

4. Синтез фуropyридина.

4.1 Синтез соединения 6.



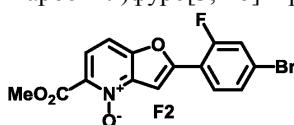
Промежуточное соединение F1 Метил-2-(4-бром-2-фторфенил)фуоро[3,2-б]пиридин-5-карбоксилат.



Смесь метил-5-гидрокси-6-йодпиридин-2-карбоксилата (4,8 г, 15,5 ммоль), 4-бром-1-этинил-2-фторбензола (4,0 г, 20 ммоль), TEA (4,8 мл, 34,6 ммоль) и THF (28 мл) продували N_2 . Вносили $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (1,2 г, 1,7 ммоль) и CuI (680 мг, 3,58 ммоль) и смесь продували N_2 . Смесь нагревали при 100°C с использованием одного одномодового микроволнового устройства (Biotage Initiator EXP 60) с выходной мощностью от 0 до 400 Вт в течение 30 мин. [фиксированное время удерживания]. Смесь охлаждали до КТ, затем добавляли воду и EtOAc . Слои разделяли, и водный слой экстрагировали, используя EtOAc . Объединенный органический слой промывали соляным раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали, упаривали и очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами нерегулярной формы 15-40 мкм, 120 г GraceResolv®, градиент подвижной фазы: гептан/ EtOAc от 100:0 до 25:75). Фракции, содержащие продукт объединяли и выпаривали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ЖХ (C18 с зернами сферической формы 25 мкм, 300 г YMC-ODS-25, сухая загрузка (Celite®), градиент подвижной фазы 0,2% водн. $\text{NH}_4^+\text{HCO}_3^-/\text{MeCN}$, от 60:40 до 0:100). Фракцию, содержащую продукт, концентрировали, затем добавляли DCM и воду. Слои разделяли и водный слой экстрагировали DCM. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и упаривали, получая промежуточное соединение F1 в виде твердого вещества грязно-белого цвета (2,02 г, 25%).

Промежуточное соединение F2.

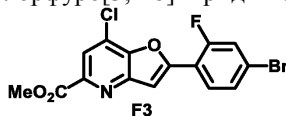
2-(4-Бром-2-фторфенил)-5-(метоксикарбонил)фуоро[3,2-б]пиридин 4-оксид.



Смесь промежуточного соединения F1 (2,02 г, 5,77 ммоль), mCPBA (4 г, 23,2 ммоль) и DCM (26 мл) перемешивали при КТ в течение 18 ч. Экстракцию проводили, используя водн. NaHCO_3 и DCM, органический слой промывали соляным раствором, сушили над MgSO_4 и упаривали, получая промежуточное соединение F2 в виде твердого вещества желтого цвета (2,4 г при чистоте 88%, колич.).

Промежуточное соединение F3.

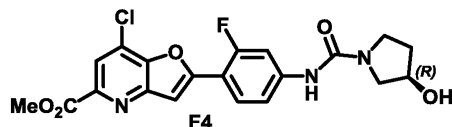
Метил-2-(4-бром-2-фторфенил)-7-хлорфуоро[3,2-б]пиридин-5-карбоксилат.



Смесь промежуточного соединения F2 (2,4 г, 5,77 ммоль, чистота 88%), POCl₃ (2,7 мл, 28,8 ммоль) и DCM (35 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до КТ, затем медленно добавляли водн. NaHCO₃ и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (один раз). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и упаривали. Остаток очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами нерегулярной формы 15-40 мкм, 120 г GraceResolv®, градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 100:0 до 50:50). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали в вакууме, получая промежуточное соединение F3 в виде белого твердого вещества (1,08 г, 49%).

Промежуточное соединение F4.

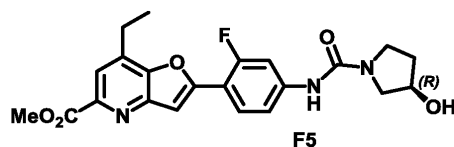
Метил-(R)-7-хлор-2-(2-фтор-4-(3-гидрокси-1-карбоксамидо)фенил)фуоро[3,2-b]пиридин-5-карбоксилат.



Смесь промежуточного соединения F3 (1,08 г, 2,81 ммоль), (3R)-3-гидрокси-1-пирролидинкарбоксамид (393 мг, 2,81 ммоль) и Cs₂CO₃ (2,75 г, 8,43 ммоль) загружали в запаянную пробирку и продували N₂. Добавляли 1,4-диоксан (59 мл) и смесь дегазировали с помощью N₂, затем вносили Pd(OAc)₂ (63 мг, 0,281 ммоль) и XantPhos (162 мг, 0,281 ммоль). Реакционную смесь продували N₂, затем перемешивали и нагревали при 100°C в течение 18 ч. Смесь охлаждали до КТ, затем добавляли EtOAc и воду и смесь фильтровали через Celite®. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (один раз). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄, упаривали и очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами нерегулярной формы 15-40 мкм, 80 г GraceResolv®, градиент подвижной фазы: DCM/ MeOH от 100:0 до 95:5). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали в вакууме, получая промежуточное соединение F4 в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (259 мг, 21%).

Промежуточное соединение F5.

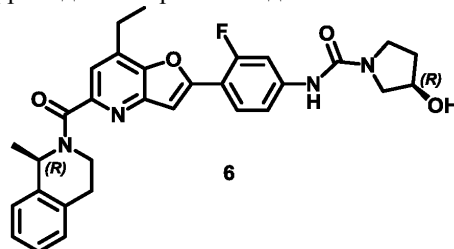
Метил-(R)-7-этил-2-(2-фтор-4-(3-гидрокси-1-карбоксамидо)фенил)фуоро[3,2-b]пиридин-5-карбоксилат.



Смесь промежуточного соединения F4 (259 мг, 597 мкмоль), триэтилборана 1M в THF (1,8 мл, 1,79 ммоль), Cs₂CO₃ (973 мг, 2,99 ммоль) и DMF (10 мл) продували N₂. Вносили PdCl₂dppf (52 мг, 70 мкмоль), смесь перемешивали при 70°C в течение 18 ч. Смесь охлаждали до КТ. Растворитель выпаривали, затем остаток очищали с помощью препаративной ЖХ (C18 с зернами сферической формы 25 мкм, 40 г YMC-ODS-25, сухая загрузка (Celite®), градиент подвижной фазы 0,2%-ный водн. NH₄⁺HCO₃⁻/MeCN от 95:05 до 50:50). Фракции, содержащие продукт, сушили путем лиофилизации, получая F5 (100 мг, 39%) в виде белого твердого вещества.

Соединение 6.

(R)-N-(4-(7-Этил-5-((R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)фуоро[3,2-b]пиридин-2-ил)-3-фторфенил)-3-гидрокси-1-карбоксамид.

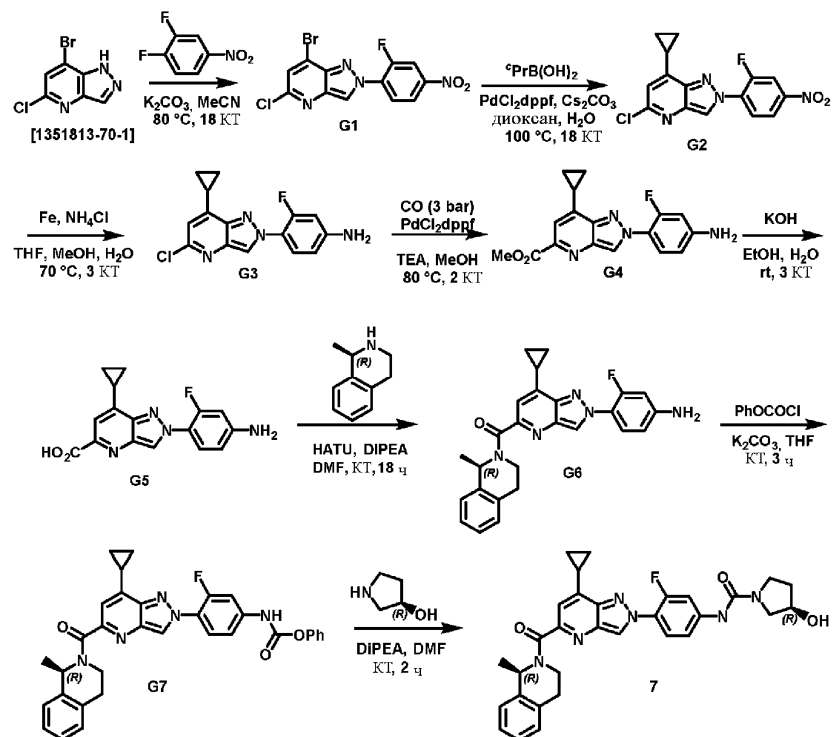


Смесь промежуточного соединения F5 (100 мг, 0,234 ммоль) и гидроксида калия (26 мг, 0,468 ммоль) в EtOH (2 мл) и H₂O (162 мкл) перемешивали при КТ в течение 4 ч. Смесь упаривали в вакууме и перегоняли вместе с THF (3 раза). Остаток растворяли в DMF (2 мл), затем добавляли (1R)-метил-(1,2,3,4)-тетрагидроизохинолин (41 мг, 0,279 ммоль), HATU (133 мг, 0,349 ммоль) и DIPEA (122 мкл, 0,698 ммоль). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч. Добавляли EtOAc и воду. Органический слой отделяли, промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами нерегулярной формы 15-40 мкм, 24 г GraceResolv®, градиент подвижной фазы: DCM/MeOH от 100:0 до 90:10). Фракции, содержащие продукт объединяли и выпаривали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ЖХ (C18 с зернами сферической формы 25 мкм, 40 г YMC-ODS-25, градиент подвижной фазы 0,2%-ный водн. NH₄⁺HCO₃⁻/MeCN от

90:10 до 10:90). Фракции, содержащие продукт, объединяли и сушили путем лиофилизации, получая соединение 6 (55 мг, 44%) в виде твердого вещества белого цвета.

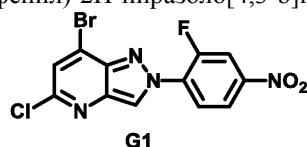
5. Синтез азаиндазола 5.1.

Синтез соединения 7.



Промежуточное соединение G1.

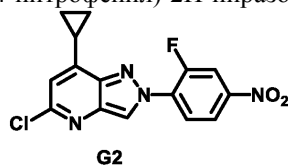
7-Бром-5-хлор-2-(2-фтор-4-нитрофенил)-2H-пиразоло[4,3-b]пиридин.



7-бром-5-хлор-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (1,12 г, 4,72 ммоль), 3,4-дифторнитробензол (575 мкл, 5,19 ммоль) и K_2CO_3 (1,96 г, 14,2 ммоль) в MeCN (36 мл) перемешивали при 80°C в течение 18 ч. Смесь охлаждали до КТ, затем добавляли воду и EtOAc. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами нерегулярной формы 15-40 мкм, 40 г GraceResolv®, сухая загрузка (Celite®), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 100:0 до 50:50 и промывка смесью DCM/MeOH от 100:00 до 90:10). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали в вакууме, получая промежуточное соединение G1 (1,1 г, 63%).

Промежуточное соединение G2.

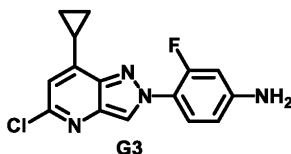
5-Хлор-7-циклопропил-2-(2-фтор-4-нитрофенил)-2H-пиразоло[4,3-b]пиридин.



В дегазированную смесь промежуточного соединения G1 (1,1 г, 2,9 ммоль), $tPrB(OH)_2$ (349 мг, 4,07 ммоль) и Cs_2CO_3 (4,0 г, 12 ммоль) в диоксане (8,7 мл) и H_2O (87 мл) вносили $PdCl_2dppf$ (303 мг, 0,414 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Смесь охлаждали до КТ, затем добавляли EtOAc и воду. Слои разделяли, и водные слои экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами нерегулярной формы 15-40 мкм, 80 г GraceResolv®, сухая загрузка (Celite®), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 100:0 до 50:50). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали в вакууме, получая промежуточное соединение G2 (520 мг, 53%).

Промежуточное соединение G3.

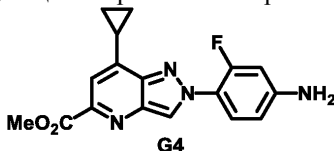
4-(5-хлор-7-циклопропил-2H-пиразоло[4,3-b]пиридин-2-ил)-3-фторанилин.



Смесь промежуточного соединения G2 (590 мг, 1,77 ммоль), железа (495 мг, 8,87 ммоль) и хлорида аммония (950 мг, 17,8 ммоль) в THF (5,6 мл), MeOH (5,6 мл) и H₂O (2,8 мл) перемешивали при 70°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до КТ и фильтровали через подушку из Celite®. Добавляли DCM и воду, слои разделяли и органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая промежуточное соединение G3 (520 мг, 96%).

Промежуточное соединение G4.

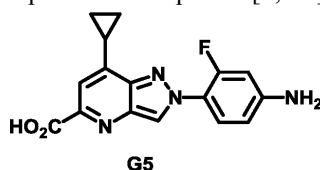
Метил-2-(4-амино-2-фторфенил)-7-циклопропил-2H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-карбоксилат.



В дегазированную смесь промежуточного соединения G3 (520 мг, 1,72 ммоль) и TEA (597 мкл, 4,29 ммоль) в MeOH (11,8 мл) вносили PdCl₂dppf (88 мг, 0,12 ммоль). Полученную смесь перемешивали в атмосфере CO при 3 барах в течение 2 ч при 80°C. Смесь охлаждали до КТ и упаривали досуха. Добавляли DCM и воду, слои разделяли и органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами нерегулярной формы 15-40 мкм, 25 г GraceResolv®, сухая загрузка (Celite®), градиент подвижной фазы: DCM/MeOH от 100:0 до 98:2). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали в вакууме, получая промежуточное соединение G4 (420 мг, 75%).

Промежуточное соединение G5.

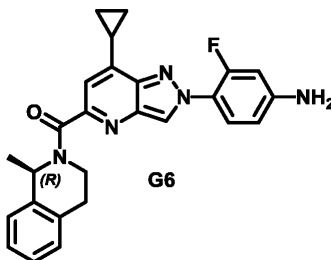
2-(4-Амино-2-фторфенил)-7-циклопропил-2H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-карбоновая кислота.



Смесь промежуточного соединения G4 (420 мг, 1,29 ммоль) и гидроксида калия (144 мг, 2,57 ммоль) в EtOH (19 мл) и H₂O (1,9 мл) перемешивали при КТ в течение 3 ч. Добавляли 10%-ный водный раствор KHSO₄ до pH=1 и водный слой экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая промежуточное соединение G5 (390 мг, 95%).

Промежуточное соединение G6.

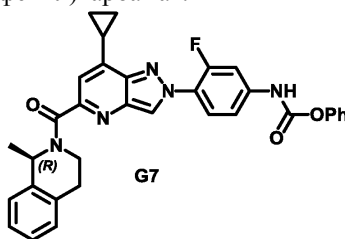
(R)-(2-(4-амино-2-фторфенил)-7-циклопропил-2H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)(1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанон.



Смесь промежуточного соединения G5 (96 мг, 0,29 ммоль), (1R)-метил-(1,2,3,4)-тетрагидроизохинолина (86 мг, 0,58 ммоль), NATU (167 мг, 0,438 ммоль) и DIPEA (153 мкл, 0,876 ммоль) в DMF (2,0 мл) перемешивали при КТ в течение 20 ч. К реакционной смеси добавляли соляной раствор и EtOAc. Слои разделяли. Водный слой дважды экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические слои промывали соляным раствором (3 раза), сушили над MgSO₄, фильтровали и упаривали. Остаток очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами нерегулярной формы 15-40 мкм, 12 г GraceResolv®, сухая загрузка (Celite®), градиент подвижной фазы: DCM/MeOH от 100:0 до 98:2). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами нерегулярной формы 15-40 мкм, 12 г GraceResolv®, сухая загрузка (Celite®), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 100/00 до 50/50). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали в вакууме, получая промежуточное соединение G6 (82 мг, 76%).

Промежуточное соединение G7.

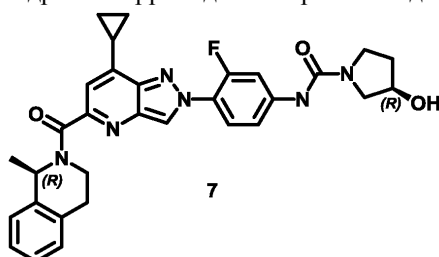
Фенил-(R)-(4-(7-циклопропил-5-(1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-2Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-2-ил)-3-фторфенил)карбамат.



К смеси промежуточного соединения G6 (23 мг, 0,052 ммоль) и K_2CO_3 (17 мг, 0,12 ммоль) в THF (648 мкл) добавляли фенилхлорформат (6,5 мкл). Смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. Добавляли воду и EtOAc и слои разделяли. Водный слой экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая промежуточное соединение G7 (21 мг, 72%).

Соединение 7.

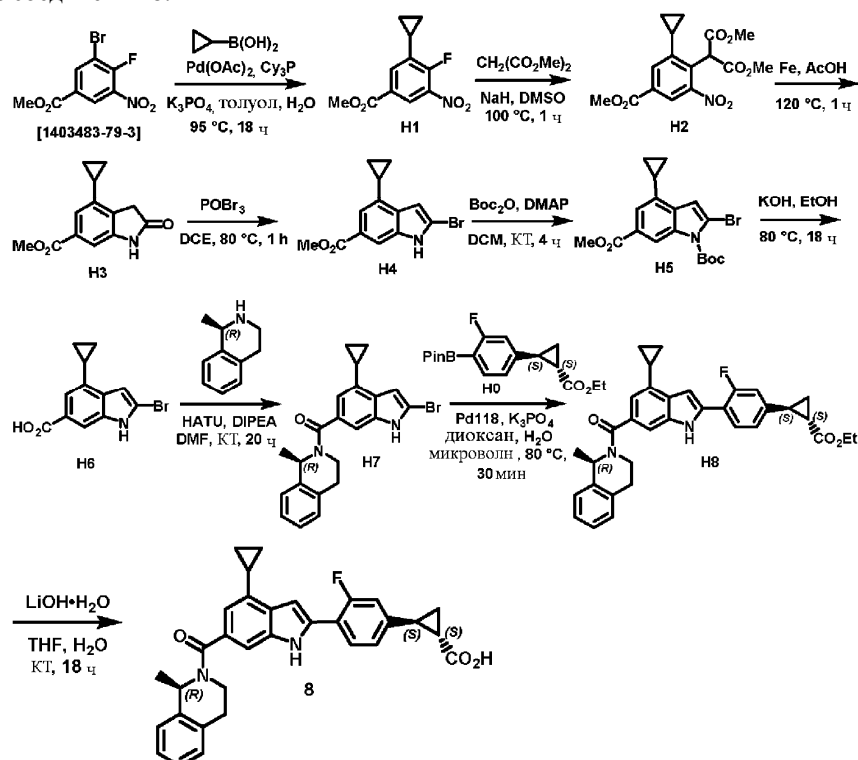
(R)-N-(4-(7-Циклопропил-5-((R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-2Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-2-ил)-3-фторфенил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамид.



К перемешиваемой смеси промежуточного соединения G7 (39,5 мг, 0,0703 ммоль) и (R)-(+)-3-пирролидинола (9,2 мг, 0,11 ммоль) в DMF (1,6 мл) добавляли DIPEA (61 мкл, 0,35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Добавляли воду и EtOAc, затем слои разделяли. Водный слой экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами нерегулярной формы 15-40 мкм, 4 г GraceResolv®, сухая загрузка (Celite®), градиент подвижной фазы: DCM/MeOH от 100/00 до 90/10). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали под вакуумом. Остаток солюбилизировали в MeCN (2 мл), добавляли воду (10 мл) и сушили путем лиофилизации, получая соединение 7 в виде рассыпчатого твердого вещества белого цвета (19 мг, 51%).

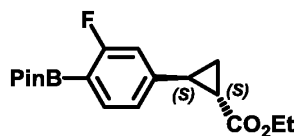
6. Синтез индола.

6.1 Синтез соединения 8.



Промежуточное соединение H0.

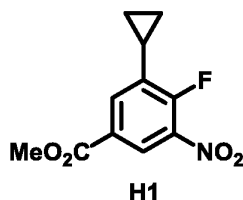
Этил-(1S,2S)-2-(3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)циклопропан-1-карбоксилат.



В раствор этилового эфира (1S,2S)-2-(4-бром-3-фторфенил)циклопропанкарбоновой кислоты (10 г, 34,8 ммоль) в диоксане (170 мл) в запаянной пробирке в атмосфере N₂ вносили B₂Pin₂ (10 г, 39,4 ммоль) и ацетат калия (6,8 г, 69,3 ммоль). Раствор продували азотом и загружали PdCl₂dppf•DCM (2,8 г, 3,42 ммоль). Полученный раствор снова продували азотом и перемешивали при 100 °C в течение 18 ч. Добавляли EtOAc и органический слой промывали водой и соляным раствором, сушили над MgSO₄, концентрировали и очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами нерегулярной формы, 15-40 мкм, Merck® 400 г, градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc 100/0 до 75/25). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали под вакуумом, получая промежуточное соединение H0 в виде бесцветного масла (9,26 г, 80%).

Промежуточное соединение H1.

Метил-3-циклопропил-4-фтор-5-нитробензоат.

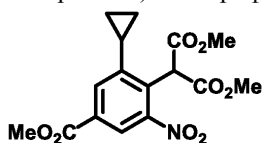


К раствору метилового эфира 3-бром-4-фтор-5-нитробензойной кислоты (960 мг, 3,45 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли циклопропилбороновую кислоту (593 мг, 6,91 ммоль), K₂CO₃ (1,83 г, 8,63 ммоль), трициклогексилфосфин (290 мг, 1,04 ммоль) и H₂O (4 мл). Колбу с круглым дном продували N₂ (3 раза) и вносили Pd(OAc)₂ (116 мг, 518 мкмоль). Реакционную смесь нагревали при 95 °C в течение 18 ч. Смесь охлаждали до КТ, затем к смеси добавляли EtOAc и воду. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами нерегулярной формы 15-40 мкм, 120 г GraceResolv®, градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 100:0 до 85:15). Чистые фракции объединяли и упаривали в вакууме, получая промежуточное соединение

H1 в виде желтого твердого вещества (460 мг, 56%).

Промежуточное соединение H2.

Диметил-2-(2-циклопропил-4-(метоксикарбонил)-6-нитрофенил)малонат.

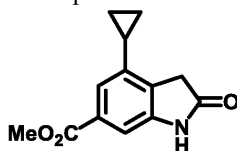


H2

60%-ный раствор NaH в минеральном масле (223 мг, 5,58 ммоль) в DMSO (8 мл) перемешивали при КТ, а затем по каплям добавляли диметилмалонат (352 мкл, 3,08 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали при КТ и вносили промежуточное соединение H1 (460 мг, 1,92 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин, затем при 100°C в течение 1 ч. К смеси добавляли EtOAc и водный насыщенный раствор NH₄Cl. Водный слой экстрагировали, используя EtOAc. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами нерегулярной формы, 15-40 мкм, 80 г GraceResolv®, градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 100/0 до 70/30). Чистые фракции объединяли и упаривали в вакууме, получая промежуточное соединение H2 в виде белого твердого вещества (470 мг, 70%).

Промежуточное соединение H3.

Метил-4-циклопропил-2-оксоиндолин-6-карбоксилат.

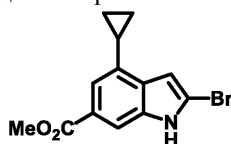


H3

Железо (148 мг, 2,65 ммоль) медленно добавляли к смеси промежуточного соединения H2 (310 мг, 882 мкмоль) в уксусной кислоте (16 мл), затем перемешивали при 120°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и фильтровали через подушку из Celite® и растворитель удаляли в вакууме. Полученное твердое вещество растворяли в EtOAc и воде. Слои разделяли, и органический слой промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄, упаривали и очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами нерегулярной формы, 15-40 мкм, 40 г GraceResolv®, градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc 75/25 до 50/50). Чистые фракции объединяли и упаривали в вакууме, получая промежуточное соединение H3 в виде белого твердого вещества (130 мг, 64%).

Промежуточное соединение H4.

Метил-2-бром-4-циклопропил-1H-индол-6-карбоксилат.

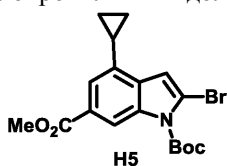


H4

В раствор промежуточного соединения H3 (53 мг, 0,23 ммоль) в DCE (1,5 мл) по каплям добавляли раствор POBr₃ (94 мг, 0,33 ммоль) в DCE (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали 1 ч при 80°C. Добавляли POBr₃ (94 мг, 0,33 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 80°C. Смесь охлаждали до КТ, затем доводили pH до 7-8 добавлением насыщенного водного раствора NaHCO₃. Слои разделяли, и органический слой промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄, упаривали. Остаток очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами нерегулярной формы, 15-40 мкм, 24 г GraceResolv®, градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc 100/0 до 50/50). Чистые фракции объединяли и упаривали в вакууме, получая промежуточное соединение H4 в виде белого твердого вещества (34 мг, 50%).

Промежуточное соединение H5.

1-(Трет-бутил)-6-метил-2-бром-4-циклопропил-1H-индол-1,6-дикарбоксилат.



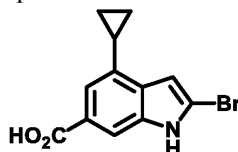
H5

DMAP (28 мг, 0,23 ммоль) и Boc₂O (50 мг, 0,23 ммоль) вносили в раствор A (64 мг, 0,22 ммоль) в DCM (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч. К смеси добавляли DCM и воду. Затем добавляли водный раствор 1 н. HCl и слои разделяли. Органический слой промывали соляным рас-

твором, сушили над MgSO_4 и упаривали. Остаток очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами нерегулярной формы, 15-40 мкм, 12 г GraceResolv®, градиент подвижной фазы: гептан/ EtOAc от 100:0 до 90:10). Чистые фракции объединяли и упаривали в вакууме, получая промежуточное соединение Н5 в виде белого твердого вещества (68 мг, 79%).

Промежуточное соединение Н6.

2-Бром-4-циклопропил-1Н-индол-6-карбоновая кислота.

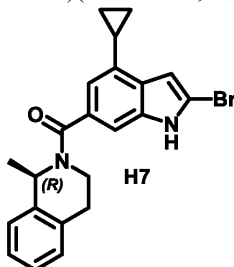


Н6

Гидроксид калия (34 мг, 0,51 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения Н5 (68 мг, 0,17 ммоль) в EtOH (1,5 мл) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 18 ч. Добавляли EtOAc и 1 н. водный раствор HCl . Слои разделяли, и водные слои экстрагировали, используя EtOAc . Органический слой промывали соляным раствором, сушили над MgSO_4 , упаривали, получая промежуточное соединение Н6 в виде желтого масла (40 мг, 83%).

Промежуточное соединение Н7.

(R)-(2-Бром-4-циклопропил-1Н-индол-6-ил)(1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)метанол.

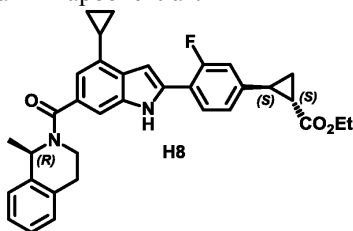


Н7

Смесь промежуточного соединения Н6 (40 мг, 0,14 ммоль), (1R)-метил-(1,2,3,4)-тетрагидроизохинолина (25 мг, 0,17 ммоль), NATU (72 мг, 0,19 ммоль) и DIPEA (72 мкл, 0,42 ммоль) в DMF (2 мл) перемешивали при КТ в течение 20 ч. Смесь разбавляли этилацетатом, промывали водным насыщенным раствором NaHCO_3 , соляным раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и упаривали. Остаток очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами нерегулярной формы 15-40 мкм, 12 г GraceResolv®, градиент подвижной фазы: гептан/ EtOAc от 100:0 до 50:50), получая промежуточное соединение Н7 в виде белого твердого вещества (39 мг, 67%).

Промежуточное соединение Н8.

Этил(1S,2S)-2-(4-(4-циклопропил-6-((R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1Н-индол-2-ил)-3-фторфенил)циклопропан-1-карбоксилат.

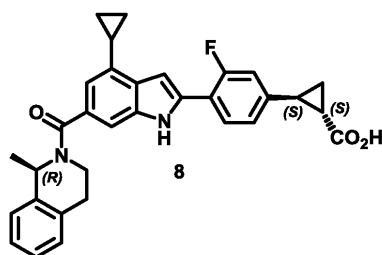


Н8

В раствор промежуточного соединения Н7 (39 мг, 95 мкмоль) в диоксане добавляли промежуточное соединение Н0 (32 мг, 95 мкмоль), H_2O (0,43 мл) и K_3PO_4 (69 мг, 0,32 ммоль). Реакционную смесь продували N_2 и добавляли Pd118 (7,1 мг, 11 мкмоль) с последующей продувкой N_2 . Запаянную пробирку нагревали до 80°C с использованием одного одномодового микроволнового устройства (Biotage Initiator EXP 60) с выходной мощностью от 0 до 400 Вт в течение 30 мин [фиксированное время выдержки]. К раствору добавляли EtOAc и слои разделяли. Органический слой промывали соляным раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали, концентрировали и очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами нерегулярной формы 15-40 мкм, 12 г GraceResolv®, подвижная фаза: гептан/ EtOAc от 100:0 до 50:50). Чистые фракции собирали и растворитель удаляли в вакууме, получая промежуточное соединение Н8 в виде желтого твердого вещества (27 мг, 53%).

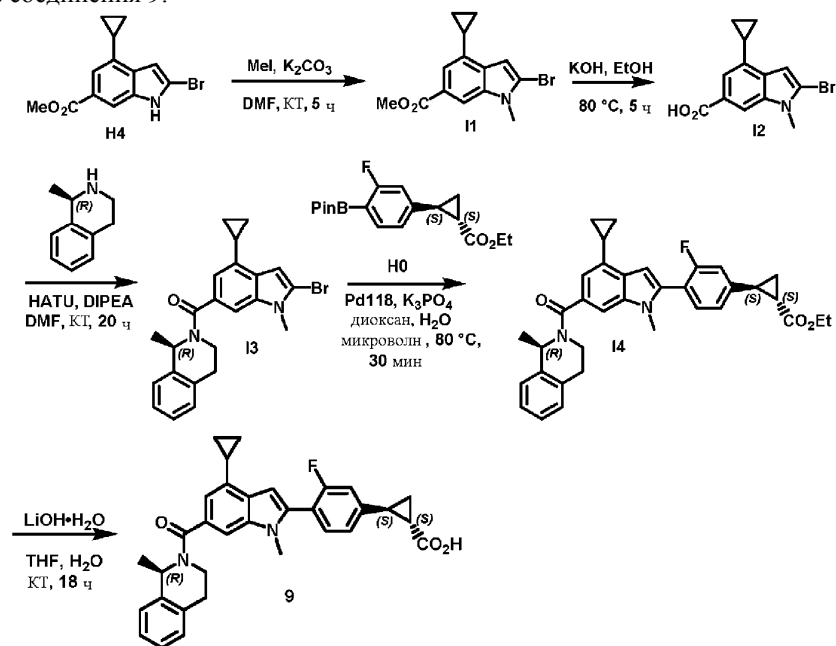
Соединение 8.

(1S,2S)-2-(4-(4-Циклопропил-6-((R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1Н-индол-2-ил)-3-фторфенил)циклопропан-1-карбоновая кислота.



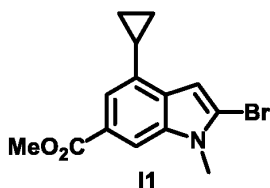
Моногидрат гидроксида лития (12 мг, 277 мкмоль) вносили в раствор промежуточного соединения Н8 (27 мг, 50,3 мкмоль) в THF (1,5 мл) и H₂O (0,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч. Добавляли 10%-ный водный раствор KHSO₄ до pH=6 и водный слой экстрагировали, используя EtOAc. Органический слой промывали водой, сушили над MgSO₄, фильтровали, упаривали и очищали препаративной ЖХ (C18 с зернами сферической формы 25 мкм, 40 г YMC-ODS-25, градиент подвижной фазы 0,2%-ный водн. NH₄⁺HCO₃/MeCN от 85:15 до 45:55). Фракции, содержащие продукт, объединяли и сушили путем лиофилизации, получая соединение 8 в виде белого твердого вещества (19 мг, 74%).

6.2 Синтез соединения 9.



Промежуточное соединение II.

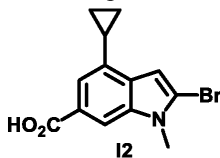
Метил-2-бром-4-циклопропил-1-метил-1Н-индол-6-карбоксилат.



Йодметан (165 мкл, 2,66 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения Н4 (521 мг, 1,77 ммоль) и K₂CO₃ (367 мг, 2,66 ммоль) в DMF (12 мл) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. К смеси добавляли йодметан (28 мкл, 0,44 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Добавляли EtOAc и воду и слои разделяли. Органический слой промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄, упаривали и очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами нерегулярной формы 15-40 мкм, 80 г GraceResolv®, градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc 100/0 до 90/10). Фракции, содержащие продукт, объединяли и сушили путем лиофилизации, получая промежуточное соединение II в виде бесцветного масла (170 мг, 86%).

Промежуточное соединение I2.

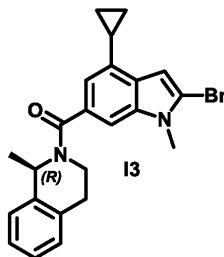
2-Бром-4-циклопропил-1-метил-1Н-индол-6-карбоновая кислота.



Гидроксид калия (300 мг, 4,55 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения I1 (470 мг, 1,53 ммоль) в EtOH (13 мл) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 5 ч. Добавляли EtOAc и 1 н. водный раствор HCl. Слои разделяли и органический слой промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и упаривали, получая промежуточное соединение I2 в виде белого твердого вещества (432 мг, 96%).

Промежуточное соединение I3.

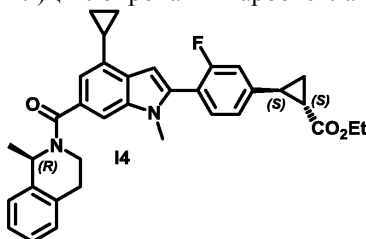
(R)-(2-Бром-4-циклопропил-1-метил-1H-индол-6-ил)(1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанол.



Смесь промежуточного соединения I3 (432 мг, 1,47 ммоль), (1R)-метил-(1,2,3,4)-тетрагидроизохинолина (259 мг, 1,76 ммоль), HATU (737 мг, 1,94 ммоль) и DIPEA (0,74 мл, 4,27 ммоль) в DMF (21 мл) перемешивали при КТ в течение 5 ч. Смесь разбавляли EtOAc, промывали водным насыщенным раствором NaHCO₃ (дважды), соляным раствором, сушили над MgSO₄, упаривали и очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами нерегулярной формы 15-40 мкм, 50 г Merck, градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 100:0 до 50:50). Фракции, содержащие продукт, объединяли и сушили путем лиофилизации, получая промежуточное соединение I3 в виде белой пены (612 мг, 98%).

Промежуточное соединение I4.

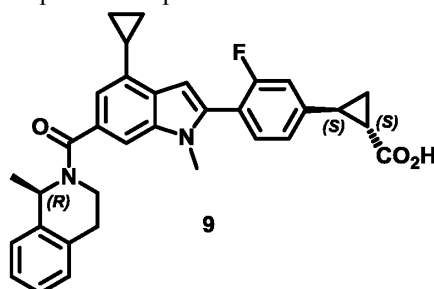
Этил (1S,2S)-2-(4-(4-циклопропил-1-метил-6-((R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1H-индол-2-ил)-3-фторфенил)циклопропан-1-карбоксилат.



В раствор промежуточного соединения I3 (300 мг, 0,71 ммоль) в диоксане (13 мл) добавляли промежуточное соединение HO (237 мг, 0,71 ммоль), H₂O (3 мл) и K₃PO₄ (511 мг, 2,41 ммоль). Реакционную смесь продували N₂ и добавляли Pd118 (53 мг, 81 мкмоль) с последующей продувкой N₂. Запаянную пробирку нагревали до 80°C с использованием одного одномодового микроволнового устройства (Biotage Initiator EXP 60) с выходной мощностью от 0 до 400 Вт в течение 30 мин [фиксированное время выдержки]. К раствору добавляли EtOAc и органический слой промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами нерегулярной формы 15-40 мкм, 50 г Merck, подвижная фаза: гептан/EtOAc от 100:0 до 50:50). Чистые фракции собирали и растворитель удаляли в вакууме, получая промежуточное соединение I4 в виде желтого твердого вещества (303 мг, 78%).

Соединение 9.

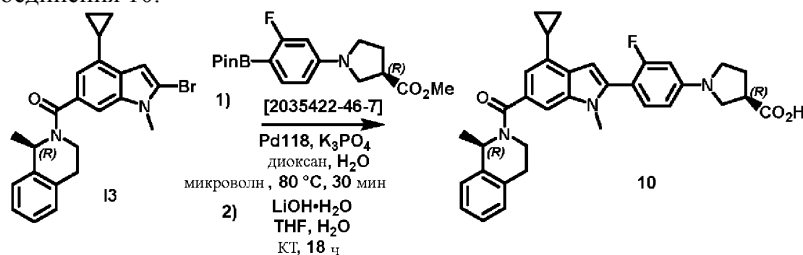
(1S,2S)-2-(4-(4-Циклопропил-1-метил-6-((R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1H-индол-2-ил)-3-фторфенил)циклопропан-1-карбоновая кислота.



Моногидрат гидроксида лития (127 мг, 3,03 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения I4 (303 мг, 0,55 ммоль) в THF (16 мл) и H₂O (4 мл) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч. Добавляли 10%-ный водный раствор KHSO₄ до pH=6 и водный слой экстрагировали, используя EtOAc. Органический слой промывали водой, сушили над MgSO₄, фильтровали, упаривали и

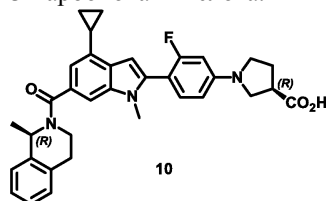
очищали с помощью препаративной ЖХ (C18 с зернами сферической формы 25 мкм, 40 г YMC-ODS-25, твердая загрузка (Celite), градиент подвижной фазы 0,2%-ный водн. $\text{NH}_4^+\text{HCO}_3^-/\text{MeCN}$ от 85:15 до 45:55). Фракции, содержащие продукт, подкисляли 10%-ным KHSO_4 до pH=6 и водный слой экстрагировали, используя EtOAc. Органический слой промывали водой, сушили над MgSO_4 , фильтровали и упаривали, получая соединение 9 в виде желтого твердого вещества (212 мг, 74%).

6.3 Синтез соединения 10.



Соединение 10.

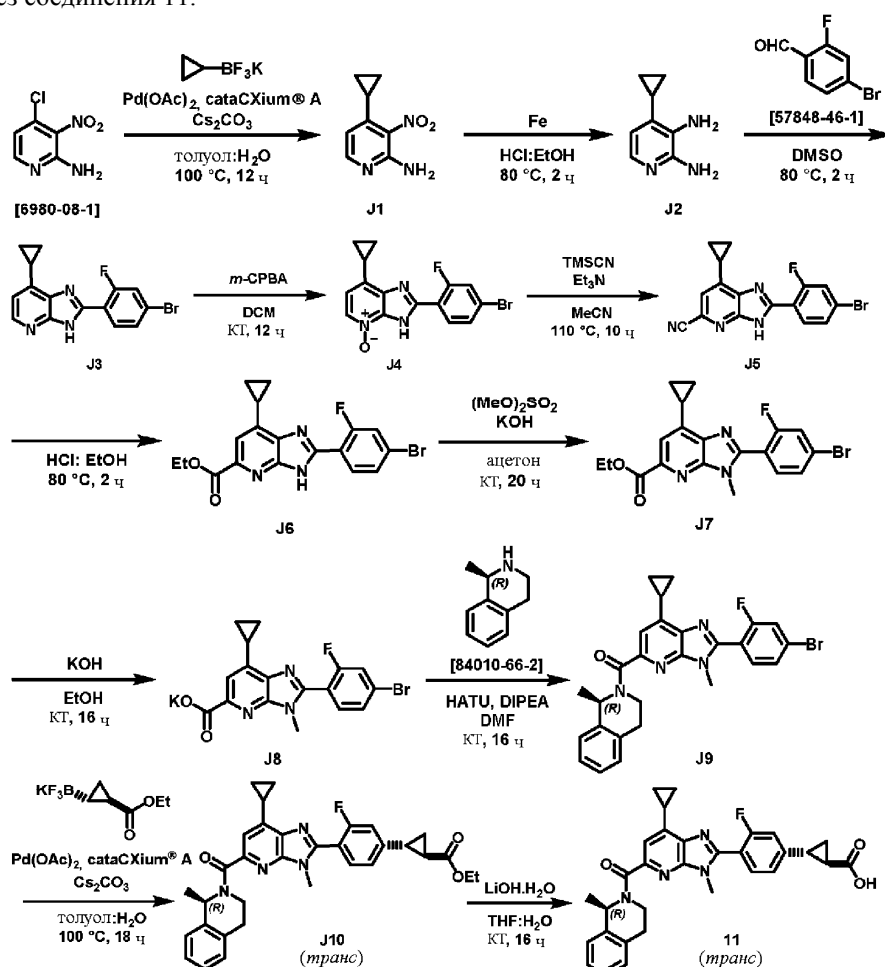
(R)-1-(4-(4-Циклопропил-1-метил-6-((R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1H-индол-2-ил)-3-фторфенил)пирролидин-3-карбоновая кислота.



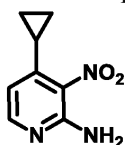
В запаянной пробирке раствор промежуточного соединения 13 (230 мг, 0,543 ммоль), метиловый эфир (3S)-1-[3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-3-пирролидинкарбоновой кислоты (228 мг, 0,652 ммоль) и K_3PO_4 (346 мг, 1,63 ммоль) в диоксане (8 мл) и H_2O (1,5 мл) продували N_2 . Вносили Pd118 (36 мг, 55 мкмоль), смесь снова продували N_2 и нагревали до 80°C с использованием одного одномодового микроволнового устройства (Biotage Initiator EXP 60) с выходной мощностью от 0 до 400 Вт в течение 30 мин [фиксированное время выдержки]. Добавляли моногидрат гидроксида лития (228 мг, 5,43 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 18 ч. Раствор охлаждали до КТ, затем добавляли EtOAc и водный раствор HCl (1 н.) и водный слой экстрагировали, используя EtOAc. Органический слой промывали водой, сушили над MgSO_4 , фильтровали, упаривали и остаток очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами нерегулярной формы 15-40 мкм, 50 г Merck, подвижная фаза: DCM/(DCM/MeOH/AcOH 80:18:2) от 100:0 до 90:10). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ЖХ (C18 с зернами сферической формы 25 мкм, 40 г YMC-ODS-25, сухая загрузка (Celite®), градиент подвижной фазы 0,2% водн. $\text{NH}_4^+\text{HCO}_3^-/\text{MeCN}$, от 75:25 до 35:65). Фракции, содержащие продукт, сушили путем лиофилизации, получая соединения 10 в виде белого твердого вещества (32 мг, 11%).

7. Синтез азабензимидазола.

7.1 Синтез соединения 11.



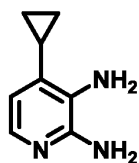
Промежуточное соединение J1 4-циклопропил-3-нитропиридин-2-амин.



J1

Смесь 4-хлор-3-нитро-2-пиридинамина [6980-08-1] (95,0 г, 547 ммоль), циклопропилтрифторбората калия [1065010-87-8] (162 г, 1,09 моль), ацетата палладия (2,46 г, 11,0 ммоль), карбоната цезия (535 г, 1,64 моль) и cataCXium® A (5,89 г, 16,4 ммоль) в H₂O (250 мл) и толуоле (2,5 л) перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали через подушку из Celite® и осадок на фильтре промывали EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc (3× 500 мл). Объединенные органические экстракты концентрировали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали колоночной хроматографией (SiO₂, градиент подвижной фазы: петролейный эфир/EtOAc от 20:1 до 3:1), получая промежуточное соединение J1 (70 г, 71%) в виде желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение J2 4-циклопропилпиридин-2,3-диамин.



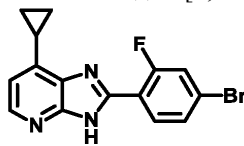
J2

К раствору промежуточного соединения J1 (77,0 г, 429,7 ммоль) в HCl (80 мл) и EtOH (1 л) порциями добавляли порошок железа (132 г, 2,36 моль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через подушку из Celite® и осадок на фильтре промывали DCM. Фильтрат концентрировали в вакууме, получая промежуточное соединение J2 (60 г, 94%) в виде светло-

желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение J3.

2-(4-Бром-2-фторфенил)-7-циклопропил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин.

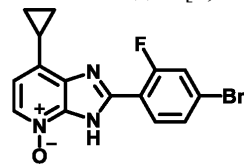


J3

Смесь промежуточного соединения J2 (53,0 г, 355 ммоль) и 4-бром-2-фтор-5-метилбензальдегида [57848-46-1] (86,5 г, 426 ммоль) в DMSO (530 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в воду (6 л). Осадок отфильтровывали и твердое вещество промывали, используя H₂O (3×200 мл). Неочищенный продукт растирали в DCM (2×100 мл), получая промежуточное соединение J3 (85 г, 72%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение J4.

2-(4-Бром-2-фторфенил)-7-циклопропил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-4-иум-4-олат.

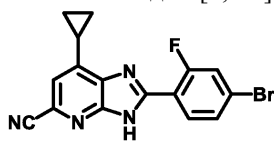


J4

К раствору промежуточного соединения J3 (20,0 г, 60,2 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли m-CPBA (12,2 г, 60,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 12 ч. Реакционную смесь промывали водным раствором Na₂S₂O₃ (2×100 мл) и водным раствором NaHCO₃ (3×100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая промежуточное соединение J4 (15 г, 70%) в виде светло-желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение J5.

2-(4-Бром-2-фторфенил)-7-циклопропил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбонитрил.

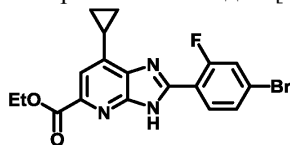


J5

Смесь промежуточного соединения J4 (14,0 г, 40,2 ммоль), TMSCN (23,9 г, 241,3 ммоль) и Et₃N (16,3 г, 160,8 ммоль) в MeCN (75 мл) перемешивали при 110°C в течение 10 ч. Растворитель упаривали в вакууме. Неочищенную смесь очищали колоночной хроматографией (SiO₂, градиент подвижной фазы: DCM/MeOH от 1:0 до 99,5:0,5), получая промежуточное соединение J5 (11 г, 73%, чистота 95%) в виде светло-желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение J6.

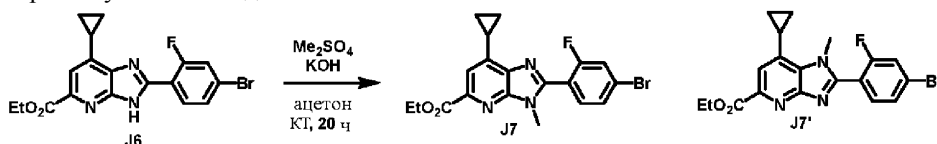
Этил-2-(4-бром-2-фторфенил)-7-циклопропил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат.



J6

Смесь промежуточного соединения J5 (15,0 г, 42,0 ммоль) в HCl в EtOH (4,0 М, 100 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Растворитель упаривали в вакууме. Неочищенную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Phenomenex luna C18 250*50 мм*10 мкм, градиент подвижной фазы: H₂O (+0,1% TFA)/MeCN от 70:30 до 35:65). Остаток подщелачивали водным раствором NaHCO₃ до pH 7-8. Слои разделяли и органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая промежуточное соединение J6 (8 г, 45%, чистота 95%) в виде светло-желтого твердого вещества.

Синтез промежуточных соединений J7 и J7'.

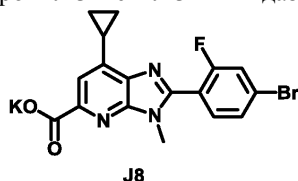


К смеси промежуточного соединения J6 (3,0 г, 7,4 ммоль) и гидроксида калия (437 мг, 7,79 ммоль) в ацетоне (42 мл) добавляли диметилсульфат (737 мкл, 7,79 ммоль). Реакционную смесь перемешивали

при КТ в течение 20 ч. Реакционную смесь упаривали. К остатку добавляли воду и DCM. Водный слой экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами нерегулярной формы, 15-40 мкм, 330 г GraceResolv®, градиент подвижной фазы: гептан/ EtOAc от 90/10 до 40/60). Фракцию, содержащую промежуточное соединение J7 и промежуточное соединение J7', выпаривали отдельно, получая 2 фракции. Первая фракция, содержащая промежуточное соединение J7' в виде желтого твердого вещества (477 мг, 15%) и вторая фракция, которую растворяли в MeCN и упаривали, получая промежуточное соединение J7 в виде бесцветной смолы, которая кристаллизовалась при стоянии (1,74 г, 56%).

Промежуточное соединение J8.

2-(4-Бром-2-фторфенил)-7-циклопропил-3-метил-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-карбоксилат калия.

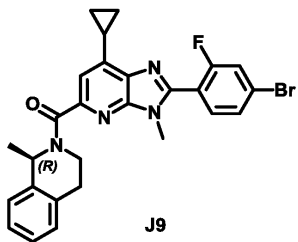


J8

Смесь промежуточного соединения J7 (1,74 г, 4,16 ммоль) и гидроксид калия (467 мг, 8,32 ммоль) в EtOH (55 мл) перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через фритту. Твердое вещество промывали, используя Et_2O , и сушили в высоком вакууме при 50°C в течение 2 ч, получая промежуточное соединение J8 (1,48 г, 91%) в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение J9.

(1*R*)-2-[2-(4-Бром-2-фторфенил)-7-циклопропил-3-метил-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин.

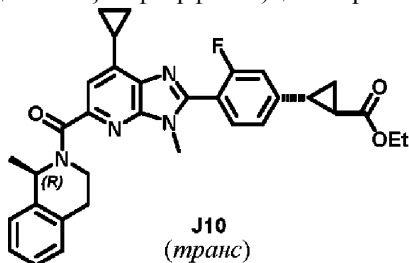


J9

К смеси промежуточного соединения J8 (1,48 г, 3,79 ммоль), (*R*)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина [84010-66-2] (838 мг, 5,69 ммоль) и DIPEA (1,67 мл, 9,70 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли NATU (2,60 г, 6,83 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O и экстрагировали, используя EtOAc . Объединенные органические экстракты промывали соляным раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и растворитель упаривали в вакууме. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами регулярной формы, 15-40 мкм, GraceResolv® 80 г, градиент подвижной фазы: гептан/ EtOAc от 90:10 до 50:50), получая промежуточное соединение J9 (1,84 г, 88%) в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение J10.

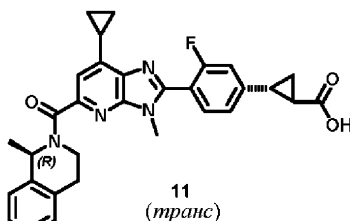
Этил-транс-2-(4-{7-циклопропил-3-метил-5-[(1*R*)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил}-3-фторфенил)циклопропан-1-карбоксилат.

J10
(*транс*)

В смесь промежуточного соединения J9 (200 мг, 362 мкмоль, чистота 94%), [1612792-88-7] (цис:транс 14:86) (159 мг, 724 мкмоль) и карбоната цезия (354 мг, 1,09 ммоль) в толуоле (4 мл) и H_2O (0,4 мл) в атмосфере азота вносили сатасхюм® А (31,1 мг, 86,9 мкмоль) и ацетат палладия (13,0 мг, 57,9 мкмоль). Реакционную смесь продували азотом и перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и EtOAc . Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO_4 , отфильтровывали и концентрировали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами нерегулярной формы, 15-40 мкм, 40 г GraceResolv®, градиент подвижной фазы: гептан/ EtOAc от 90:10 до 40:60), получая промежуточное соединение J10 (154 мг, 77%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

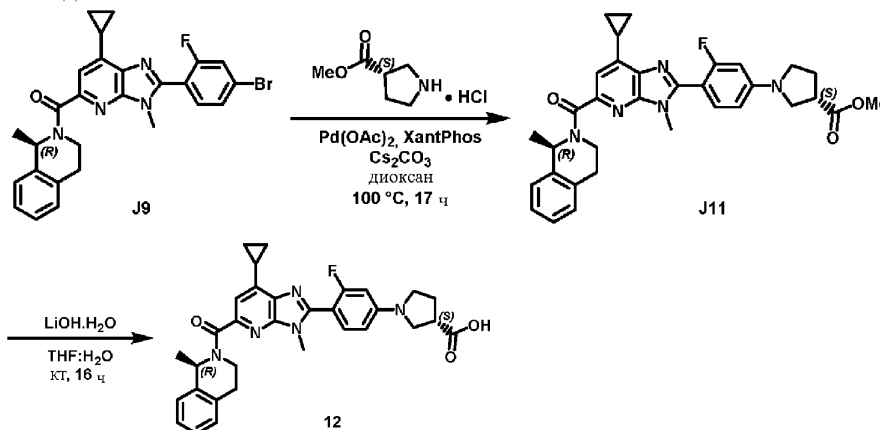
Соединение 11 (транс).

Транс-2-(4-{7-Циклопропил-3-метил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил}-3-фторфенил)циклопропан-1-карбоновая кислота.



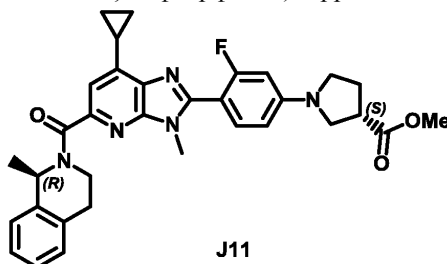
Гидроксида лития моногидрат (35,1 мг, 0,84 ммоль) вносили в раствор промежуточного соединения J10 (154 мг, 279 мкмоль) в THF (2,3 мл) и H₂O (0,9 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли соляным раствором и добавляли 10%-ный водный раствор KHSO₄. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали, используя H₂O, сушили над MgSO₄, отфильтровывали и концентрировали под вакуумом. Неочищенную смесь растворяли в MeOH и концентрировали в вакууме. Остаток растирали в Et₂O. Твердое вещество отфильтровывали и высушивали в глубоком вакууме при 50°C в течение 20 ч, получая соединение 11 (92 мг, 63%) в виде твердого вещества белого цвета.

7.2 Синтез соединения 12.



Промежуточное соединение J11.

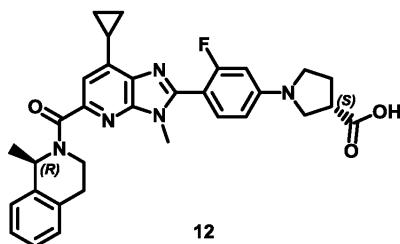
Метил-(3S)-1-(4-{7-циклопропил-3-метил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил}-3-фторфенил)пирролидин-3-карбоксилат.



В запаянную пробирку загружали промежуточное соединение J9 (165 мг, 318 мкмоль), (S)-метилпирролидин-3-карбоксилата гидрохлорид [1099646-61-3] (63,1 мг, 381 мкмоль), карбонат цезия (311 мг, 0,95 ммоль) и XantPhos (18,4 мг, 31,8 мкмоль) и продували азотом. Добавляли 1,4-диоксан (5 мл) и смесь снова продували азотом. Добавляли ацетат палладия (7,13 мг, 31,8 мкмоль). Реакционную смесь продували азотом и перемешивали при 100°C в течение 17 ч. Реакционную смесь разбавляли, используя EtOAc и H₂O. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель упаривали в вакууме. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами нерегулярной формы, 15-40 мкм, 40 г GraceResolv®, градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 90:10 до 40:60), получая промежуточное соединение J11 (131 мг, 70%, чистота 96%) в виде желтой пены.

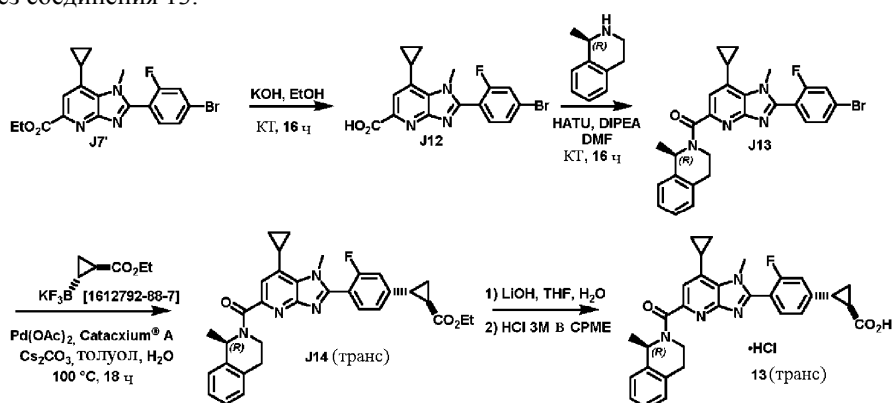
Соединение 12.

Метил-(3S)-1-(4-{7-циклопропил-3-метил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил}-3-фторфенил)пирролидин-3-карбоновая кислота.



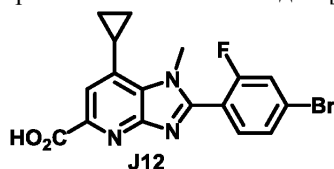
Гидроксида лития моногидрат (29,1 мг, 0,69 ммоль) вносили в раствор промежуточного соединения J11 (131 мг, 231 мкмоль) в THF (1,9 мл) и H₂O (0,7 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли соляным раствором и добавляли 10% водный раствор KHSO₄. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали, используя H₂O, сушили над MgSO₄, отфильтровывали и концентрировали под вакуумом. Неочищенное вещество растворяли в MeCN и концентрировали в вакууме. Остаток растирали в Et₂O. Твердое вещество отфильтровывали и высушивали в глубоком вакууме при 50°C в течение 20 ч. с получением соединения 12 (89 мг, 70%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

7.3 Синтез соединения 13.



Промежуточное соединение J12.

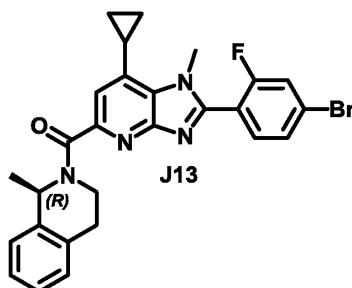
2-(4-Бром-2-фторфенил)-7-циклопропил-1-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота.



Смесь промежуточного соединения J7' (477 мг, 1,14 ммоль) и гидроксида калия (128 мг, 2,28 ммоль) в EtOH (15 мл) перемешивали при КТ в течение 16 ч. Смесь упаривали в вакууме, остаток растворяли в воде и смесь подкисляли водн. раствором HCl (1 н.). Водный слой экстрагировали, используя DCM, получая промежуточное соединение J12 в виде желтой смолы (200 мг, 45%).

Промежуточное соединение J13.

(R)-2-(4-Бром-2-фторфенил)-7-циклопропил-1-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил(1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанон.

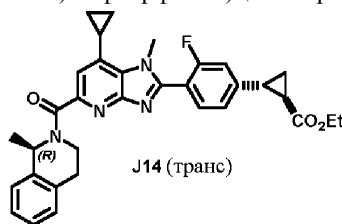


К смеси промежуточного соединения J12 (200 мг, 0,513 ммоль) и (1R)-метил-(1,2,3,4)-тетрагидроизохинолина (113 мг, 0,769 ммоль) и DIPEA (226 мкл, 1,31 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли HATU (351 мг, 0,923 ммоль) при КТ. Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. К смеси добавляли воду и продукт экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами регулярной формы, 15-40 мкм, GraceResolv® 12 г, градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 90/10 до 70/30). Фракции, содержащие продукт, объе-

диняли и упаривали в вакууме, получая промежуточное соединение J13 в виде белой пены (281 мг, неочищенное, используется таком виде на следующей стадии).

Промежуточное соединение J14 (транс).

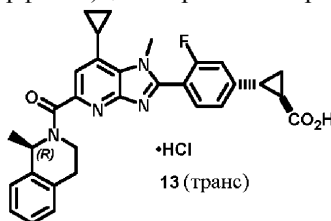
Этил-(транс)-2-(4-(7-циклопропил-1-метил-5-((R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)-3-фторфенил)циклопропан-1-карбоксилат.



В смесь промежуточного соединения J13 (139 мг, 0,268 ммоль), (Т-4)-борат(1-) [rel-(1R,2R)-2-(этоксикарбонил)циклопропил]трифтор-, калия (1:1) (1612792-88-7) (118 мг, 0,535 ммоль) и Cs_2CO_3 (262 мг, 0,803 ммоль) в толуоле (3 мл) и H_2O (0,3 мл) в атмосфере азота вносили Catacxiu® А (23 мг, 0,064 ммоль) и $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 мг, 0,043 ммоль). Смесь продували азотом и перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Добавляли воду и EtOAc. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и упаривали. Остаток очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами нерегулярной формы, 15-40 мкм, GraceResolv® 12 г, градиент подвижной фазы: DCM/EtOAc от 100/0 до 70/30). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали в вакууме, получая промежуточное соединение J14 в виде бесцветной смолы (58 мг, 39%).

Соединение 13.

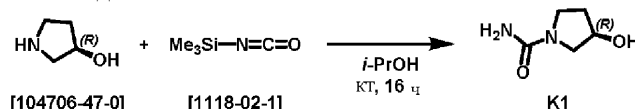
(Транс)-2-(4-(7-циклопропил-1-метил-5-((R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)-3-фторфенил)циклопропан-1-карбоновая кислота.



Гидроксида лития моногидрат (13 мг, 0,32 ммоль) вносили в раствор промежуточного соединения J14 (58 мг, 0,11 ммоль) в THF (0,9 мл) и H_2O (0,3 мл) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч. Добавляли 3М HCl в CPME (0,120 мл, 0,357 ммоль), смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин и упаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (неподвижная фаза: YMC-actus Triart C18 10 мкм, 30*150 мм, подвижная фаза: Градиент от 65% водн. TFA (0,1%-ной pH = 2,5), 35% MeCN до 25% водн. TFA (pH = 2,5), 75% MeCN). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали в вакууме. Полученную бесцветную смолу растворяли в THF (1 мл). Затем добавляли 3М HCl в CPME (0,5 мл) и раствор перемешивали при КТ в течение 1 ч. Раствор упаривали в вакууме. Остаток растирали в Et_2O , фильтровали и сушили, получая соединение 13 в виде белого твердого вещества (34 мг, 58%).

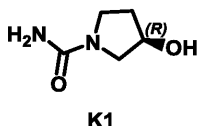
8. Синтез бензимидазолов 8.1.

Синтез промежуточных соединений K1.



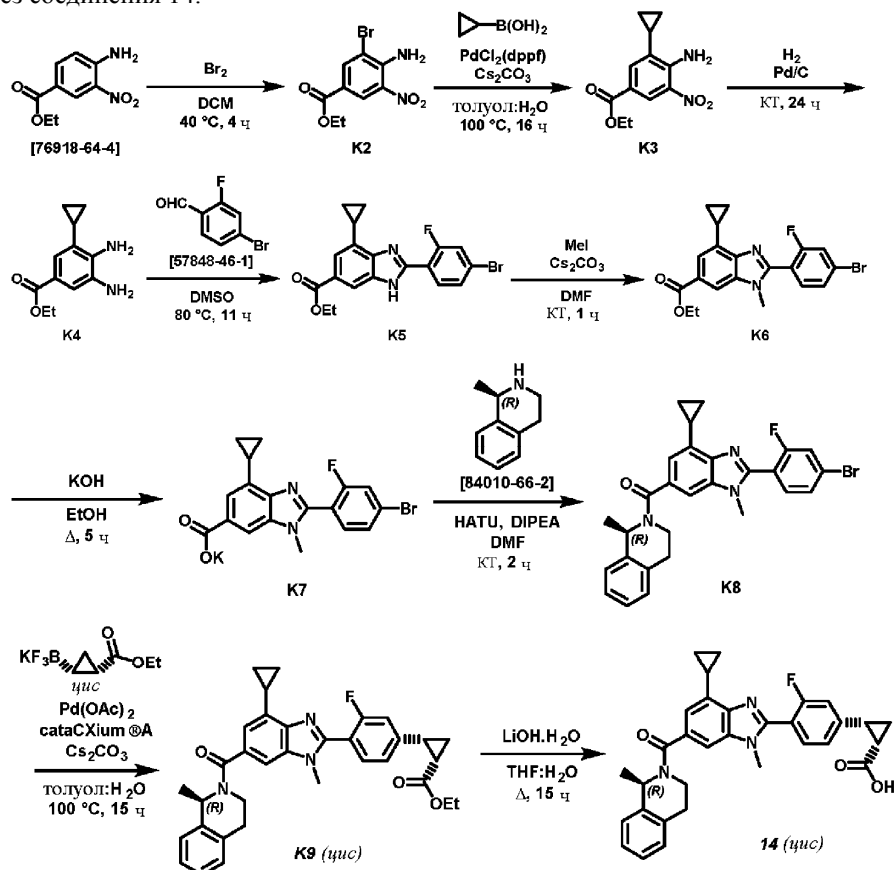
Промежуточное соединение K1.

(3R)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамид.



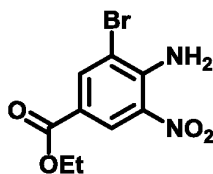
Триметилсилилизоцианат [1118-02-1] (8,0 мл, 64,3 ммоль) добавляли по каплям к раствору (R)-3-гидроксипирролидина [104706-47-0] (4,00 г, 45,9 ммоль) в i-PrOH (110 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме до тех пор, пока не наблюдалось выпадение осадка (~ половина растворителя). Твердое вещество отфильтровывали, промывали, используя i-PrOH, и сушили, получая промежуточное соединение K1 (4,6 г, 77%) в виде твердого вещества белого цвета.

8.2 Синтез соединения 14.



Промежуточное соединение K2.

Этил-4-амино-3-бром-5-нитроцибензоат.

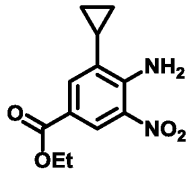


K2

К раствору этил-4-амино-3-нитробензоата [76918-64-4] (55,0 г, 261 ммоль) в DCM (2 л) по каплям добавляли бром (62,7 г, 392 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 4 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор Na_2SO_3 (2 л) при перемешивании. Слои разделяли, и водную фазу экстрагировали, используя DCM (2×1 л). Объединенные органические экстракты промывали водным раствором NaHCO_3 (1 л), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в DCM (1,5 л). Суспензию фильтровали через подушку из Celite®. Фильтрат концентрировали в вакууме, получая промежуточное соединение K2 (76 г, колич.) в виде желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение K3.

Этил-4-амино-3-циклопропил-5-нитробензоат.



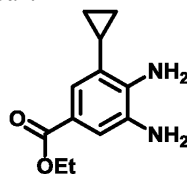
K3

К раствору карбоната цезия (103 г, 316 ммоль) в H_2O (760 мл) добавляли раствор промежуточного соединения K2 (76 г, 263 ммоль) в толуоле (760 мл). Смесь продували азотом в течение 30 мин. Добавляли циклопропилбороновую кислоту [411235-57-9] (45,2 г, 526 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (19,2 г, 26,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь фильтровали через подушку из Celite® и осадок на фильтре промывали, используя DCM (1,5 л). Фильтрат разбавляли H_2O . Слои разде-

ляли, и водную фазу экстрагировали, используя DCM (2×1 л). Объединенные органические экстракты промывали, используя H₂O (1 л), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель упаривали в вакууме. Остаток растворяли в DCM (1,5 л). Суспензию фильтровали через подушку из Celite®. Фильтрат концентрировали в вакууме, получая промежуточное соединение K3 (68 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение K4.

Этил-3,4-диамино-5-циклопропилбензоат.

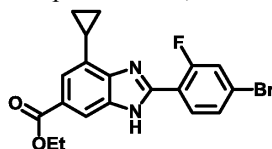


K4

В раствор промежуточного соединения K3 (68,0 г, 272 ммоль) в EtOH (800 мл) вносили Pd/C (10 мас.%, 10,0 г, 9,39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 24 ч в атмосфере H₂. Реакционную смесь фильтровали через подушку из Celite® и осадок на фильтре промывали, используя EtOH (1,5 л). Фильтрат концентрировали в вакууме, получая промежуточное соединение K4 (50,0 г, 84% за 2 стадии) в виде черного твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение K5.

Этил-2-(4-бром-2-фторфенил)-4-циклопропил-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоксилат.

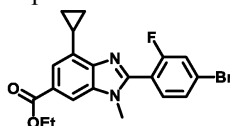


K5

Раствор промежуточного соединения K4 (45 г, 204 ммоль) и 4-бром-2-фторбензальдегида [57848-46-1] (46,0 г, 227 ммоль) в DMSO (450 мл) перемешивали при 80°C в течение 8 ч. Добавляли дополнительное количество 4-бром-2-фторбензальдегида (5,00 г, 24,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение еще 3 ч. Реакционную смесь выливали в воду (3 л) при перемешивании. Водную фазу экстрагировали, используя EtOAc (3×1,5 л). Объединенные органические экстракты промывали, используя H₂O (2×1 л), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали в вакууме. Неочищенную смесь очищали перекристаллизацией из EtOAc (1 л), получая промежуточное соединение K5 (36 г, 44%) в виде коричневого твердого вещества.

Промежуточное соединение K6.

Этил-2-(4-бром-2-фторфенил)-4-циклопропил-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоксилат.

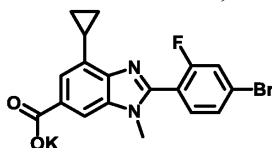


K6

К смеси промежуточного соединения K5 (500 мг, 1,24 ммоль) и карбоната цезия (1,41 г, 4,34 ммоль) в DMF (2,5 мл) по каплям добавляли йодметан (116 мкл, 1,86 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли, используя H₂O и EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали досуха. Неочищенную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (Puriflash Interchim® 40 г, 30 мкм, градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 100:0 до 80:20), получая промежуточное соединение K6 (0,36 г, 70%) в виде твердого вещества белого цвета.

Промежуточное соединение K7.

2-(4-Бром-2-фторфенил)-4-циклопропил-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоксилат калия.



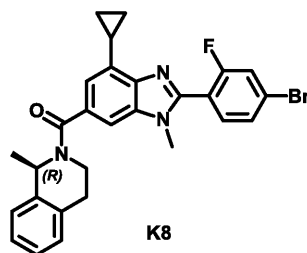
K7

Смесь промежуточного соединения K6 (2,26 г, 5,42 ммоль) и гидроксида калия (912 мг, 16,3 ммоль) в EtOH (70 мл) перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 5 ч. Реакционную

смесь охлаждали до 0°C и подкисляли 3 н. водным раствором HCl. Осадок отфильтровывали и сушили в вакууме, получая промежуточное соединение K7 (1 г, 43%) в виде бежевого твердого вещества.

Промежуточное соединение K8.

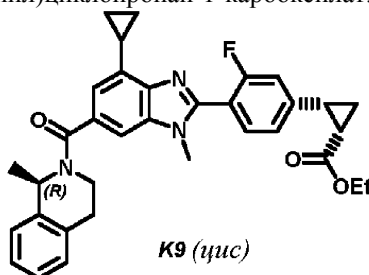
(1R)-2-[2-(4-Бром-2-фторфенил)-4-циклопропил-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-6-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин.



К раствору промежуточного соединения K7 (0,61 г, 1,43 ммоль) и (R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина [84010-66-2] (252 мг, 1,71 ммоль) в DMF (18 мл) добавляли DIPEA (0,74 мл, 4,28 ммоль) и HATU (0,71 г, 1,86 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь медленно выливали в воду и экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали H₂O и соляным раствором, сушили над MgSO₄, отфильтровывали и упаривали досуха. Неочищенную смесь очищали флэш-хроматографией на силикагеле (Puriflash Interchim® 40 г, 30 мкм, градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 100:0 до 60:40), получая промежуточное соединение K8 (416 мг, 56%) в виде бежевого твердого вещества.

Промежуточное соединение K9.

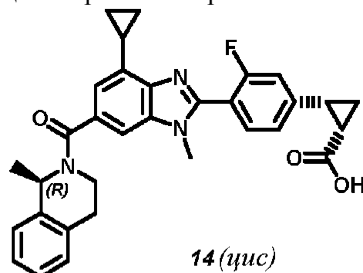
Этил-цис-2-(4-{4-циклопропил-1-метил-6-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}-3-фторфенил)циклопропан-1-карбоксилат.



Смесь промежуточного соединения K8 (0,25 г, 482 мкмоль), (Т-4)-борат(1-) [rel-(1R,2R)-2-(этоксикарбонил)циклопропил]трифтор-, калия (1:1) (1612792-88-7) (цис:транс 86:14) (256 мг, 1,21 ммоль) и карбоната цезия (0,47 г, 1,45 ммоль) в толуоле (5,2 мл) и воде (0,53 мл) продували азотом в течение 10 мин. Вносили catasxium® А (41,5 мг, 116 мкмоль) и ацетат палладия (17,3 мг, 77,2 мкмоль). Реакционную смесь продували азотом в течение 5 мин и перемешивали при 100°C в течение 15 ч. Реакционную смесь разбавляли, используя H₂O и EtOAc. Смесь фильтровали через подушку из Celite® и промывали EtOAc. Слои разделяли, и органическую фазу промывали H₂O и соляным раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и упаривали досуха. Неочищенную смесь очищали флэш-хроматографией на силикагеле (Puriflash Interchim® 80 г, 30 мкм, градиент подвижной фазы: гептан/DCM, от 100:0 до 40:60), получая промежуточное соединение K9 (0,2 г, 75%) в виде бежевого твердого вещества.

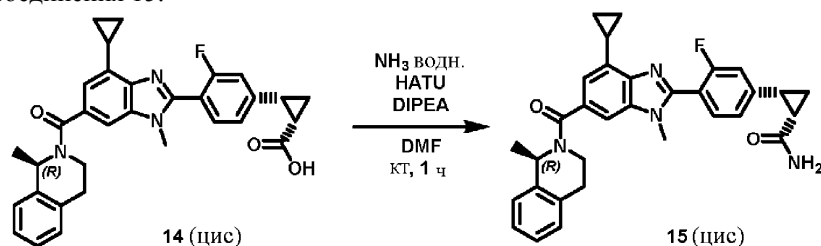
Соединение 14.

Цис-2-(4-{4-циклопропил-1-метил-6-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}-3-фторфенил)циклопропан-1-карбоновая кислота.



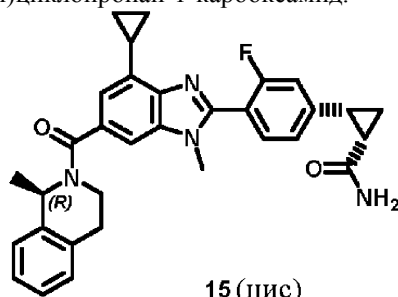
Смесь промежуточного соединения K9 (0,19 г, 0,34 ммоль) и моногидрат гидроксида лития (0,10 г, 2,41 ммоль) в THF (8,5 мл) и воде (2 мл) перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 15 ч. Добавляли водный раствор лимонной кислоты (463 мг в 5 мл H₂O). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и упаривали досуха, получая соединение 14 (0,18 г, колич.) в виде бежевого твердого вещества.

8.3 Синтез соединения 15.



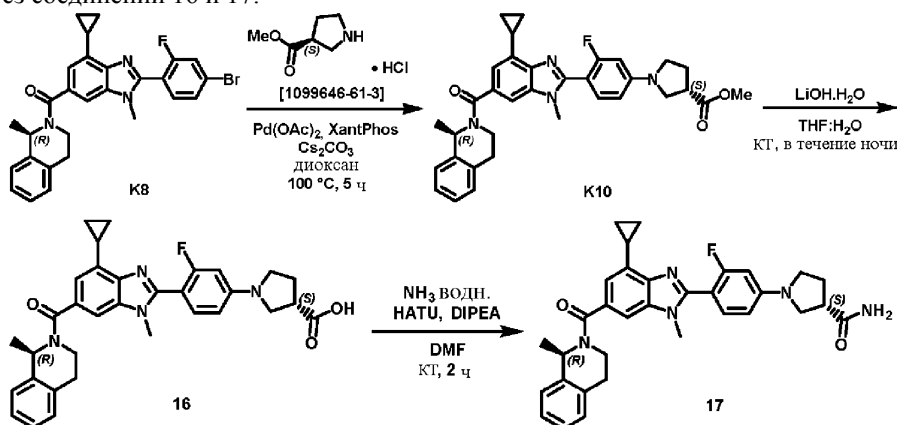
Соединение 15.

Цис-2-(4-{4-циклопропил-1-метил-6-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}-3-фторфенил)циклопропан-1-карбоксамид.



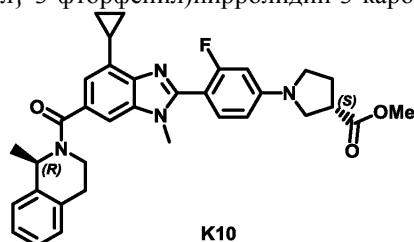
Смесь соединения 14 (0,14 г, 0,27 ммоль), HATU (122 мг, 0,32 ммоль) и DIPEA (0,18 мл, 1,07 ммоль) в DMF (5,5 мл) перемешивали при КТ в течение 15 минут. Добавляли аммиак (30% в H₂O, 0,11 мл, 1,60 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли, используя EtOAc и H₂O. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой и соляным раствором, сушили над MgSO₄, отфильтровывали и выпаривали досуха. Неочищенную смесь очищали флэш-хроматографией на силикагеле (Puriflash Interchim® 25 г, 30 мкм, градиент подвижной фазы: DCM/MeOH от 100:0 до 97:3). Вторую очистку выполняли с помощью ахиральной SFC (неподвижная фаза: AMINO 5 мкм 150*30 мм, Подвижная фаза: 75% CO₂, 25% MeOH). Остаток (78 мг) растворяли в Et₂O. Твердое вещество отфильтровывали и сушили в вакууме, получая соединение 15 (65 мг, 47%) в виде белого твердого вещества.

8.4 Синтез соединений 16 и 17.



Промежуточное соединение K10.

Метил-(3S)-1-(4-{4-циклопропил-1-метил-6-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}-3-фторфенил)пирролидин-3-карбоксилат.

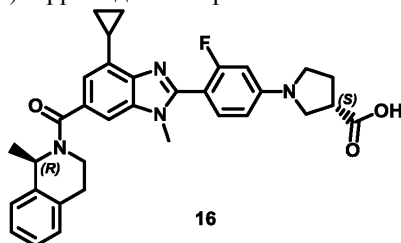


Смесь промежуточного соединения K8 (0,41 г, 0,79 ммоль), (S)-метил-пирролидин-3-карбоксилата гидрохлорида [1099646-61-3] (144 мг, 0,87 ммоль), карбоната цезия (1,03 г, 3,16 ммоль) и XantPhos (45,8 мг, 79,1 мкмоль) в 1,4-диоксане (7 мл) продували азотом. Вносили ацетат палладия (17,8 мг, 79,1 мкмоль). Реакционную смесь снова продували азотом и перемешивали при 100°C в течение 5 ч. Реакционную

смесь разбавляли, используя EtOAc и H₂O. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель упаривали в вакууме. Неочищенную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (Puriflash Interchim® 40 г, 30 мкм, градиент подвижной фазы: DCM/MeOH от 100:0 до 97:3), получая промежуточное соединение K10 (334 мг, 74%) в виде белого твердого вещества.

Соединение 16.

(3S)-1-(4-{4-Циклопропил-1-метил-6-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}-3-фторфенил)пирролидин-3-карбоновая кислота.

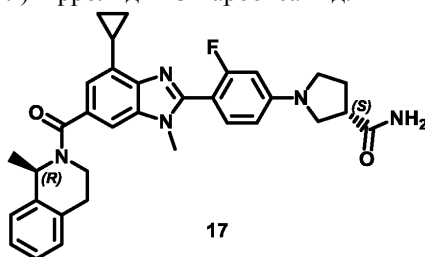


16

Смесь промежуточного соединения K10 (0,33 г, 582 мкмоль) и гидроксида лития моногидрата (147 мг, 3,49 мммоль) в THF (15 мл) и H₂O (3 мл) перемешивали при КТ в течение ночи. Добавляли водный раствор лимонной кислоты (671 мг в 12 мл H₂O). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали соляным раствором, высушивали над MgSO₄, отфильтровывали и выпаривали досуха. Остаток (0,31 г) растворяли в Et₂O. Твердое вещество отфильтровывали и сушили в вакууме, получая соединение 16 (0,24 г, 74%) в виде твердого вещества бежевого цвета.

Соединение 17.

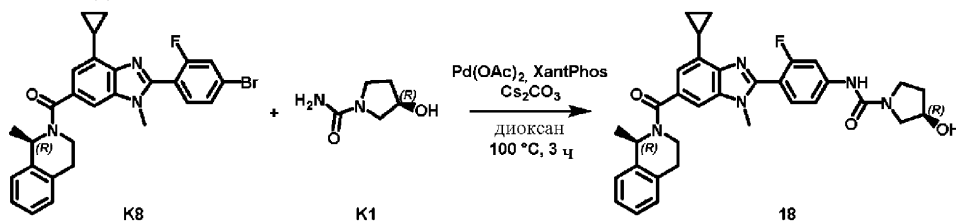
(3S)-1-(4-{4-Циклопропил-1-метил-6-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}-3-фторфенил)пирролидин-3-карбоксамид.



17

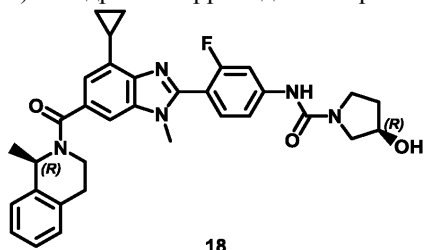
Смесь соединения 16 (0,10 г, 0,18 мммоль), NATU (103 мг, 0,27 мммоль) и DIPEA (94 мкл, 0,54 мммоль) в DMF (4 мл) перемешивали при КТ в течение 15 минут. Добавляли аммиак (30% в H₂O, 73 мкл, 1,09 мммоль) и реакцию перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли, используя EtOAc и H₂O. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали с помощью H₂O (3 раза) и соляным раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и упаривали досуха, получая соединение 17 (75 мг, 75%) в виде белого твердого вещества.

8.5 Синтез соединения 18.



Соединение 18.

(3R)-N-(4-{4-Циклопропил-1-метил-6-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}-3-фторфенил)-3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксамид.

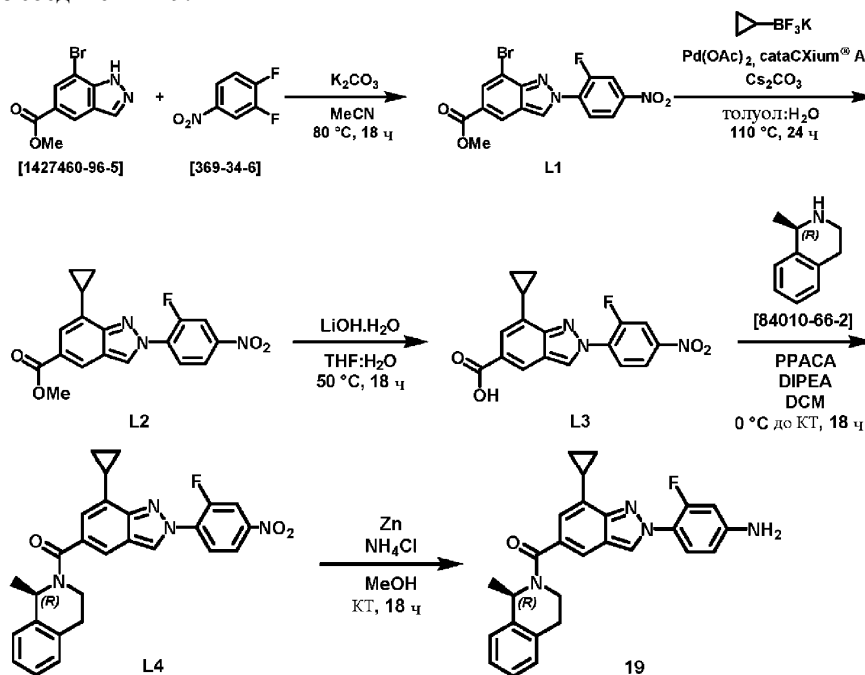


18

Смесь промежуточного соединения K8 (0,20 г, 0,39 ммоль), промежуточного соединения K1 (75,3 мг, 0,58 ммоль), карбоната цезия (0,63 г, 1,93 ммоль) и XantPhos (22,3 мг, 38,6 мкмоль) в 1,4-диоксане (8 мл) продували в атмосфере азота. Добавляли ацетат палладия (8,66 мг, 38,6 мкмоль) и реакционную смесь снова продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли, используя EtOAc и H₂O. Слои разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали, используя H₂O, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали досуха. Неочищенную смесь очищали флэш-хроматографией на силикагеле (Puriflash Interchim® 25 г, 30 мкм, градиент подвижной фазы: DCM/MeOH от 100:0 до 96:4). Остаток растворяли в Et₂O. Твердое вещество отфильтровывали и сушили в вакууме, получая соединение 18 (0,12 г, 55%) в виде твердого вещества бежевого цвета.

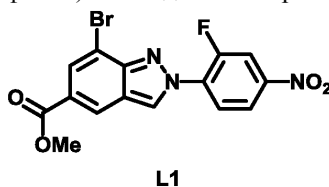
9. Синтез индазолов.

9.1 Синтез соединения 19.



Промежуточное соединение L1.

Метил 7-бром-2-(2-фтор-4-нитрофенил)-2H-индазол-5-карбоксилат.

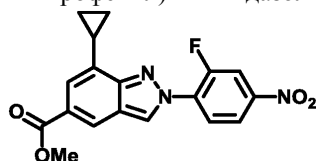


L1

Смесь метил-7-бром-1H-индазол-5-карбоксилата [1427460-96-5] (50,0 мг, 196 мкмоль), 3,4-дифторнитробензола [369-34-6] (23,9 мкл, 216 мкмоль) и карбоната калия (81,3 мг, 0,59 ммоль) в MeCN (1,5 мл) перемешивали при 80°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли, используя H₂O и EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая промежуточное соединение L1 (50 мг, 65%).

Промежуточное соединение L2.

Метил-7-циклопропил-2-(2-фтор-4-нитрофенил)-2H-индазол-5-карбоксилат.



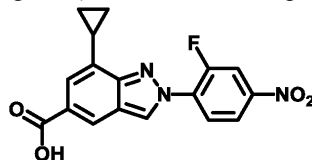
L2

К дегазированной смеси промежуточного соединения L1 (1,27, 3,22 ммоль), циклопропилтрифторбората калия [1065010-87-8] (1,19, 8,04 ммоль) и карбоната цезия (3,14 г, 9,65 ммоль) в H₂O (2,4 мл) и толуоле (12 мл) добавляли cataCXium® A (231 мг, 643 мкмоль) и ацетат палладия (72,2 мг, 0,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 24 ч. Смесь разбавляли, используя H₂O и EtOAc.

Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO_4 , отфильтровывали и растворитель выпаривали в вакууме. Неочищенную смесь очищали препаративной ЖХ (SiOH с зернами нерегулярной формы, 15-40 мкм, 80 г GraceResolv™, сухая загрузка (Celite®), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 95:5 до 70:30), получая промежуточное соединение L2 (400 мг, 35%) в виде желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение L3.

7-Циклопропил-2-(2-фтор-4-нитрофенил)-2H-индазол-5-карбоновая кислота.

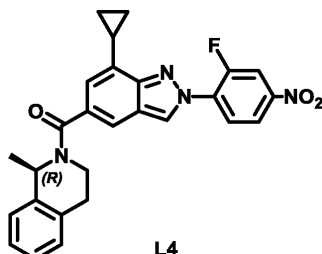


L3

Гидроксид лития моногидрат (267 мг, 6,35 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения L2 (410 мг, 1,15 ммоль) в THF (34 мл) и H_2O (8,4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 18 ч. Добавляли 10%-ный водный раствор KHSO_4 до pH 6 и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали с помощью H_2O , сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме, получая промежуточное соединение L3 (315 мг, 78%).

Промежуточное соединение L4.

(1R)-2-[7-Циклопропил-2-(2-фтор-4-нитрофенил)-2H-индазол-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин.

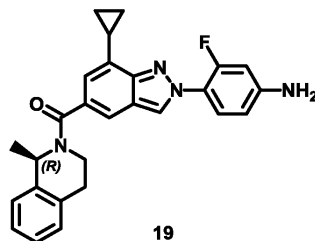


L4

Смесь промежуточного соединения L3 (277 мг, 0,79 ммоль), (R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина [84010-66-2] (135 мг, 917 мкмоль) и DIPEA (675 мкл, 3,92 ммоль) в DCM (2 мл) перемешивали при 0°C. Медленно добавляли PPACA (50 мас.% в EtOAc, 1,20 мл, 2,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин и при КТ в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью H_2O и EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали соляным раствором, сушили над MgSO_4 , отфильтровывали и выпаривали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами нерегулярной формы, 15-40 мкм, 24 г GraceResolv™, градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 90:10 до 50:50). Остаток растворяли в MeCN и упаривали в вакууме, получая промежуточное соединение L4 (291 мг, 78%).

Соединение 19.

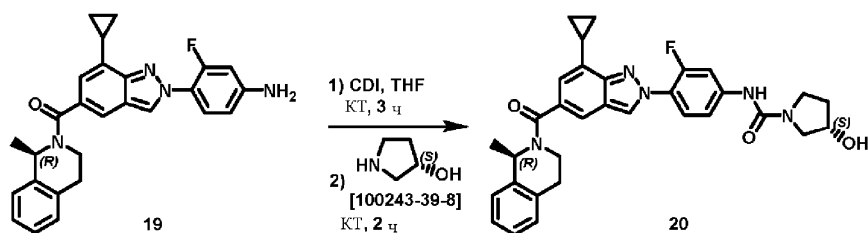
4-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]-2H-индазол-2-ил}-3-фторанилин.



19

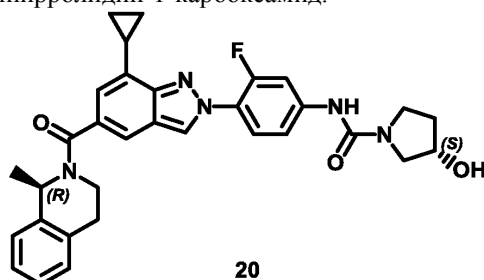
К раствору промежуточного соединения L4 (440 мг, 935 мкмоль) в MeOH (9,4 мл) добавляли хлорид аммония (350 мг, 6,55 ммоль) и цинковую пыль (917 мг, 14,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через подушку из Celite®. Фильтрат концентрировали в вакууме и разбавляли, используя DCM и H_2O . Слои разделяли и органическую фазу сушили над MgSO_4 , фильтровали и упаривали в вакууме, получая соединение 19 (362 мг, 88%).

9.2 Синтез соединения 20.



Соединение 20.

(3S)-N-(4-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]-2Н-индазол-2-ил}-3-фторфенил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамид.

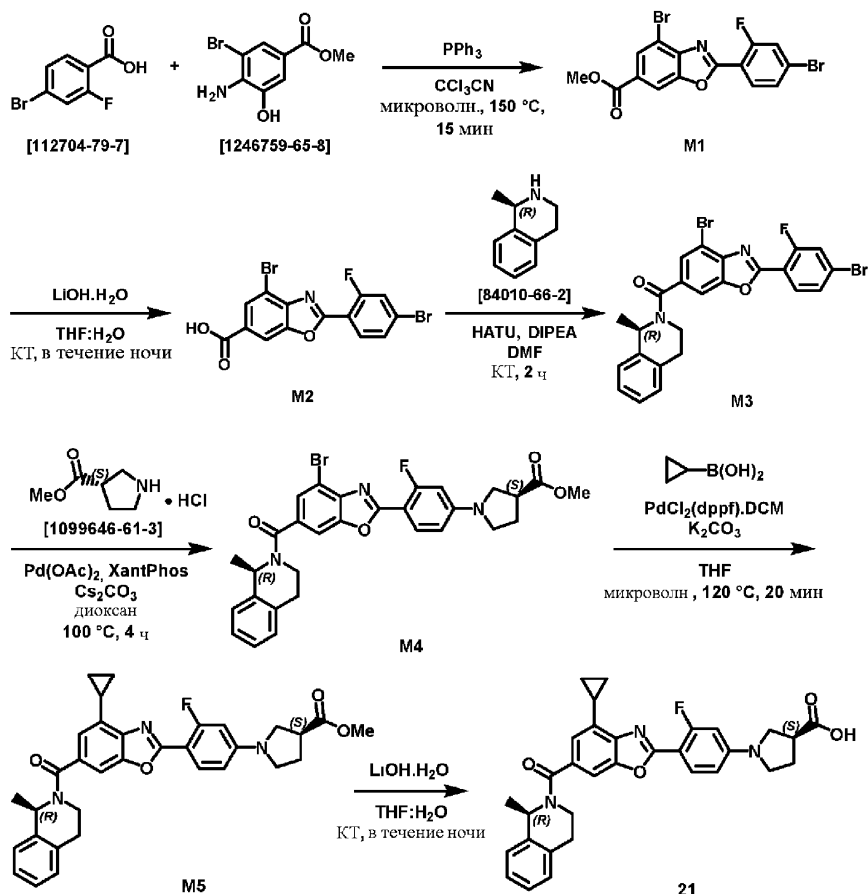


20

К раствору соединения 19 (100 мг, 227 мкмоль) в THF (850 мкл) добавляли CDI (73,6 мг, 454 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. (S)-3-гидроксипирролидин [100243-39-8] (23,7 мг, 272 мкмоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение еще 2 ч. Реакционную смесь разбавляли, используя EtOAc. Органическую фазу промывали водным раствором NH_4Cl , сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенную смесь объединяли с другой партией (20,0 мг, 45,4 мкмоль) и очищали с помощью препаративной ЖХ (C18 с зернами сферической формы 25 мкм, 40 г YMC-ODS-25, сухая загрузка (Celite®), градиент подвижной фазы 0,2%-ный водн $\text{NH}_4\text{HCO}_3/\text{MeCN}$ от 75 25 до 35 65) Остаток (50 мг) растирали в MTBE Твердое вещество отфильтровывали и сушили в высоком вакууме при 50°C в течение ночи, получая соединение 20 (40 мг, 32%) в виде белого твердого вещества.

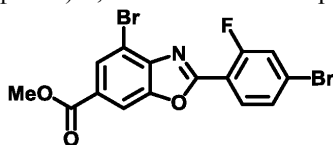
Синтез бензоксазолов.

9.3 Синтез соединения 21.



Промежуточное соединение M1.

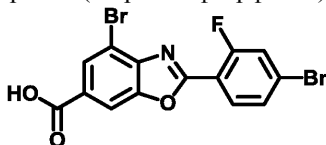
Метил-4-бром-2-(4-бром-2-фторфенил)-1,3-бензоксазол-6-карбоксилат.



M1

К смеси метил-4-амино-3-бром-5-гидроксibenзоата [1246759-65-8] (1,30 г, 5,28 ммоль), 4-бром-2-фторбензойной кислоты [112704-79-7] (1,74 г, 7,93 ммоль) и трифенилфосфина (4,16 г, 15,9 ммоль) в MeCN (14 мл) при 0°C по каплям добавляли трихлорацетонитрил (1,06 мл, 10,6 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 150°C с использованием одномодового микроволнового устройства (Anton Paar Monowave 300) с выходной мощностью от 0 до 850 Вт в течение 15 мин. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане. Осадок отфильтровывали и сушили в вакууме, получая промежуточное соединение M1 (1,68 г, 74%) в виде бежевого твердого вещества.

Промежуточное соединение M2 4-бром-2-(4-бром-2-фторфенил)-1,3-бензоксазол-6-карбоновая кислота.

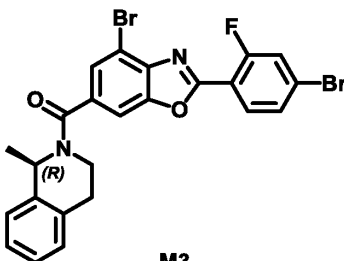


M2

Смесь промежуточного соединения M1 (1,00 г, 2,33 ммоль) и моногидрат гидроксида лития (0,44 г, 10,5 ммоль) в THF (23 мл) и H₂O (6 мл) перемешивали при КТ в течение ночи. Добавляли водный раствор лимонной кислоты (2,0 г в 20 мл H₂O). Осадок отфильтровывали, промывали H₂O и Et₂O и сушили в вакууме, получая промежуточное соединение M2 (0,75 г, используют в том виде, в котором получено, на следующей стадии) в виде твердого вещества желтого цвета.

Промежуточное соединение M3.

(1R)-2-[4-Бром-2-(4-бром-2-фторфенил)-1,3-бензоксазол-6-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин.

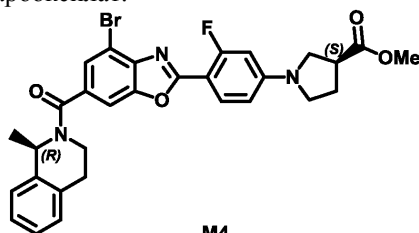


M3

К смеси промежуточного соединения M2 (0,75 г, 1,82 ммоль), (1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина [84010-66-2] (321 мг, 2,18 ммоль) и DIPEA (1,27 мл, 7,27 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли NATU (829 мг, 2,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Смесь медленно выливали в воду и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали соляным раствором, высушивали над MgSO₄, отфильтровывали и выпаривали досуха. Неочищенную смесь очищали флэш-хроматографией на силикагеле (Puriflash Interchim® 40 г, 30 мкм, градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 100:0 до 70:30), получая промежуточное соединение M3 (0,49 г, 39% за 2 шага) в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение M4.

Метил (3S)-1-(4-{4-бром-6-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]-1,3-бензоксазол-2-ил}-3-фторфенил)пирролидин-3-карбоксилат.



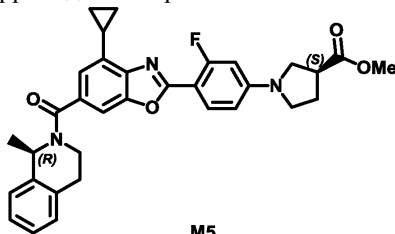
M4

Смесь промежуточного соединения M3 (0,49 г, 0,90 ммоль), (S)-метилпирролидин-3-карбоксилата гидрохлорида [1099646-61-3] (149 мг, 0,90 ммоль), карбоната цезия (0,88 г, 2,70 ммоль) и XantPhos (52,1 мг, 0,09 ммоль) в 1,4-диоксане (11,5 мл) продували азотом. Добавляли ацетат палладия (20,2 мг,

0,09 ммоль). Реакционную смесь снова продували азотом и перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли, используя EtOAc и H₂O. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄, отфильтровывали и растворитель выпаривали в вакууме. Неочищенную смесь очищали флэш-хроматографией на силикагеле (Puriflash Interchim® 40 г, 30 мкм, градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 100:0 до 60:40), получая промежуточное соединение M4 (0,26 г, 79%) в виде бежевого твердого вещества.

Промежуточное соединение M5.

Метил (3S)-1-(4-{4-циклопропил-6-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]-1,3-бензоксазол-2-ил}-3-фторфенил)пирролидин-3-карбоксилат.

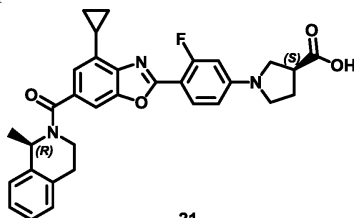


M5

Смесь промежуточного соединения M4 (0,52 г, 0,88 ммоль), циклопропилбороновой кислоты [411235-57-9] (113 мг, 1,32 ммоль) и карбоната калия (607 мг, 4,39 ммоль) в THF (10 мл) продували азотом в течение 5 мин. Вносили PdCl₂(dppf).DCM (71,7 мг, 87,8 мкмоль) и смесь снова продували азотом в течение 2 мин. Реакционную смесь нагревали при 120°C с использованием одномодового микроволнового устройства (Anton Paar Monowave 300) с выходной мощностью от 0 до 850 Вт в течение 20 мин. Реакционную смесь разбавляли, используя H₂O и EtOAc. Смесь фильтровали через подушку из Celite® и промывали, используя EtOAc. Слои разделяли и органическую фазу промывали H₂O, соляным раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и упаривали досуха. Неочищенную смесь очищали флэш-хроматографией на силикагеле (Puriflash Interchim® 25 г, 30 мкм, градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 100:0 до 60:40), получая промежуточное соединение M5 (0,44 г, 91%) в виде бежевого твердого вещества.

Соединение 21.

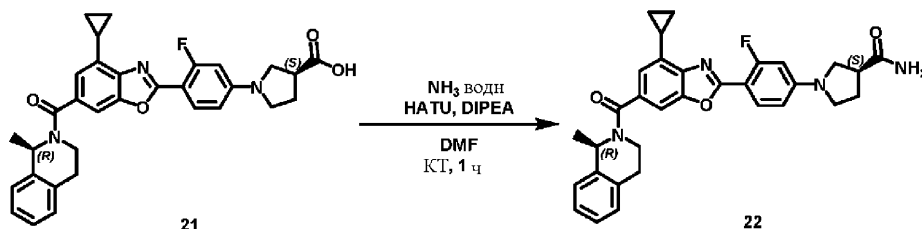
(3S)-1-(4-{4-Циклопропил-6-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]-1,3-бензоксазол-2-ил}-3-фторфенил)пирролидин-3-карбоновая кислота.



21

Смесь промежуточного соединения M5 (0,43 г, 0,78 ммоль) и гидроксида лития моногидрата (147 мг, 3,50 ммоль) в THF (7 мл) и H₂O (2 мл) перемешивали при КТ в течение ночи. Добавляли водный раствор лимонной кислоты (0,67 г в 5 мл H₂O). Осадок отфильтровывали, промывали, используя H₂O, и сушили под вакуумом. Остаток (0,39 г) растворяли в Et₂O. Твердое вещество отфильтровывали и сушили в вакууме, получая соединение 21 (0,37 г, 88%) в виде твердого вещества бежевого цвета.

9.4 Синтез соединения 22.

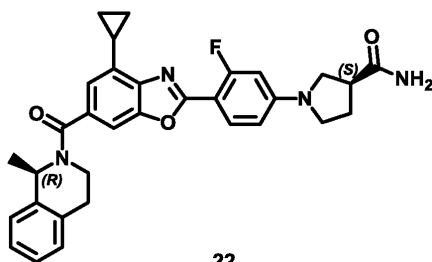


21

22

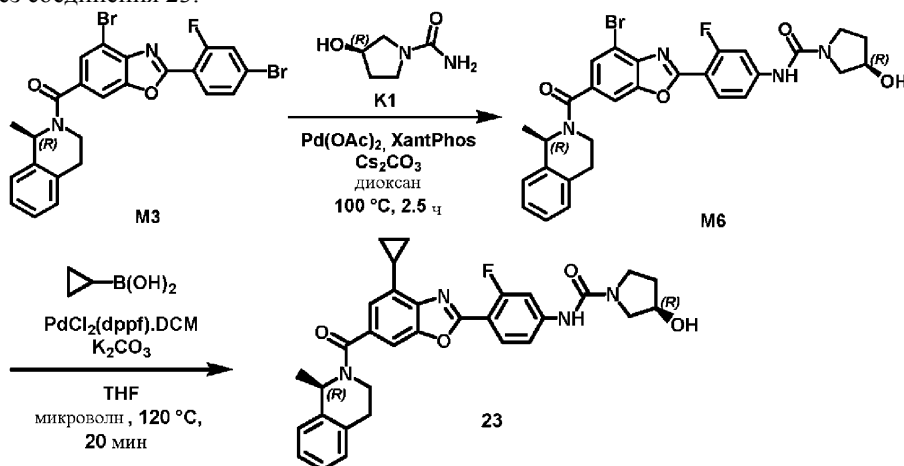
Соединение 22.

(3S)-1-(4-{4-Циклопропил-6-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]-1,3-бензоксазол-2-ил}-3-фторфенил)пирролидин-3-карбоксамид.

**22**

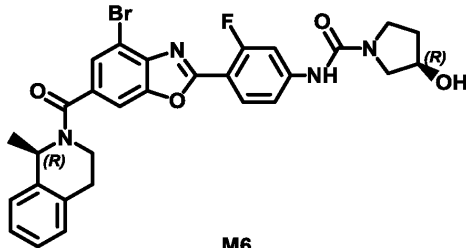
Смесь соединения 21 (0,25 г, 0,46 ммоль), НАТУ (247 мг, 0,65 ммоль) и DIPEA (0,32 мл, 1,85 ммоль) в DMF (10 мл) перемешивали при КТ в течение 15 минут. Аммиак (30% в H₂O, 0,19 мл, 2,78 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли, используя EtOAc и H₂O. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали H₂O и соляным раствором, сушили над MgSO₄, отфильтровывали и упаривали досуха. Неочищенную смесь очищали флэш-хроматографией на силикагеле (Puriflash Interchim® 25 г, 30 мкм, градиент подвижной фазы: DCM/MeOH от 100:0 до 98:2), получая соединение 22 (140 мг, 56%) в виде бежевого твердого вещества.

9.5 Синтез соединения 23.



Промежуточное соединение М6.

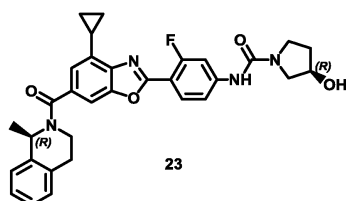
(R)-N-(4-(4-Бром-6-((R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)бензо[d]оксазол-2-ил)-3-фторфенил)-3-гидрокси-1-карбоксамид.

**M6**

Смесь промежуточного соединения М3 (0,30 г, 0,55 ммоль), промежуточного соединения К1 (72 мг, 0,55 ммоль), карбоната цезия (720 мг, 2,2 ммоль) и XantPhos (32 мг, 0,055 ммоль) в 1,4-диоксане (9 мл) продували азотом. Добавляли ацетат палладия (12 мг, 0,055 ммоль). Реакционную смесь снова продували азотом и перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли, используя EtOAc и H₂O. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄, отфильтровывали и растворитель выпаривали в вакууме. Неочищенную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (Puriflash Interchim® 40 г, 30 мкм, градиент подвижной фазы: DCM/MeOH от 100:0 до 97:3), получая промежуточное соединение М6 (0,10 г, 30%) в виде желтого твердого вещества.

Соединение 23.

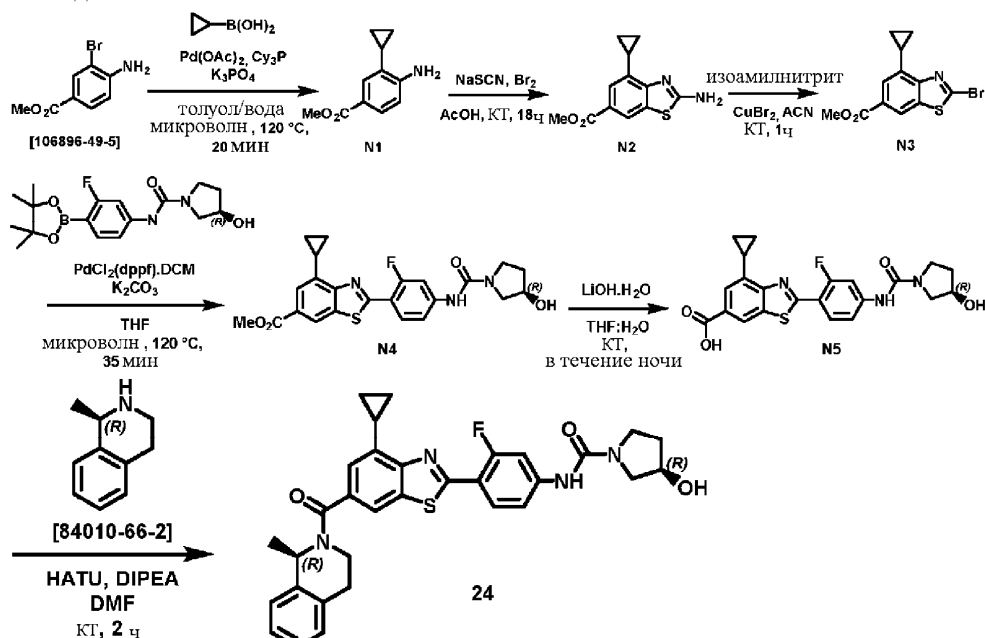
(R)-N-(4-(4-Циклопропил-6-((R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)бензо[d]оксазол-2-ил)-3-фторфенил)-3-гидрокси-1-карбоксамид.



Смесь промежуточного соединения М6 (85 мг, 0,14 ммоль), циклопропилбороновой кислоты [411235-57-9] (18 мг, 0,22 ммоль) и карбоната калия (99 мг, 0,72 ммоль) в THF (1,8 мл) продували азотом в течение 5 мин. Вносили $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{DCM}$ (12 мг, 14 мкмоль) и смесь снова продували азотом в течение 2 мин. Реакционную смесь нагревали при 120°C с использованием одномодового микроволнового устройства (Anton Paar Monowave 300) с выходной мощностью от 0 до 850 Вт в течение 20 мин. Реакционную смесь разбавляли, используя H_2O и EtOAc . Смесь фильтровали через подушку из Celite® и промывали, используя EtOAc . Слои разделяли и органическую фазу промывали H_2O , соляным раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и упаривали досуха. Неочищенную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (Puriflash Interchim® 12 г, 30 мкм, градиент подвижной фазы: DCM/MeOH от 100:0 до 98:2), получая после выпаривания чистой фракции остаток, который растирали в Et_2O , и после фильтрации получали соединение 23 (52 мг, 65%) в виде бежевого твердого вещества.

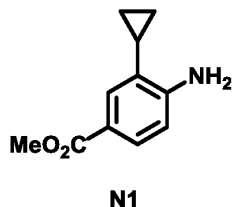
10. Синтез бензотиазолов 10.1.

Синтез соединения 24.



Промежуточное соединение N1.

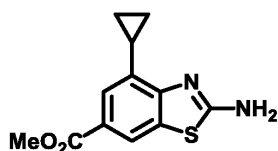
Метил-4-амино-3-циклопропилбензоат.



К раствору метилового эфира 4-амино-3-бромбензойной кислоты (1,0 г, 4,4 ммоль) в толуоле (15 мл) добавляли циклопропилбороновую кислоту (0,56 г, 6,5 ммоль), K_3PO_4 (2,8 г, 13 ммоль), трициклогексилфосфин (0,12 г, 0,44 ммоль) и H_2O (2 мл). Реакционную смесь снова продували в течение 2 мин и нагревали при 120°C в течение 45 мин, используя одномодовый микроволновой реактор (Anton Paar Monowave 300) с выходной мощностью от 0 до 850 Вт. Реакционную смесь отфильтровывали через подушку из Celite® и промывали, используя EtOAc и H_2O . Полученный фильтрат экстрагировали, используя EtOAc , и органический слой промывали соляным раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и упаривали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами регулярной формы 30 мкм, 40 г Interchim®, градиент подвижной фазы: гептан / EtOAc от 100:0 до 70:30). Чистые фракции объединяли и упаривали в вакууме, получая промежуточное соединение N1 в виде желтого масла (0,77 г, 93%).

Промежуточное соединение N2.

Метил-2-амино-4-циклопропилбензо[d]тиазол-6-карбоксилат.

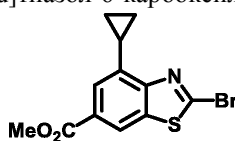


N2

К смеси тиоцианата натрия (1,3 г, 16 ммоль) в HOAc (15 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор промежуточного соединения N1 (0,77 г, 4,0 ммоль) в HOAc (15 мл), а затем по каплям добавляли бром (0,25 мл, 4,83 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Добавляли воду (50 мл) и перемешивали при КТ в течение 2 ч. Желтый осадок отфильтровывали. Полученное твердое вещество растворяли в DCM/MeOH (9/1) и подщелачивали с помощью водн. NH₃ до pH 8. Полученную смесь фильтровали через тонкую подушку из Celite®. Органический слой упаривали досуха, остаток растворяли в MeOH и перемешивали в течение ночи при КТ. Твердое вещество отфильтровывали, промывали, используя MeOH, и сушили в вакууме, получая промежуточное соединение N2 (0,55 г, 55%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Промежуточное соединение N3.

Метил-2-бром-4-циклопропилбензо[d]тиазол-6-карбоксилат.

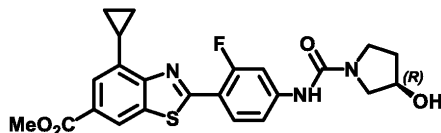


N3

К раствору изоамилнитрита (0,43 мл, 3,06 ммоль) и CuBr₂ (0,55 г, 2,45 ммоль) в ACN (8 мл) под N₂ и при охлаждении на ледяной бане по каплям добавляли раствор промежуточного соединения N2 (0,55 г, 2,04 ммоль) в ACN (2,1 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Добавляли H₂O и HCl (1 н.). Смесь дважды экстрагировали, используя DCM. Органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и упаривали досуха. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (Puriflash Interchim® 40 г, 30 мкм, сухая загрузка (Celite®), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 100/0 до 80/20). Чистые фракции собирали и упаривали досуха, получая промежуточное соединение N3 (0,41 г, 64%) в виде белого порошка.

Промежуточное соединение N4.

Метил-(R)-4-циклопропил-2-(2-фтор-4-(3-гидроксипирролидин-1-карбоксамидо)фенил)бензо[d]тиазол-6-карбоксилат.

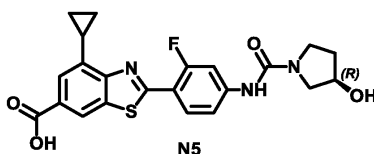


N4

Раствор промежуточного соединения N3 (0,30 г, 0,96 ммоль), (R)-N-(3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамид (1,0 г, 1,15 ммоль) и 2М водн. K₂CO₃ (1,44 мл, 2,88 ммоль) в THF (9,6 мл) продували N₂ в течение 5 мин, затем к этому раствору добавляли PdCl₂dppf•DCM (79 мг, 0,10 ммоль). Реакционную смесь снова продували в течение 2 мин, затем нагревали при 120°C с использованием одномодового микроволнового устройства (Anton Paar Monowave 300) с выходной мощностью от 0 до 850 Вт в течение 35 минут. Добавляли H₂O и EtOAc и разделяли. Водный слой экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические слои промывали H₂O, соляным раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и упаривали досуха. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (Puriflash Interchim® 25 г, 30 мкм, сухая загрузка (Celite®), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 80/20 до 0/100). Чистые фракции собирали и упаривали досуха, получая промежуточное соединение N4 (0,17 г, 34%) в виде бежевого твердого вещества.

Промежуточное соединение N5.

(R)-4-Циклопропил-2-(2-фтор-4-(3-гидроксипирролидин-1-карбоксамидо)фенил)бензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота.



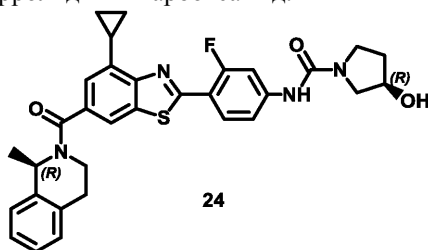
N5

Смесь промежуточного соединения N4 (0,17 г, 0,29 ммоль) и LiOH•H₂O (86 мг, 2,04 ммоль) в THF (7 мл) и воде (1,5 мл) перемешивали и кипятили с обратным холодильником в течение 5 ч. Добавляли водный раствор лимонной кислоты (390 мг в 10 мл H₂O). Смесь экстрагировали, используя EtOAc, про-

мывали соляным раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и упаривали досуха, получая промежуточное соединение N5 (0,14 г, колич.) в виде желтого твердого вещества.

Соединение 24.

(R)-N-(4-(4-Циклопропил-6-((R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)бензо[d]тиазол-2-ил)-3-фторфенил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамид.

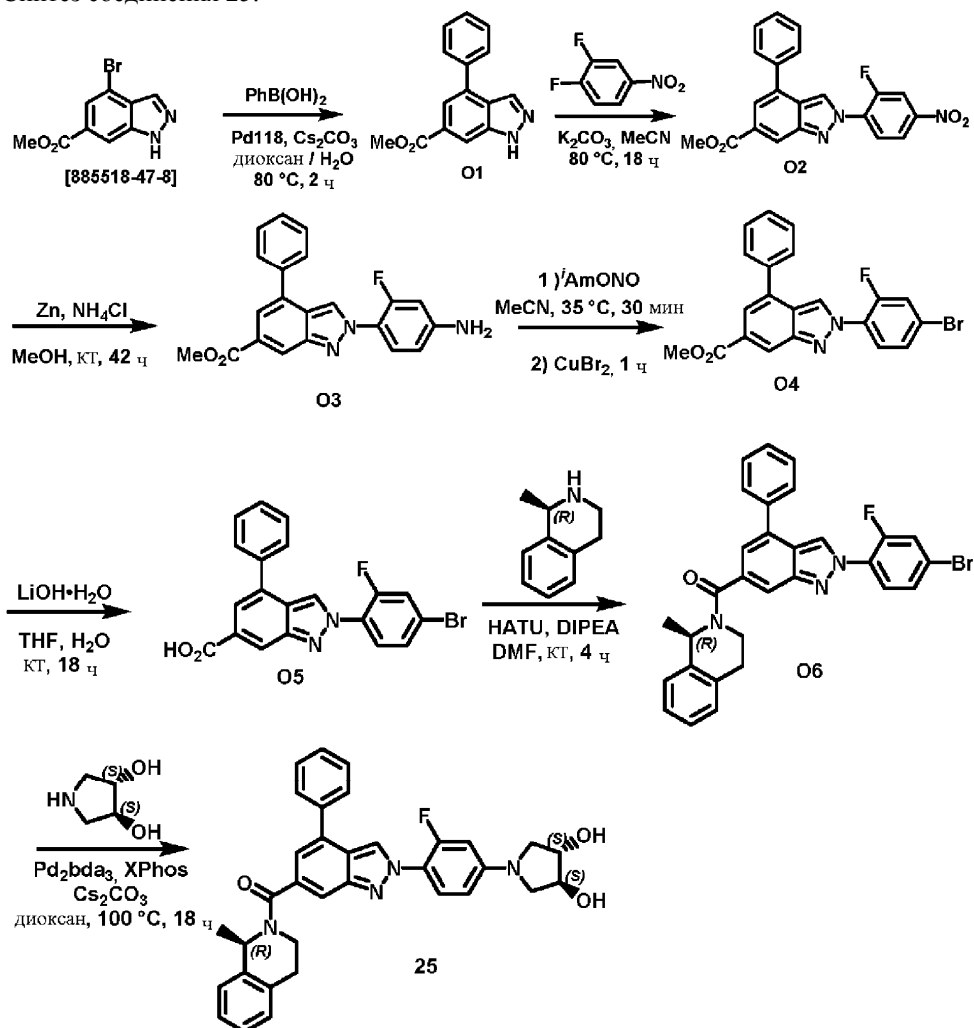


24

К смеси промежуточного соединения N5 (0,14 г, 0,30 ммоль), (1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина [84010-66-2] (56 мг, 0,38 ммоль) и DIPEA (0,16 мл, 0,89 ммоль) в DMF (3,7 мл) добавляли HATU (0,12 г, 0,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Смесь медленно выливали в воду и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали соляным раствором, высушивали над MgSO_4 , отфильтровывали и выпаривали досуха. Неочищенную смесь очищали флэш-хроматографией на силикагеле (Puriflash Interchim® 25 г, 30 мкм, градиент подвижной фазы: DCM/MeOH от 100:0 до 98:2), получая после растирания в Et_2O и фильтрации соединение 24 (90 мг, 53%) в виде бежевого твердого вещества.

11. Синтез индазола.

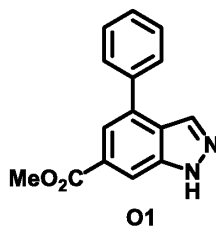
11.1 Синтез соединения 25.



25

Промежуточное соединение O1.

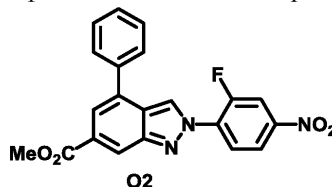
Метил-4-фенил-1H-индазол-6-карбоксилат.



Смесь метил-4-бром-1H-индазол-6-карбоксилата (1 г, 3,92 ммоль), фенилбороновой кислоты (1,2 г, 5,88 ммоль) и Cs_2CO_3 (3,8 г, 11,8 ммоль) в H_2O (5 мл) и диоксане (15 мл) продували N_2 , затем добавляли Pd118 (256 мг, 0,392 ммоль) и смесь опять продували N_2 . Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до КТ, затем добавляли EtOAc и воду. Органический слой промывали соляным раствором (один раз), сушили над MgSO_4 , фильтровали, упаривали и очищали препаративной ЖХ (SiOH с зернами нерегулярной формы, 15-40 мкм, 120 г GraceResolv®, градиент подвижной фазы: DCM/MeOH от 100/0 до 95/5). Фракции, содержащие продукт, упаривали, получая промежуточное соединение O1 (830 мг, 84%).

Промежуточное соединение O2.

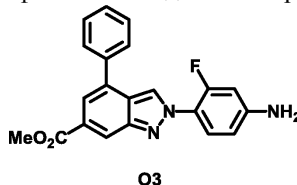
Метил 2-(2-фтор-4-нитрофенил)-4-фенил-2H-индазол-6-карбоксилат.



Промежуточное соединение O1 (630 мг, 2,50 ммоль), 3,4-дифторнитробензол (304 мкл, 2,75 ммоль), K_2CO_3 (1,04 г, 7,49 ммоль) в MeCN (19 мл) перемешивали при 80°C в течение 18 ч. Смесь охлаждали до КТ, затем к реакционной смеси добавляли воду и EtOAc. Слои разделяли. Водный слой дважды экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали, упаривали и очищали препаративной ЖХ (SiOH с зернами нерегулярной формы 15-40 мкм, 12 г GraceResolv®, подвижная фаза: DCM 100%). Фракции, содержащие продукт, упаривали, получая промежуточное соединение O2 в виде желтой пены (150 мг, 15%).

Промежуточное соединение O3.

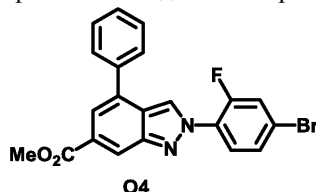
Метил-2-(4-амино-2-фторфенил)-4-фенил-2H-индазол-6-карбоксилат.



Смесь промежуточного соединения O2 (140 мг, 0,358 ммоль), MeOH (3,5 мл), цинковой пыли (351 мг, 5,37 ммоль) и NH_4Cl (134 мг, 2,50 ммоль) перемешивали при КТ в течение 18 ч. Добавляли цинковую пыль (351 мг, 5,37 ммоль) и NH_4Cl (134 мг, 2,50 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение 24 ч. Смесь фильтровали через подушку из Celite®, добавляли DCM и насыщенный водный раствор NaHCO_3 . Смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Слой отделяли. Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и упаривали, получая промежуточное соединение O3 в виде желтого твердого вещества (129 мг, колич.).

Промежуточное соединение O4.

Метил-2-(4-бром-2-фторфенил)-4-фенил-2H-индазол-6-карбоксилат.

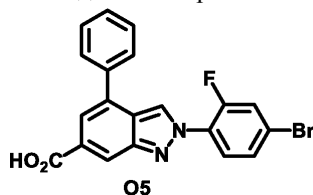


К раствору промежуточного соединения O3 (129 мг, 0,357 ммоль) в MeCN (2,2 мл) по каплям добавляли изоамилнитрит (72 мкл, 0,54 ммоль), затем нагревали при 35°C и перемешивали в течение 30 мин. Затем реакционной смеси давали остыть до КТ и продували азотом. CuBr_2 (100 мг, 0,446 ммоль) добавляли одной порцией. Реакционную смесь снова продували азотом, нагревали до 35°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, разбавляли EtOAc и водой. Органический слой

отделяли, промывали водой, затем соляным раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали, упаривали и очищали препаративной ЖХ (SiOH с зернами регулярной формы 40 мкм, 24 г Buchi®, градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 100:0 до 20:80). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали в вакууме, получая промежуточное соединение O4 в виде белого твердого вещества (26 мг, 17%).

Промежуточное соединение O5.

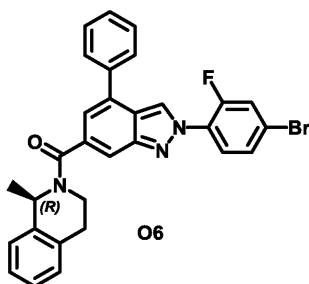
2-(4-Бром-2-фторфенил)-4-фенил-2Н-индазол-6-карбоновая кислота.



Смесь промежуточного соединения O4 (26 мг; 0,061 ммоль) и моногидрата гидроксида лития (5 мг; 0,12 ммоль) в THF (1,4 мл) и H_2O (0,1 мл) перемешивали при КТ в течение 18 ч. К смеси добавляли EtOAc и 10%-ный водн. KHSO_4 и экстрагировали. Водный слой экстрагировали, используя EtOAc. Органический слой объединяли, промывали соляным раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и упаривали, получая промежуточное соединение O5 в виде белого твердого вещества (26 мг, колич.).

Промежуточное соединение O6.

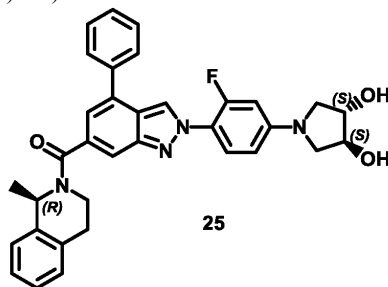
(R)-(2-(4-Бром-2-фторфенил)-4-фенил-2Н-индазол-6-ил)(1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанол.



Смесь промежуточного соединения O5 (26 мг, 0,0632 ммоль), (1R)-метил-(1,2,3,4)-тетрагидроизохинолина (10 мг, 0,0695 ммоль), HATU (36 мг, 0,0948 ммоль) и DIPEA (33 мкл, 0,190 ммоль) в DMF (0,5 мл) перемешивали при КТ в течение 4 ч. К реакционной смеси добавляли воду и EtOAc. Слои разделяли. Водный слой дважды экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали, упаривали и очищали препаративной ЖХ (SiOH с зернами нерегулярной формы 15-40 мкм, 12 г GraceResolv®, градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 75/25 до 0/100). Фракции, содержащие продукт, упаривали, получая промежуточное соединение O6 в виде белого твердого вещества (23 мг, 67%).

Соединение 25.

(2-(4-((3S,4S)-3,4-Дигидропириролидин-1-ил)-2-фторфенил)-4-фенил-2Н-индазол-6-ил)((R)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанол.



Смесь промежуточного соединения O6 (23 мг, 0,0426 ммоль), (3S,4S)-пириролидин-3,4-диола (5 мг, 0,051 ммоль) и Cs_2CO_3 (69 мг, 0,21 ммоль) загружали в запаивную пробирку и продували N_2 . Добавляли диоксан (0,5 мл) и смесь дегазировали с помощью N_2 , затем вносили XPhos (4 мг, 8,51 мкмоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2,0 мг, 2,1 мкмоль). Реакционную смесь продували N_2 , затем перемешивали и нагревали при 100°C в течение 18 ч. Смесь охлаждали до КТ, затем добавляли воду и EtOAc. Водный слой экстрагировали EtOAc, объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали, концентрировали в вакууме и очищали препаративной ЖХ (SiOH с зернами нерегулярной формы 15-40 мкм, 40 г Buchi®, градиент подвижной фазы: DCM/MeOH от 100:0 до 88:12). Фракции, содержащие продукт, выпаривали, затем очищали препаративной ЖХ (C18 с зернами сферической формы 25 мкм, 40 г YMC-ODS-25, градиент подвижной фазы: 0,2%-ный водн. $\text{NH}_4^+\text{HCO}_3^-/\text{MeCN}$ от 75:25 до 0:100). Фракции, содержащие продукт, сушили путем лиофилизации, получая соединение 25 в виде твердого вещества бледно-желтого

цвета (9 мг, 38%).

С. Идентификация соединения 1Н-ЯМР.

Спектры 1Н ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker Avance DRX 400 с использованием внутреннего дейтериевого затвора, оснащенного головкой зонда с обратным двойным резонансом (^1H , ^{13}C , SEI) с градиентами z и работающем на частоте 400 МГц для протонов и 100 МГц для углерода, и спектрометре Bruker Avance 500 МГц, оснащенной головкой зонда Bruker 5 мм BBFO с градиентами z и работающем на частоте 500 МГц для протонов и 125 МГц для углерода.

Спектры ЯМР регистрировали при температуре окружающей среды, если не указано иное. Данные приведены следующим образом: химический сдвиг указан в миллионных долях (ppm) относительно TMS ($\delta = 0$ ppm), который применяли в качестве внутреннего стандарта, интеграция, мультиплетность (s = синглет, d = дублет, t = триплет, q = квартет, quint = квинтуплет, sex = секступлет, m = мультиплет, b = широкий или их комбинация), константа(-ы) взаимодействия J указана(-ы) в герцах (Гц).

Соединение 1.

Преобладающий ротамер (65%) ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8,79 (s, 1H), 8,13 (t, J=8,5 Гц, 1H), 7,83 (br d, J=13,2 Гц, 1H), 7,52 - 7,62 (m, 2H), 7,03 - 7,34 (m, 4H), 5,56 - 5,64 (m, 1H), 4,93 - 5,02 (m, 1H), 4,32 (br s, 1H), 3,86 (br d, J=10,1 Гц, 1H), 3,31 - 3,55 (m, 5H), 2,81 - 3,22 (m, 3H), 2,74 (br d, J=16,1 Гц, 1H), 1,95 (br dd, J=8,4, 4,3 Гц, 1H), 1,84 (br s, 1H), 1,49 - 1,60 (m, 3H), 1,30 - 1,42 (m, 3H).

Второстепенный ротамер (35%) ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8,79 (s, 1H), 8,13 (t, J=8,5 Гц, 1H), 7,83 (br d, J=13,2 Гц, 1H), 7,52 - 7,62 (m, 2H), 7,03 - 7,34 (m, 4H), 4,93 - 5,02 (m, 2H), 4,58 (br dd, J=13,1, 4,6 Гц, 1H), 4,32 (br s, 1H), 3,31 - 3,55 (m, 5H), 2,81 - 3,22 (m, 4H), 1,95 (br dd, J=8,4, 4,3 Гц, 1H), 1,84 (br s, 1H), 1,49 - 1,60 (m, 3H), 1,30 - 1,42 (m, 3H).

Соединение 2.

Преобладающий ротамер (65%) ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 7,99 (t, J=8,7 Гц, 1H), 7,04 - 7,32 (m, 5H), 6,58 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,51 (br d, J=14,8 Гц, 1H), 5,59 (q, J=6,8 Гц, 1H), 5,22 (d, J=2,5 Гц, 2H), 4,09 (br s, 2H), 3,83 (br dd, J=13,4, 3,9 Гц, 1H), 3,58 (dd, J=10,7, 3,5 Гц, 2H), 3,37 - 3,51 (m, 1H), 3,22 - 3,27 (m, 2H), 2,80 - 3,07 (m, 1H), 2,64 - 2,77 (m, 1H), 2,37 - 2,47 (m, 1H), 1,48 - 1,58 (m, 3H), 1,19 - 1,31 (m, 4H).

Второстепенный ротамер (35%) ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 7,99 (t, J=8,7 Гц, 1H), 7,04 - 7,32 (m, 5H), 6,58 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,51 (br d, J=14,8 Гц, 1H), 5,22 (d, J=2,5 Гц, 2H), 4,97 (br d, J=6,6 Гц, 1H), 4,56 (br dd, J=12,8, 5,2 Гц, 1H), 4,09 (br s, 2H), 3,58 (dd, J=10,7, 3,5 Гц, 2H), 3,22 - 3,27 (m, 3H), 2,80 - 3,07 (m, 2H), 2,37 - 2,47 (m, 1H), 1,48 - 1,58 (m, 3H), 1,19 - 1,31 (m, 4H).

Соединение 3.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6 , 77°C) δ ppm 7,75 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,13 - 7,25 (m, 4H), 7,10 (s, 1H), 6,97 (d, J=3,2 Гц, 1H), 6,50 (dd, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 6,44 (dd, J=14,7, 2,0 Гц, 1H), 5,24 - 5,48 (m, 1H), 4,89 - 5,01 (m, 2H), 4,09 (br s, 2H), 3,99 (br s, 1H), 3,56 (dd, J=10,6, 3,9 Гц, 2H), 3,37 (br t, J=11,2 Гц, 1H), 3,18 (d, J=10,4 Гц, 2H), 2,91 - 3,01 (m, 3H), 2,75 (br d, J=16,7 Гц, 1H), 1,50 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,36 (t, J=7,6 Гц, 3H).

Соединение 4.

Преобладающий ротамер (65%) ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 7,87 - 7,98 (m, 1H) 7,68 - 7,80 (m, 1H) 6,99 - 7,37 (m, 5H) 6,41 - 6,57 (m, 2H) 5,59 (q, J=6,8 Гц, 1H) 5,21 (d, J=3,3 Гц, 2H) 4,07 (br s, 2H) 3,72 - 3,83 (m, 1H) 3,54 (dd, J=10,5, 3,5 Гц, 2H) 3,39 - 3,49 (m, 1H) 3,18 (d, J=10,8 Гц, 2H) 2,67 - 3,09 (m, 3H) 1,49 - 1,60 (m, 3H) 1,13 - 1,26 (m, 2H) 0,93 - 1,04 (m, 2H).

Второстепенный ротамер (35%) ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 7,87 - 7,98 (m, 1H) 7,68 - 7,80 (m, 1H) 6,99 - 7,37 (m, 5H) 6,41 - 6,57 (m, 2H) 5,21 (d, J=3,3 Гц, 2H) 4,84 - 5,00 (m, 1H) 4,51 - 4,62 (m, 1H) 4,07 (br s, 2H) 3,54 (dd, J=10,5, 3,5 Гц, 2H) 3,23 - 3,29 (m, 1H) 3,18 (d, J=10,8 Гц, 2H) 2,67 - 3,09 (m, 3H) 1,49 - 1,60 (m, 3H) 1,13 - 1,26 (m, 2H) 0,93 - 1,04 (m, 2H).

Соединение 5.

Преобладающий ротамер (65%) ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8,06 - 8,22 (m, 1H) 6,94 - 7,35 (m, 5H) 6,43 - 6,64 (m, 2H) 5,57 (q, J=6,8 Гц, 1H) 5,19 (d, J=3,1 Гц, 2H) 3,96 - 4,12 (m, 2H) 3,72 (br dd, J=13,4, 4,0 Гц, 1H) 3,47 - 3,60 (m, 2H) 3,35 - 3,45 (m, 1H) 3,18 (br d, J=11,2 Гц, 2H) 2,64 - 3,03 (m, 2H) 2,05 - 2,18 (m, 1H) 1,42 - 1,56 (m, 3H) 1,08 - 1,24 (m, 2H) 0,95 - 1,08 (m, 2H).

Второстепенный ротамер (35%) ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8,06 - 8,22 (m, 1H) 6,94 - 7,35 (m, 5H) 6,43 - 6,64 (m, 2H) 5,19 (d, J=3,1 Гц, 2H) 4,82 - 4,94 (m, 1H) 4,48 - 4,61 (m, 1H) 3,96 - 4,12 (m, 2H) 3,47 - 3,60 (m, 2H) 3,35 - 3,45 (m, 1H) 3,18 (br d, J=11,2 Гц, 2H) 2,64 - 3,03 (m, 2H) 2,05 - 2,18 (m, 1H) 1,42 - 1,56 (m, 3H) 1,08 - 1,24 (m, 2H) 0,95 - 1,08 (m, 2H).

Соединение 6.

Преобладающий ротамер (65%) ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8,67 (s, 1H) 7,95 (t, J=8,8 Гц, 1H) 7,80 (br d, J=14,8 Гц, 1H) 7,54 (br d, J=8,8 Гц, 1H) 7,44 (s, 1H) 6,98 - 7,37 (m, 5H) 5,53 - 5,68 (m, 1H) 4,91 - 5,06 (m, 1H) 4,32 (br s, 1H) 3,82 (br dd, J=13,1, 3,7 Гц, 1H) 3,34 - 3,58 (m, 5H) 2,69 - 3,12 (m, 4H) 1,77 - 2,03 (m, 2H) 1,50 - 1,61 (m, 3H) 1,33 - 1,45 (m, 3H).

Второстепенный ротамер (35%) ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8,67 (s, 1H) 7,95 (t, J=8,8 Гц, 1H) 7,80 (br d, J=14,8 Гц, 1H) 7,54 (br d, J=8,8 Гц, 1H) 7,39 (s, 1H) 6,98 - 7,37 (m, 5H) 4,91 - 5,06 (m, 2H)

4,55 - 4,68 (m, 1H) 4,32 (br s, 1H) 3,34 - 3,58 (m, 4H) 3,22 - 3,28 (m, 1H) 2,69 - 3,12 (m, 4H) 1,77 - 2,03 (m, 2H) 1,50 - 1,61 (m, 3H) 1,33 - 1,45 (m, 3H).

Соединение 7.

Преобладающий ротамер (65%) ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8,98 - 9,10 (m, 1H) 8,66 (s, 1H) 7,75 - 7,93 (m, 2H) 7,56 (br d, $J=8,9$ Гц, 1H) 7,02 - 7,38 (m, 5H) 5,57 - 5,68 (m, 1H) 4,95 - 5,07 (m, 1H) 4,32 (br s, 1H) 3,83 (br dd, $J=13,4$, 3,8 Гц, 1H) 3,34 - 3,57 (m, 5H) 2,68 - 3,11 (m, 2H) 2,42 - 2,48 (m, 1H) 1,89 - 2,03 (m, 1H) 1,83 (m, 1,7 Гц, 1H) 1,53 (d, $J=6,7$ Гц, 3H) 1,29 - 1,37 (m, 2H) 1,14 - 1,22 (m, 2H).

Второстепенный ротамер (35%) ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8,98 - 9,10 (m, 1H) 8,66 (s, 1H) 7,75 - 7,93 (m, 2H) 7,56 (br d, $J=8,9$ Гц, 1H) 7,02 - 7,38 (m, 5H) 4,95 - 5,07 (m, 2H) 4,55 - 4,65 (m, 1H) 4,32 (br s, 1H) 3,34 - 3,57 (m, 4H) 3,20 - 3,29 (m, 1H) 2,68 - 3,11 (m, 2H) 2,42 - 2,48 (m, 1H) 1,89 - 2,03 (m, 1H) 1,83 (m, 1,7 Гц, 1H) 1,53 (d, $J=6,7$ Гц, 3H) 1,29 - 1,37 (m, 2H) 1,14 - 1,22 (m, 2H).

Соединение 8.

Преобладающий ротамер (70%) ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 11,61 (s, 1H), 7,83 (t, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,07 - 7,29 (m, 8H), 6,59 (br s, 1H), 5,56 (br s, 1H), 3,78 (br s, 1H), 3,17 - 3,52 (m, 2H), 2,87 - 3,03 (m, 1H), 2,68 - 2,84 (m, 1H), 2,24 - 2,33 (m, 1H), 1,88 - 1,96 (m, 1H), 1,50 (d, $J=6,9$ Гц, 3H), 1,37 - 1,53 (m, 3H), 0,98 - 1,07 (m, 2H), 0,80 (br s, 2H).

Второстепенный ротамер (30%) ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 11,61 (s, 1H), 7,83 (t, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,07 - 7,29 (m, 8H), 6,59 (br s, 1H), 4,91 (br s, 1H), 4,52 (br s, 1H), 3,17 - 3,52 (m, 2H), 2,87 - 3,03 (m, 1H), 2,68 - 2,84 (m, 1H), 2,24 - 2,33 (m, 1H), 1,88 - 1,96 (m, 1H), 1,50 (d, $J=6,9$ Гц, 3H), 1,37 - 1,53 (m, 3H), 0,98 - 1,07 (m, 2H), 0,80 (br s, 2H).

Соединение 9.

Преобладающий ротамер (70%) ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 12,42 (br s, 1H), 7,13 - 7,51 (m, 8H), 6,76 (s, 1H), 6,64 (br s, 1H), 5,58 (br s, 1H), 3,76 (br s, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,19 - 3,46 (m, 2H), 2,92 - 3,04 (m, 1H), 2,74 (br s, 1H), 2,24 - 2,33 (m, 1H), 1,92 - 2,00 (m, 1H), 1,52 (d, $J=6,6$ Гц, 3H), 1,43 - 1,54 (m, 2H), 0,98 - 1,06 (m, 2H), 0,81 (br s, 2H).

Второстепенный ротамер (30%) ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 12,42 (br s, 1H), 7,13 - 7,51 (m, 8H), 6,76 (s, 1H), 6,64 (br s, 1H), 4,87 (br s, 1H), 4,54 (br s, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,19 - 3,46 (m, 2H), 2,92 - 3,04 (m, 1H), 2,74 (br s, 1H), 2,24 - 2,33 (m, 1H), 1,92 - 2,00 (m, 1H), 1,52 (d, $J=6,6$ Гц, 3H), 1,43 - 1,54 (m, 2H), 0,98 - 1,06 (m, 2H), 0,81 (br s, 2H).

Соединение 10.

Преобладающий ротамер (70%) ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 6,95 - 7,38 (m, 6H), 6,64 (s, 1H), 6,62 (br s, 1H), 6,48 - 6,54 (m, 2H), 5,57 (br s, 1H), 3,77 (br s, 1H), 3,61 (br s, 3H), 3,35 - 3,55 (m, 5H) 3,16 - 3,23 (m, 2H), 2,93 - 3,05 (m, 1H), 2,66 - 2,83 (m, 1H), 2,13 - 2,32 (m, 3H), 1,51 (d, $J=6,9$ Гц, 3H), 0,98 - 1,05 (m, 2H), 0,80 (br s, 2H).

Второстепенный ротамер (30%) ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 6,95 - 7,38 (m, 6H), 6,64 (s, 1H), 6,62 (br s, 1H), 6,48 - 6,54 (m, 2H), 4,88 (br s, 1H), 4,53 (br s, 1H), 3,61 (br s, 3H), 3,35 - 3,55 (m, 5H), 3,16 - 3,23 (m, 2H), 2,93 - 3,05 (m, 1H), 2,66 - 2,83 (m, 1H), 2,13 - 2,32 (m, 3H), 1,51 (d, $J=6,9$ Гц, 3H), 0,98 - 1,05 (m, 2H), 0,80 (br s, 2H).

Соединение 11.

Преобладающий ротамер (65%) ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 12,45 (br s, 1H), 7,66 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,35 (br d, $J=11,7$ Гц, 1H), 7,32 (br d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,29 (br d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,05 - 7,25 (m, 4H), 5,59 (q, $J=6,8$ Гц, 3H), 3,87 (br dd, $J=13,2$, 4,1 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,24 - 3,45 (m, 1H), 3,11 - 3,20 (m, 1H), 2,73 (br d, $J=15,8$ Гц, 1H), 2,55 - 2,60 (m, 2H), 2,01 (dt, $J=8,4$, 4,5 Гц, 1H), 1,53 (br d, $J=6,9$ Гц, 3H), 1,47 - 1,53 (m, 2H), 1,22 - 1,30 (m, 2H), 1,13 - 1,22 (m, 2H).

Второстепенный ротамер (35%) ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 12,45 (br s, 1H), 7,66 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,35 (br d, $J=11,7$ Гц, 1H), 7,29 (br d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,05 - 7,25 (m, 5H), 5,05 (q, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,57 (br dd, $J=13,1$, 4,9 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,24 - 3,45 (m, 1H), 2,89 - 2,98 (m, 1H), 2,82 - 2,89 (m, 1H), 2,55 - 2,60 (m, 2H), 2,01 (dt, $J=8,4$, 4,5 Гц, 1H), 1,65 (d, $J=6,6$ Гц, 3H), 1,47 - 1,53 (m, 2H), 1,22 - 1,30 (m, 2H), 1,13 - 1,22 (m, 2H).

Соединение 12.

Преобладающий ротамер (60%) ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 12,57 (br s, 1H), 7,54 (t, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,32 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,04 - 7,25 (m, 4H), 6,52 - 6,62 (m, 2H), 5,58 (q, $J=7,1$ Гц, 1H), 3,89 (br dd, $J=13,6$, 3,5 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,48 - 3,62 (m, 3H), 3,34 - 3,46 (m, 3H), 3,21 - 3,30 (m, 1H), 3,10 - 3,21 (m, 1H), 2,73 (br d, $J=16,2$ Гц, 1H), 2,14 - 2,31 (m, 2H), 1,53 (d, $J=6,6$ Гц, 3H), 1,13 - 1,30 (m, 4H).

Второстепенный ротамер (40%) ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 12,57 (br s, 1H), 7,54 (t, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,04 - 7,25 (m, 5H), 6,52 - 6,62 (m, 2H), 5,06 (q, $J=7,1$ Гц, 1H), 4,56 (br dd, $J=12,6$, 3,5 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,48 - 3,62 (m, 3H), 3,34 - 3,46 (m, 3H), 3,21 - 3,30 (m, 1H), 2,89 - 2,99 (m, 1H), 2,80 - 2,88 (m, 1H), 2,14 - 2,31 (m, 2H), 1,65 (d, $J=6,6$ Гц, 3H), 1,13 - 1,30 (m, 4H).

Соединение 13.

Преобладающий транс-ротамер (55%) ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 12,50 (br s, 1H), 8,12 - 8,25 (m, 1H), 6,94 - 7,58 (m, 7H), 5,60 (q, $J=6,6$ Гц, 1H), 3,48 - 4,64 (m, 5H), 2,67 - 3,17 (m, 3H), 2,55 - 2,61

(m, 1H), 1,99 - 2,09 (m, 1H), 1,23 - 1,70 (m, 9H).

Второстепенный транс-ротамер (20%) ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 12,50 (br s, 1H), 8,12 - 8,25 (m, 1H), 6,94 - 7,58 (m, 7H), 4,73 (q, $J=6,9$ Гц, 1H), 3,48 - 4,64 (m, 5H), 2,67 - 3,17 (m, 3H), 2,55 - 2,61 (m, 1H), 1,99 - 2,09 (m, 1H), 1,23 - 1,70 (m, 9H).

Преобладающий цис-ротамер (20%) ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 12,50 (br s, 1H), 8,12 - 8,25 (m, 1H), 6,94 - 7,58 (m, 7H), 5,69 (q, $J=6,6$ Гц, 1H), 3,48 - 4,64 (m, 5H), 2,67 - 3,17 (m, 3H), 2,55 - 2,61 (m, 1H), 1,99 - 2,09 (m, 1H), 1,23 - 1,70 (m, 9H).

Второстепенный цис-ротамер (5%) ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 12,50 (br s, 1H), 8,12 - 8,25 (m, 1H), 6,94 - 7,58 (m, 7H), 4,83 - 4,91 (m, 1H), 3,48 - 4,64 (m, 5H), 2,67 - 3,17 (m, 3H), 2,55 - 2,61 (m, 1H), 1,99 - 2,09 (m, 1H), 1,23 - 1,70 (m, 9H).

Соединение 14.

Преобладающий ротамер (70%) ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 12,08 (br s, 1H), 7,61 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,47 (br s, 1H), 7,25 - 7,37 (m, 3H), 7,12 - 7,25 (m, 3H), 6,83 (br s, 1H), 5,60 (br s, 1H), 3,69 (br s, 3H), 3,41 (br s, 1H), 2,93 - 3,03 (m, 1H), 2,61 - 2,85 (m, 3H), 2,52 - 2,56 (m, 1H), 2,13 (q, $J=7,6$ Гц, 1H), 1,63 (q, $J=6,0$ Гц, 1H), 1,52 (br d, $J=6,6$ Гц, 3H), 1,40 (td, $J=8,0$, 5,0 Гц, 1H), 0,97 - 1,12 (m, 4H).

Второстепенный ротамер (30%) ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 12,08 (br s, 1H), 7,61 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,47 (br s, 1H), 7,25 - 7,37 (m, 3H), 7,12 - 7,25 (m, 3H), 6,83 (br s, 1H), 4,83 (br s, 1H), 4,56 (br s, 1H), 3,69 (br s, 3H), 2,93 - 3,03 (m, 1H), 2,61 - 2,85 (m, 3H), 2,52 - 2,56 (m, 1H), 2,13 (q, $J=7,6$ Гц, 1H), 1,63 (q, $J=6,0$ Гц, 1H), 1,52 (br d, $J=6,6$ Гц, 3H), 1,40 (td, $J=8,0$, 5,0 Гц, 1H), 0,97 - 1,12 (m, 4H).

Соединение 15.

Преобладающий ротамер (70%) ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 7,56 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,50 (br s, 1H), 7,46 (br s, 1H), 7,06 - 7,35 (m, 6H), 6,83 (br s, 1H), 6,71 (br s, 1H), 5,60 (br s, 1H), 3,69 (br s, 4H), 3,16 - 3,49 (m, 2H), 2,91 - 3,06 (m, 1H), 2,65 - 2,85 (m, 1H), 2,52 - 2,57 (m, 1H), 2,11 (q, $J=7,4$ Гц, 1H), 1,56 (q, $J=5,6$ Гц, 1H), 1,52 (br d, $J=6,6$ Гц, 3H), 1,27 (td, $J=8,1$, 4,6 Гц, 1H), 0,98 - 1,13 (m, 4H).

Второстепенный ротамер (30%) ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 7,56 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,50 (br s, 1H), 7,46 (br s, 1H), 7,06 - 7,35 (m, 6H), 6,83 (br s, 1H), 6,71 (br s, 1H), 4,85 (br s, 1H), 4,56 (br s, 1H), 3,69 (br s, 3H), 3,16 - 3,49 (m, 2H), 2,91 - 3,06 (m, 1H), 2,65 - 2,85 (m, 1H), 2,52 - 2,57 (m, 1H), 2,11 (q, $J=7,4$ Гц, 1H), 1,56 (q, $J=5,6$ Гц, 1H), 1,52 (br d, $J=6,6$ Гц, 3H), 1,27 (td, $J=8,1$, 4,6 Гц, 1H), 0,98 - 1,13 (m, 4H).

Соединение 16.

Преобладающий ротамер (65%) ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 12,55 (br s, 1H), 7,49 (t, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,45 (br s, 1H), 7,31 (br s, 1H), 7,22 (br s, 1H), 7,17 (br s, 2H), 6,81 (br s, 1H), 6,50 - 6,61 (m, 2H), 5,59 (br s, 1H), 3,69 (br s, 4H), 3,48 - 3,59 (m, 2H), 3,30 - 3,47 (m,

3H), 3,25 (br quin, $J=6,9$ Гц, 1H), 2,92 - 3,05 (m, 1H), 2,67 - 2,88 (m, 1H), 2,52 - 2,60 (m, 1H), 2,15-2,31 (m, 2H), 1,52 (br d, $J=6,6$ Гц, 3H), 0,96 - 1,07 (m, 4H).

Второстепенный ротамер (35%) ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 12,55 (br s, 1H), 7,49 (t, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,45 (br s, 1H), 7,17 (br s, 2H), 6,97 - 7,13 (m, 2H), 6,81 (br s, 1H), 6,50 - 6,61 (m, 2H), 4,84 (br s, 1H), 4,55 (br s, 1H), 3,69 (br s, 3H), 3,48 - 3,59 (m, 2H), 3,30 - 3,47 (m, 3H), 3,25 (br quin, $J=6,9$ Гц, 1H), 2,92 - 3,05 (m, 1H), 2,67 - 2,88 (m, 1H), 2,52 - 2,60 (m, 1H), 2,15-2,31 (m, 2H), 1,52 (br d, $J=6,6$ Гц, 3H), 0,96 - 1,07 (m, 4H).

Соединение 17.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6 , 77°C) δ ppm 7,45 (t, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,21 - 7,32 (br s, 1H), 7,13 - 7,21 (m, 4H), 6,79 (s, 1H), 6,64 - 6,76 (br s, 1H), 6,54 (dd, $J=8,7$, 2,0 Гц, 1H), 6,47 (dd, $J=13,7$, 1,7 Гц, 1H), 5,36 (br s, 1H), 4,01 (br s, 1H), 3,66 (d, $J=1,3$ Гц, 3H), 3,53 (t, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,41 - 3,47 (m, 2H), 3,31 - 3,41 (m, 2H), 3,12 (quin, $J=7,5$ Гц, 1H), 2,92 - 3,01 (m, 1H), 2,74 (br d, $J=15,8$ Гц, 1H), 2,50 - 2,56 (m, 1H), 2,10 - 2,26 (m, 2H), 1,51 (d, $J=6,6$ Гц, 3H), 0,99 - 1,08 (m, 4H).

Соединение 18.

Преобладающий ротамер (70%) ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8,62 (s, 1H), 7,77 (dd, $J=13,4$, 1,7 Гц, 1H), 7,51 - 7,60 (m, 2H), 7,45 (br s, 1H), 7,09 - 7,34 (m, 4H), 6,81 (br s, 1H), 5,59 (br s, 1H), 4,99 (d, $J=3,8$ Гц, 1H), 4,33 (br s, 1H), 3,70 (br s, 3H), 3,45 - 3,54 (m, 3H), 3,41 (br s, 1H), 3,35 (br d, $J=10,7$ Гц, 1H), 2,94 - 3,04 (m, 1H), 2,67 - 2,80 (m, 1H), 2,51 - 2,57 (m, 1H), 1,91 - 1,98 (m, 1H), 1,80 - 1,87 (m, 1H), 1,52 (d, $J=6,9$ Гц, 3H), 0,99 - 1,11 (m, 4H).

Второстепенный ротамер (30%) ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8,62 (s, 1H), 7,77 (dd, $J=13,4$, 1,7 Гц, 1H), 7,51 - 7,60 (m, 2H), 7,45 (br s, 1H), 7,09 - 7,34 (m, 4H), 6,81 (br s, 1H), 4,99 (d, $J=3,8$ Гц, 1H), 4,84 (br s, 1H), 4,55 (br s, 1H), 4,33 (br s, 1H), 3,70 (br s, 3H), 3,45 - 3,54 (m, 3H), 3,35 (br d, $J=10,7$ Гц, 1H), 2,94 - 3,04 (m, 1H), 2,67 - 2,80 (m, 1H), 2,51 - 2,57 (m, 1H), 1,91 - 1,98 (m, 1H), 1,80 - 1,87 (m, 1H), 1,52 (d, $J=6,9$ Гц, 3H), 0,99 - 1,11 (m, 4H).

Соединение 19.

Преобладающий ротамер (70%) ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8,63 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,52 (t, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,29 (br s, 1H), 7,11 - 7,25 (br s, 3H), 6,84 (br s, 1H), 6,55 - 6,58 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,86 (s, 2H), 5,57 (br s, 1H), 3,76 (br s, 1H), 3,35 - 3,49 (m, 1H), 2,90 - 3,03 (m, 1H), 2,70 - 2,81 (m, 1H), 2,39 - 2,47 (m, 1H), 1,50 (d, $J=6,7$ Гц, 3H), 0,98 - 1,13 (m, 4H).

Второстепенный ротамер (30%) ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8,63 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,52 (t, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,29 (br s, 1H), 7,11 - 7,25 (br s, 3H), 6,84 (br s, 1H), 6,55 - 6,58 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,80 - 4,99 (m, 1H), 4,44 - 4,64 (m, 1H), 3,35 - 3,49 (m, 1H), 2,90 - 3,03 (m, 1H), 2,70 - 2,81 (m, 1H), 2,39 - 2,47 (m, 1H), 1,50 (d, $J=6,7$ Гц, 3H), 0,98 - 1,13 (m, 4H).

Соединение 20.

Преобладающий ротамер (70%) ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8,79 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,78 - 7,90 (m, 2H), 7,64 (br s, 1H), 7,54 (dd, $J=9,0$, 1,4 Гц, 1H), 7,02 - 7,40 (m, 4H), 6,88 (br s, 1H), 5,58 (br s, 1H), 5,02 (d, $J=3,3$ Гц, 1H), 4,33 (br s, 1H), 3,76 (br s, 1H), 3,43 - 3,55 (m, 3H), 3,35 (br s, 1H), 2,91 - 3,03 (m, 1H), 2,70 - 2,84 (m, 1H), 2,40 - 2,47 (m, 1H), 1,90 - 2,01 (m, 1H), 1,78 - 1,88 (m, 1H), 1,51 (d, $J=6,6$ Гц, 3H), 1,00 - 1,14 (m, 4H).

Второстепенный ротамер (30%) ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8,79 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,78 - 7,90 (m, 2H), 7,64 (br s, 1H), 7,54 (dd, $J=9,0$, 1,4 Гц, 1H), 7,02 - 7,25 (m, 4H), 6,88 (br s, 1H), 5,02 (d, $J=3,3$ Гц, 1H), 4,82 - 4,95 (br s, 1H), 4,46 - 4,63 (br s, 1H), 4,33 (br s, 1H), 3,43 - 3,55 (m, 3H), 3,35 (br s, 1H), 2,91 - 3,03 (m, 1H), 2,70 - 2,84 (m, 1H), 2,40 - 2,47 (m, 1H), 1,90 - 2,01 (m, 1H), 1,78 - 1,88 (m, 1H), 1,51 (d, $J=6,6$ Гц, 3H), 1,00 - 1,14 (m, 4H).

Соединение 21.

Преобладающий ротамер (75%) ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6 , 38°C) δ ppm 12,45 (br s, 1H), 7,98 (t, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,51 (br s, 1H), 7,05 - 7,36 (m, 4H), 6,95 (s, 1H), 6,59 (br d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,52 (br d, $J=14,2$ Гц, 1H), 5,58 (br s, 1H), 3,63 - 3,76 (m, 1H), 3,50 - 3,62 (m, 2H), 3,31 - 3,49 (m, 3H), 2,89 - 3,05 (m, 1H), 2,68 - 2,85 (m, 1H), 2,38 - 2,47 (m, 2H), 2,15 - 2,32 (m, 2H), 1,50 (br d, $J=6,3$ Гц, 3H), 1,04 - 1,15 (m, 4H).

Второстепенный ротамер (25%) ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6 , 38°C) δ ppm 12,45 (br s, 1H), 7,98 (t, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,51 (br s, 1H), 7,05 - 7,36 (m, 4H), 6,95 (s, 1H), 6,59 (br d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,52 (br d, $J=14,2$ Гц, 1H), 4,80 (br s, 1H), 4,53 (br, 1H), 3,50 - 3,62 (m, 2H), 3,31 - 3,49 (m, 3H), 2,89 - 3,05 (m, 1H), 2,68 - 2,85 (m, 1H), 2,38 - 2,47 (m, 2H), 2,15 - 2,32 (m, 2H), 1,50 (br d, $J=6,3$ Гц, 3H), 1,04 - 1,15 (m, 4H).

Соединение 22.

Преобладающий ротамер (70%) ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6 , 35°C) δ ppm 7,98 (br t, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,52 (br s, 1H), 7,47 (br s, 1H), 7,29 (br s, 1H), 7,10 - 7,23 (m, 3H), 6,96 (br s, 2H), 6,57 (br d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,50 (br d, $J=14,5$ Гц, 1H), 5,58 (br s, 1H), 3,67 (br s, 1H), 3,55 (br t, $J=9,0$ Гц, 1H), 3,32 - 3,51 (m, 4H), 3,11 (quin, $J=7,3$ Гц, 1H), 2,91 - 3,03 (m, 1H), 2,74 (br s, 1H), 2,39 - 2,48 (m, 1H), 2,18 - 2,27 (m, 1H), 2,07 - 2,18 (m, 1H), 1,51 (br d, $J=6,0$ Гц, 3H), 1,04 - 1,15 (m, 4H).

Второстепенный ротамер (30%) ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6 , 35°C) δ ppm 7,98 (br t, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,52 (br s, 1H), 7,47 (br s, 1H), 7,29 (br s, 1H), 7,10 - 7,23 (m, 3H), 6,96 (br s, 2H), 6,57 (br d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,50 (br d, $J=14,5$ Гц, 1H), 4,80 (br s, 1H), 4,55 (br s, 1H), 3,55 (br t, $J=9,0$ Гц, 1H), 3,32 - 3,51 (m, 4H), 3,11 (quin, $J=7,3$ Гц, 1H), 2,91 - 3,03 (m, 1H), 2,74 (br s, 1H), 2,39 - 2,48 (m, 1H), 2,18 - 2,27 (m, 1H), 2,07 - 2,18 (m, 1H), 1,51 (br d, $J=6,0$ Гц, 3H), 1,04 - 1,15 (m, 4H).

Соединение 23.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8,76 (s, 1H), 8,08 (t, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,81 (dd, $J=14,5$, 1,9 Гц, 1H), 7,49 - 7,66 (m, 2H), 6,93 - 7,26 (m, 5H), 5,34 - 5,70 (m, 0,7H), 4,99 (d, $J=3,5$ Гц, 1H), 4,68 - 4,89 (m, 0,3H), 4,45 - 4,63 (m, 0,3H), 4,32 (br s, 1H), 3,32 - 3,77 (m, 5,7H), 2,91 - 3,02 (m, 1H), 2,65 - 2,89 (m, 1H), 2,42 - 2,47 (m, 1H), 1,89 - 2,03 (m, 1H), 1,79 - 1,90 (m, 1H), 1,51 (br d, $J=5,7$ Гц, 3H), 1,12 (br d, $J=5,0$ Гц, 4H).

Соединение 24.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8,73 (s, 1H), 8,27 (t, $J=8,83$ Гц, 1H), 7,98 (br s, 1H), 7,84 (dd, $J=15,1$, 1,9 Гц, 1H), 7,56 (dd, $J=8,8$, 1,9 Гц, 1H), 6,92 - 7,26 (m, 5H), 5,51 - 5,65 (m, 0,70H), 4,98 (d, $J=3,5$ Гц, 1H), 4,69 - 4,84 (m, 0,3H), 4,50 - 4,67 (m, 0,3H), 4,26 - 4,38 (m, 1H), 3,32 - 3,72 (m, 5,7H), 2,92 - 3,05 (m, 1H), 2,88 (br qt, $J=5,0$ Гц, 1H), 2,66 - 2,80 (m, 1H), 1,90 - 2,01 (m, 1H), 1,78 - 1,89 (m, 1H), 1,40 - 1,65 (m, 3H), 1,11 - 1,19 (m, 2H), 0,96 - 1,08 (m, 2H).

Соединение 25.

Преобладающий ротамер (65%) ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8,80 (s, 1H) 7,67 - 7,94 (m, 4H) 7,43 - 7,63 (m, 3 H) 7,04 - 7,39 (m, 5 H) 6,45 - 6,69 (m, 2H) 5,63 - 5,73 (m, 1H) 5,24 (d, $J=3,2$ Гц, 2H) 4,10 (br s, 2H) 3,77 - 3,94 (m, 1H) 3,44 - 3,63 (m, 3H) 3,20 (br d, $J=10,5$ Гц, 2H) 2,72 - 3,12 (m, 2H) 1,57 (t, $J=6,7$ Гц, 3H).

Второстепенный ротамер (35%) ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8,80 (s, 1H) 7,67 - 7,94 (m, 4H) 7,43 - 7,63 (m, 3H) 7,04 - 7,39 (m, 5H) 6,45 - 6,69 (m, 2H) 5,24 (d, $J=3,2$ Гц, 2H) 4,90 - 5,11 (m, 1H) 5,55 - 5,73 (m, 1H) 4,10 (br s, 2H) 3,44 - 3,63 (m, 3H) 3,20 (br d, $J=10,5$ Гц, 2H) 2,72 - 3,12 (m, 2H) 1,57 (t, $J=6,7$ Гц, 3H) ЖХ/МС данные

Измерения в ходе высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) осуществляли с применением насоса для ЖХ, детектора на диодной матрице (DAD) или УФ-детектора и колонки, как описано в соответствующих способах. При необходимости включали дополнительные детекторы (см. приведенную ниже таблицу способов). Поток из колонки направляли в масс-спектрометр (МС), который был оснащен источником ионизации при атмосферном давлении. В компетенции специалиста в данной области находится выставление настраиваемых параметров (например, диапазона сканирования, минимального времени измерения и т.п.) с целью получения ионов, позволяющих определить номинальную

моноизотопную молекулярную массу (MW) соединения. Сбор данных проводили с помощью соответствующего программного обеспечения.

Соединения описывали их экспериментальными значениями времён удерживания (R_t) и ионами. Если в таблице данных не указано иное, то указанный молекулярный ион соответствует $[M+H]^+$ (протонированной молекуле) и/или $[M-H]^-$ (депротонированной молекуле). В случае, если соединение не подвергалось прямой ионизации, то указывается тип аддукта (например, $[M+NH_4]^+$, $[M+HCOO]^-$ и т.д.). Для молекул со сложными изотопными распределениями (Br, Cl и т.д.) описанное значение представляет собой значение, которое получали для наименьшей массы изотопа. Все результаты получали с экспериментальными погрешностями, которые обычно ассоциированы с применяемым способом.

Далее в данном документе "SQD" означает одиночный квадрупольный детектор, "КТ" означает комнатную температуру, "БЕН" означает мостиковый гибрид этилсиликсана/диоксида кремния, "HSS" означает диоксид кремния повышенной прочности, "DAD" означает детектор на диодной матрице.

Условное обозначение способов LCMS (поток выражен в мл/мин.; температура колонки (Т) в °С; время анализа в минутах)

Условное обозначение способа	Прибор	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Поток Т колонки	Время анализа
1	Waters: Acquity UPLC [®] - DAD и Quattro Micro [™]	Waters: BEN C18 (1,7 мкм, 2,1 × 100 мм)	А — 95% CH ₃ COONH ₄ 7 мМ / 5% CH ₃ CN, В: CH ₃ CN	От 84,2% А в течение 0,49 мин до 10,5% А за 2,18 мин, удерживание в течение 1,94 мин, обратно до 84,2% А за 0,73 мин, удерживание в течение 0,73 мин	0,343	6,2
					40	
2	Waters: Acquity UPLC [®] H-Class - DAD и SQD 2	Waters: BEN C18 (1,7 мкм, 2,1 × 100 мм)	А — 95% CH ₃ COONH ₄ 7 мМ / 5% CH ₃ CN, В: CH ₃ CN	От 84,2% А в течение 0,49 мин до 10,5% А за 2,18 мин, удерживание в течение 1,94 мин, обратно до 84,2% А за 0,73 мин, удерживание в течение 0,73 мин	0,343	6,07
					40	
3	Waters:	Waters	А — 95%	От 95% А до 5% А за	0,5	3,3
	Acquity UPLC [®] H-Class - DAD и SQD 2	BEN [®] C18 (1,7 мкм, 2,1 x 50 м м)	CH ₃ COONH ₄ 7 мМ / 5% CH ₃ CN, В: CH ₃ CN	1 мин, удерживание в течение 1,6 мин, обратно до 95% А за 0,2 мин, удерживание в течение 0,5 мин	40	

Соед. №	Rt	MW (теор.)	BPM1 [M+H] ⁺	Метод ЖХ/ГХ/МС
1	2,86	543,2	544,5	1
2	2,9	528,2	529,3	1
3	3,17	514,2	515,3	1
4	3,11	543,2	544,3	1
5	2,95	544,2	545,4	1
6	2,87	542,2	543,5	1
7	2,7	554,2	555,3	1
8	2,66	508,22	509,1	1
9	2,73	522,2	523,4	1
10	2,79	551,2	552,5	1
11	2,38	524,2	525,3	1
12	2,43	553,2	554,4	1
13	2,23	524,2	525,4	1
14	2,39	523,2	524,3	1
15	2,77	522,2	523,3	1
16	1,21	552,2	553,4	3
17	2,91	551,3	552,4	1
18	2,66	567,3	568,4	1
19	3,11	440,2	441,2	1
20	2,84	553,2	554,4	1
21	2,57	539,2	540,3	1
22	3,1	538,2	539,4	1
23	2,82	554,2	555,5	2
24	3,08	570,2	571,5	1
25	3,06	562,2	563,4	1

Оптическое вращение.

Оптическое вращение измеряли с использованием поляриметра со светом с длиной волны D-линии натрия (589 нм) при температуре 20°C в DMF в качестве растворителя. Удельное оптическое вращение соединений (1), (3) и (10) измеряли при 436 нм в DMF в качестве растворителя при 20°C.

Соед. №	ОПТ. ВР.
1	+67,96° (436 нм, с 0,309% масса/объем, DMF, 20°C)
2	+50,69° (589 нм, с 0,29% масса/объем, DMF, 20°C)
3	+5,68° (436 нм, с 0,25% масса/объем, DMF, 20°C)
4	+5,56° (589 нм, с 0,27% масса/объем, DMF, 20°C)
5	+6,67° (589 нм, с 0,27% масса/объем, DMF, 20°C)
6	-21,29° (589 нм, с 0,31% масса/объем, DMF, 20°C)
7	-25,33° (589 нм, с 0,3% масса/объем, DMF, 20°C)
8	+93,13° (589 нм, с 0,2212% масса/объем, DMF, 20°C)
9	+163° (589 нм, с 0,3% масса/объем, DMF, 20°C)
10	+14,62° (436 нм, с 0,26% масса/объем, DMF, 20°C)
11	+17,86° (589 нм, с 0,28% масса/объем, DMF, 20°C)
12	+57,69° (589 нм, с 0,26% масса/объем, DMF, 20°C)
16	+7,93° (589 нм, с 0,2522% масса/объем, DMF, 20°C)
17	-28,37° (589 нм, с 0,208% масса/объем, DMF, 20°C)
18	-27,67° (589 нм, с 0,3% масса/объем, DMF, 20°C)
20	-24,69° (589 нм, с 0,32% масса/объем, DMF, 20°C)
21	-23,4° (589 нм, с 0,282% масса/объем, DMF, 20°C)
22	-24,03° (589 нм, с 0,258% масса/объем, DMF, 20°C)
23	-26,29° (589 нм, с 0,232% масса/объем, DMF, 20°C)
24	-27,85° (589 нм, с 0,219% масса/объем, DMF, 20°C)

Е. Фармакологические примеры Е.1

Противовирусная активность.

Черные 384-луночные микропланшеты с прозрачным дном (Corning, Амстердам, Нидерланды) заполняли путем акустического выброса капель с использованием эхо-дозатора жидкости (Labcyte, Саннивейл, Калифорния). 200 нл исходных растворов соединения (100% DMSO) переносили в планшеты для исследования. Выполняли 9 серийных 4-кратных разведений соединения, создавая одинаковую концентрацию соединения на сектор. Анализ инициировали путем добавления 10 мкл среды для культивирования в каждую лунку (среда RPMI без фенолового красного, 10% FBS, инактивированной нагреванием, 0,04% гентамицин (50 мг/мл). Все дополнительные стадии выполняли с использованием многоканального дозатора (Thermo Scientific, Эрембодегем, Бельгия). Затем вирус rgRSV224 (MOI =1), разведенный в среде для культивирования, вносили в планшеты. Вирус rgRSV224 представляет собой сконструированный вирус, который включает в себя дополнительный ген GFP (Hallak LK, Spillmann D, Collins PL, Peebles ME. Glycosaminoglycan sulfation requirements for respiratory syncytial virus infection; Journal of virology (2000), 74(22), 10508-13), и лицензия на который была приобретена у NIH (Бетесда, Мэриленд, США). В конечном итоге, вносили 20 мкл суспензии клеток HeLa (3000 клеток/лунка). Среда, инфицированные вирусом контрольные образцы и контрольные образцы с имитацией инфицирования включали в каждый тест. Лунки содержали 0,05% DMSO на объем. Клетки инкубировали при 37°C в атмосфере 5% CO₂. Через три дня после воздействия вируса количественно оценивали вирусную репликацию путем измерения экспрессии GFP в клетках с помощью собственной разработки - лазерного микроскопа MSM (Tibotecs, Берсе, Бельгия). EC₅₀ определяли как 50% ингибирующую концентрацию для экспрессии GFP. Параллельно инкубировали соединения в течение трех дней в наборе белых 384-луночных титрационных микропланшетов (Corning) и определяли цитотоксичность соединений в клетках HeLa путем измерения содержания АТФ в клетках с применением набора ATPLite (Perkin Elmer, Завентем, Бельгия) в соответствии с инструкциями изготовителя. CC₅₀ определяли как 50% концентрацию для цитотоксичности.

Антивирусные данные (усредненные данные нескольких
повторных экспериментов)

Соед. №	PCB в HELA, EC ₅₀ (мкМ)	ТОКС. в HELA CC ₅₀ (мкМ)	Соед. №	PCB в HELA, EC ₅₀ (мкМ)	ТОКС. в HELA CC ₅₀ (мкМ)
1	0,01	>25	14	9,05	>100
2	0,02	26,01	15	0,69	50,35
3	0,25	24,15	16	0,61	65,32
4	0,14	14,35	17	0,17	39,56
5	0,73	33,26	18	0,14	51,65
6	0,07	>100	19	0,16	55,25
7	0,05	47,61	20	0,06	54,35
8	2,04	20,94	21	0,01	51,46
9	2,31	31,43	22	0,01	54,77
10	2,64	21,07	23	0,05	47,75
11	0,52	76,78	24	0,17	54,03
12	0,43	63,02	25	0,47	19,40
13	22,36	>100			

Ф. Примеры возможных составов.

"Активный ингредиент", используемый в этих примерах, относится к конечному соединению формулы (I), его фармацевтически приемлемым солям, сольватам и его стереохимически изомерным формам и таутомерам.

Типичными примерами рецептов для состава по настоящему изобретению являются следующие.

Ф.1. Таблетки:

активный ингредиент 5-50 мг;
гидроортофосфат кальция 20 мг;
лактоза 30 мг;
тальк 10 мг;
стеарат магния 5 мг;
картофельный крахмал до 200 мг.

В данном примере активный ингредиент можно заменить таким же количеством какого-либо из соединений согласно настоящему изобретению, в частности таким же количеством какого-либо из соединений, приведенных в качестве примера.

Ф.2. Суспензия.

Водную суспензию для перорального введения готовят так, чтобы каждый 1 миллилитр содержал от 1 мг до 5 мг одного из активных соединений, 50 мг натрий-карбоксиметилцеллюлозы, 1 мг бензоата натрия, 500 мг сорбита и воду до 1 мл.

Ф.3. Форма для инъекций.

Состав для парентерального введения получают путем перемешивания массовой доли 1,5% активного ингредиента данного изобретения в 10%-ном по объему пропиленгликоле в воде.

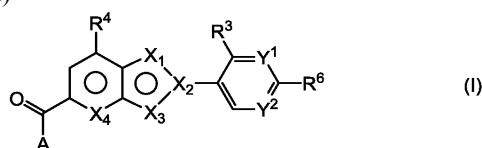
Ф.4. Мазь:

активный ингредиент 5-1000 мг;
стеариловый спирт 3 г;
ланолин 5 г;
белый вазелин 15 г;
вода до 100 г.

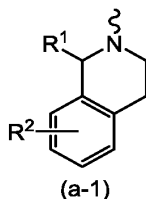
В данном примере активный ингредиент можно заменить таким же количеством какого-либо из соединений в соответствии с настоящим изобретением, в частности таким же количеством какого-либо из соединений, приведенных в качестве примера.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



или его стереохимически изомерная форма,
где А представляет собой



каждый X_1 , X_2 , X_3 , и X_4 независимо выбран из С, СН, N, NR^5 , О или S, при условии, что X_1 , X_2 , X_3 и X_4 все одновременно не являются С или СН;

каждый Y^1 и Y^2 независимо выбран из СН;

R^1 представляет собой CH_3 ;

R^2 представляет собой водород;

R^3 представляет собой галоген;

R^4 представляет собой C_{1-6} алкил; C_{3-6} циклоалкил или фенил;

R^5 представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

R^6 представляет собой NH_2 или заместитель, выбранный из заместителя (а) или (b); где

(а) представляет собой $-NR^7-(CO)-$ Гетероцикл, где указанный Гетероцикл замещен гидроксигруппой и R^7 представляет собой водород; или

(b) представляет собой C_{3-6} циклоалкил или Гетероцикл, где указанный C_{3-6} циклоалкил и Гетероцикл замещены одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксигруппы; $-(CO)-OH$ или $-(CO)-NR^{10}R^{11}$, где каждый R^{10} и R^{11} представляет собой водород; и

Гетероцикл представляет собой пирролодинил;

или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты.

2. Фармацевтический состав, содержащий фармацевтически приемлемый носитель и терапевтически активное количество соединения по п.1.

3. Способ получения фармацевтического состава по п.2, где терапевтически активное количество соединения по п.1 тщательно смешано с фармацевтически приемлемым носителем.

4. Применение соединения по п.1 в качестве противовирусного лекарственного средства.

5. Применение соединения по п.1 или фармацевтического состава по п.2 для лечения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2