

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390950 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.05.30

(22) Дата подачи заявки
2021.09.28

(51) Int. Cl. C07D 409/14 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 491/056 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/4995 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

(54) КОНДЕНСИРОВАННОЕ ТРИЦИКЛИЧЕСКОЕ ПРОИЗВОДНОЕ И ЕГО
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

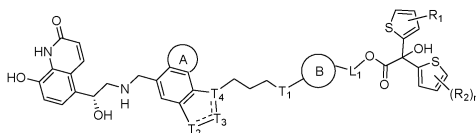
(31) 202011040519.4; 202011615061.0;
202110357594.1; 202110648266.7;
202111094082.7
(32) 2020.09.28; 2020.12.30; 2021.04.01;
2021.06.10; 2021.09.17
(33) CN
(86) PCT/CN2021/121335
(87) WO 2022/063317 2022.03.31

(71) Заявитель:
ЧИА ТАЙ ТЯНЬЦИН
ФАРМАСЬЮТИКАЛ ГРУП КО.,
ЛТД.; МЕДШАЙН ДИСКАВЕРИ
ИНК. (CN)

(72) Изобретатель:
Чжан Пэн, Ло Юньфу, Гао Фэн, Чэнь
Шухой (CN)

(74) Представитель:
Харин А.В., Стойко Г.В., Буре Н.Н.,
Алексеев В.В., Галухина Д.В. (RU)

(57) Описаны конденсированное трициклическое производное и его фармацевтическое применение. В частности, описано соединение, представленное формулой (III), и его фармацевтически приемлемая соль.



A1

202390950

202390950

A1

КОНДЕНСИРОВАННОЕ ТРИЦИКЛИЧЕСКОЕ ПРОИЗВОДНОЕ И ЕГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Настоящая заявка испрашивает:

1) приоритет и преимущество по заявке на патент Китая № 2020110405194, поданной в Национальное управление интеллектуальной собственности Китая 28 сентября 2020 г.; 2) приоритет и преимущество по заявке на патент Китая № 2020116150610, поданной в Национальное управление интеллектуальной собственности Китая 30 декабря 2020 г., 3) приоритет и преимущество по заявке на патент Китая № 2021103575941, поданной в Национальное управление интеллектуальной собственности Китая 1 апреля 2021 г., 4) приоритет и преимущество по заявке на патент Китая № 2021106482667, поданной в Национальное управление интеллектуальной собственности Китая 10 июня 2021 г., и 5) приоритет и преимущество по заявке на патент Китая № 2021110940827, поданной в Национальное управление интеллектуальной собственности Китая 17 сентября 2021 г., содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящая заявка относится к конденсированному трициклическому производному и его фармацевтическому применению, в частности к соединению по формуле (III) и его фармацевтически приемлемой соли.

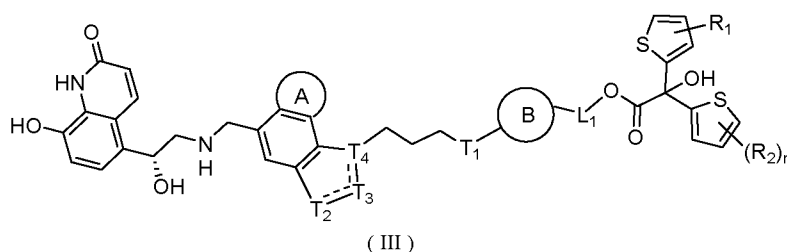
УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Одна молекула с двойной активностью в отношении мускаринового рецептора М3 и адренорецептора β_2 (МАВА) будет более склонна к проявлению синергетического лекарственного действия на мишень в случае постоянных фармакокинетических свойств, а также будет иметь соответствующие преимущества в составе по сравнению с двухкомпонентной комбинацией. Также будет легче составить рецептуру с другими терапевтическими средствами (такими как ингаляционные кортикостероиды), чтобы обеспечить тройную терапевтическую комбинацию. Таким образом, новый лекарственный препарат, обладающий активностью как агониста рецептора β_2 , так и антагониста мускаринового рецептора и подходящий для лечения респираторных заболеваний, таких как астма и хроническая обструктивная болезнь легких (COPD), представляет большую

клиническую ценность и интерес.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении предложено соединение по формуле (III) или его фармацевтически приемлемая соль,



где

R_1 выбран из группы, состоящей из H, галогена, C_{1-4} алкила и фенила;

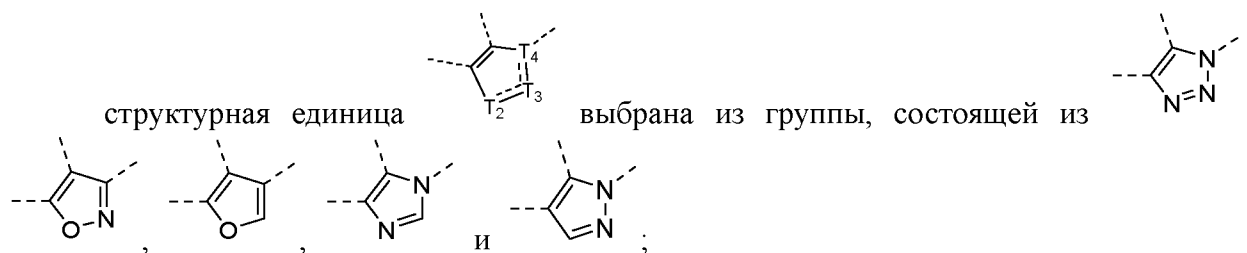
каждый R_2 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена и C_{1-4} алкила;

или два R_2 вместе с тиафеновым кольцом, к которому они присоединены, образуют бензотиофен;

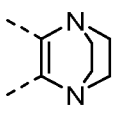
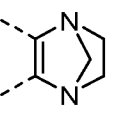
n выбрано из группы, состоящей из 1 и 2;

T_1 выбран из группы, состоящей из одинарной связи, $-NH-$ и $-N(CH_3)-$;

L_1 выбран из группы, состоящей из одинарной связи и $-CH_2-$;



кольцо A выбрано из группы, состоящей из следующих групп, необязательно замещенных 1 или 2 R_b : C_{4-6} циклоалкенил, 4–6-членный гетероциклоалкенил, 5–

6-членный гетероарил, ,  и фенил;

каждый R_b независимо выбран из группы, состоящей из $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CH_3$ и $-CH_2CH_3$;

кольцо B выбрано из группы, состоящей из цикlopentила, циклогексила и 6–10-членного гетероциклоалкила, причем 6–10-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1 R_a ;

R_a выбран из группы, состоящей из -F, -Cl, метила, -ОН и -CN;

где «гетеро» в «6–10-членном гетероциклоалкиле» включает 1, 2 или 3 гетероатома или группы гетероатомов, независимо выбранные из группы, состоящей из O, S, NH и N, где атом азота необязательно кватернизирован метилгалогенидом.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_1 выбран из группы, состоящей из H, -Cl, -Br, метила, трет-бутила и фенила.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_1 выбран из группы, состоящей из H, галогена и C_{1-4} алкила.

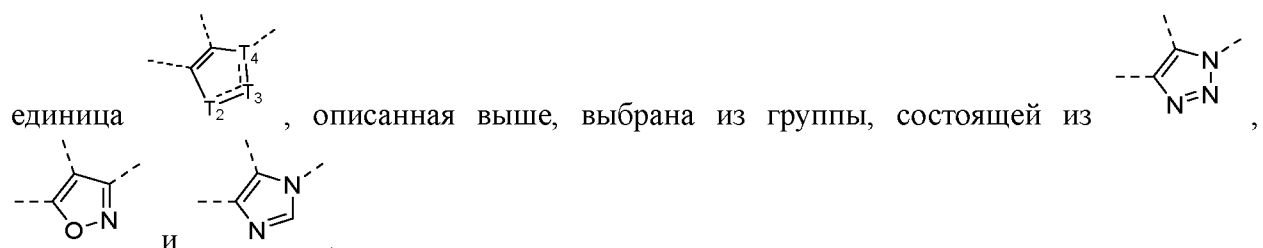
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_1 выбран из группы, состоящей из H, -Cl, -Br, метила и трет-бутила.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения каждый R_2 независимо выбран из группы, состоящей из H, -Cl, -Br, метила и трет-бутила.

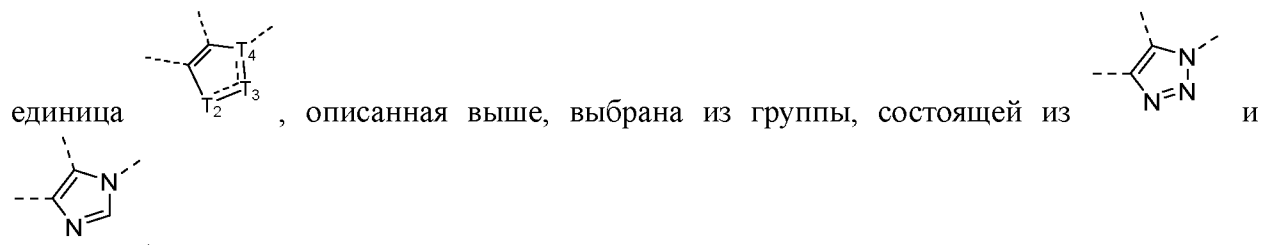
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения каждый R_2 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена и C_{1-4} алкила.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_1 и R_2 оба представляют собой H.

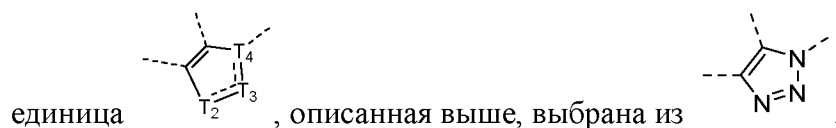
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения структурная



В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения структурная



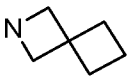
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения структурная

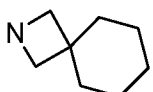
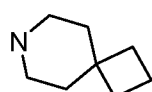
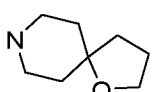


В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения T_1 выбран из группы, состоящей из одинарной связи и -N(CH₃)-.

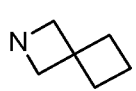
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо В выбрано из группы, состоящей из циклогексила и 6–10-членного гетероциклоалкила, причем 6–10-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1 R_a.

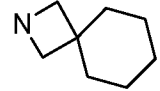
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо В, описанное выше, выбрано из группы, состоящей из цикlopентила, циклогексила и следующих групп, необязательно замещенных 1R_a: пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, диоксанил, дитианил, тетрагидрооксазинил, тетрагидротиазинил,

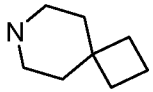
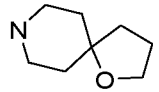
гексагидропиридазинил, гомопиперазинил, гомопиперидинил, диоксепанил, ,

,  и .

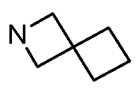
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо В, описанное выше, выбрано из группы, состоящей из циклогексила и следующих групп,

необязательно замещенных 1R_a: пиперидинил, пиперазинил, ,

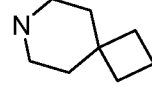
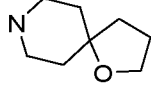
,

 и .

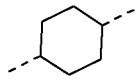
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо В, описанное выше, выбрано из группы, состоящей из циклогексила и следующих групп,

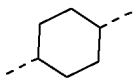
необязательно замещенных 1 R_a: ,

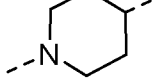
,

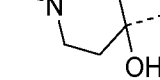
 и .

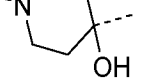
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо В, описанное выше, выбрано из циклогексила. В некоторых вариантах осуществления

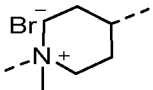
настоящего изобретения кольцо В, описанное выше, выбрано из .

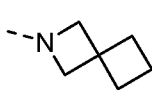
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо В, описанное выше, выбрано из группы, состоящей из ,

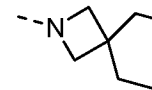
,

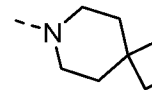
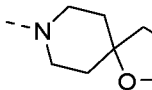
,

,

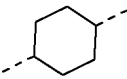
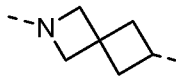
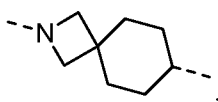
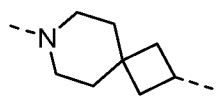
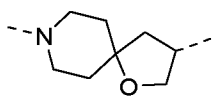
,

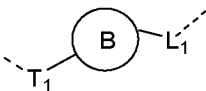
,

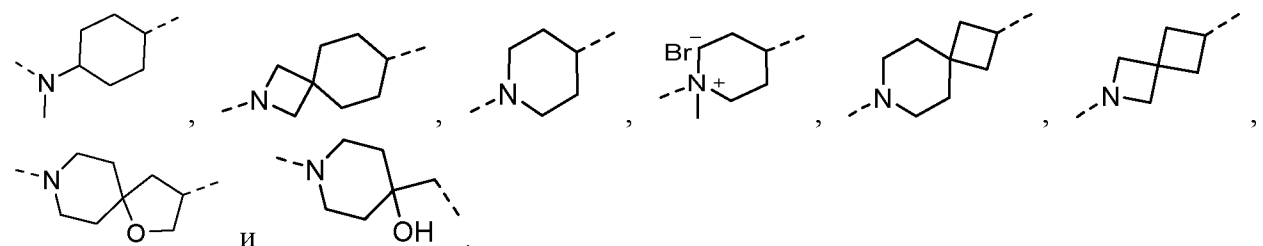
,

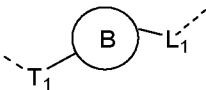
 и .

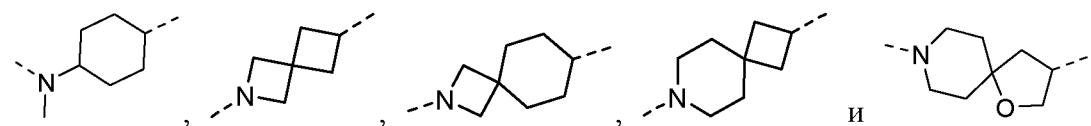
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо В,

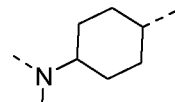
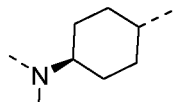
описанное выше, выбрано из группы, состоящей из , , ,  и .

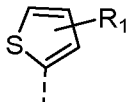
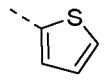
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения структурная единица , описанная выше, выбрана из группы, состоящей из

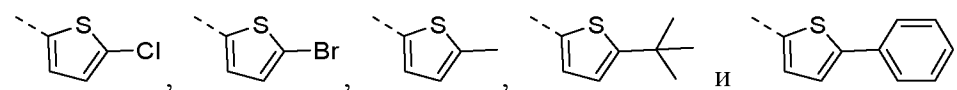


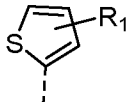
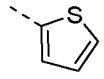
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения структурная единица , описанная выше, выбрана из группы, состоящей из

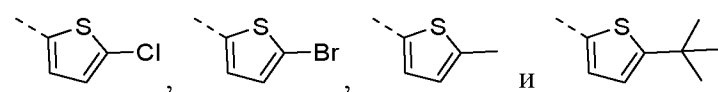


В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения структурная единица , описанная выше, выбрана из .

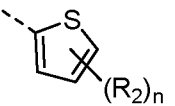
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения структурная единица , описанная выше, выбрана из группы, состоящей из ,

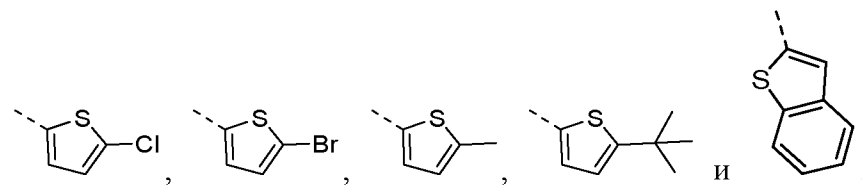


В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения структурная единица , описанная выше, выбрана из группы, состоящей из ,

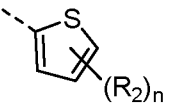


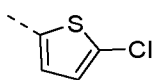
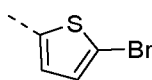
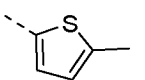
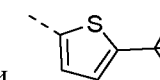
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения структурная

единица , описанная выше, выбрана из группы, состоящей из ,



В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения структурная

единица , описанная выше, выбрана из группы, состоящей из ,

, ,  и .

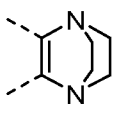
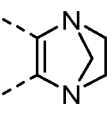
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения каждый R_b независимо выбран из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I и -CH₃.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_b выбран из -CH₃.

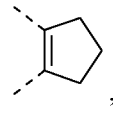
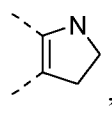
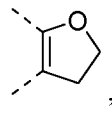
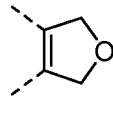
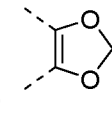
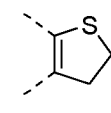
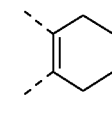
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_a выбран из группы, состоящей из -F, -CH₃, -OH и -CN.

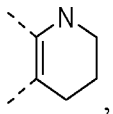
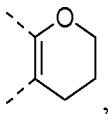
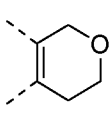
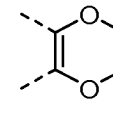
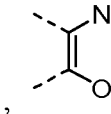
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_a выбран из группы, состоящей из -CH₃ и -OH.

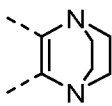
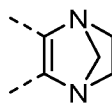
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо А, описанное выше, выбрано из группы, состоящей из C₄₋₆ циклоалкенила, 4–6-членного

гетероциклоалкенила, 5–6-членного гетероарила, ,  и фенила, где C₄₋₆ циклоалкенил, 4–6-членный гетероциклоалкенил и 5–6-членный гетероарил необязательно замещены 1 или 2R_b.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо А, описанное выше, выбрано из группы, состоящей из следующих групп, необязательно

замещенных 1 или 2R_b: , , , , , , ,

, , , , , пирролил, тиенил, фуранил, пиразолил, имидазолил, оксазолил, тиазолил, триазолил, пиридилил, пиримидинил, пиазинил,

пиридазинил, ,  и фенил.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо А, описанное выше, выбрано из группы, состоящей из следующих групп, необязательно

замещенных 1 или 2R_b: , , , , , , пиразолил и фенил.

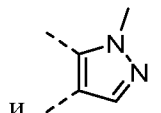
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо А,

описанное выше, выбрано из группы, состоящей из , , , , , , , ,  и .

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо А,

описанное выше, выбрано из группы, состоящей из , , , ,  и .

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо А,

описанное выше, выбрано из группы, состоящей из , , , , и .

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо А,

описанное выше, выбрано из группы, состоящей из ,  и .

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил или гетероарил содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O и S.

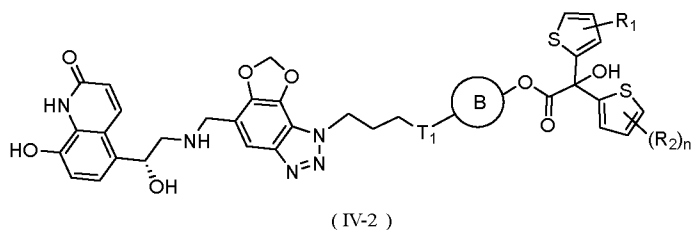
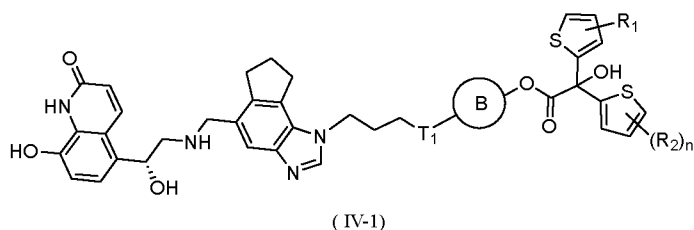
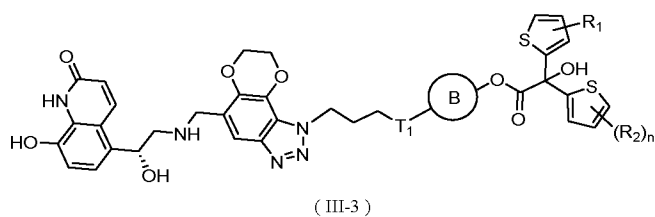
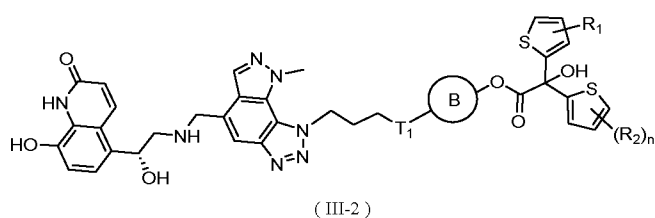
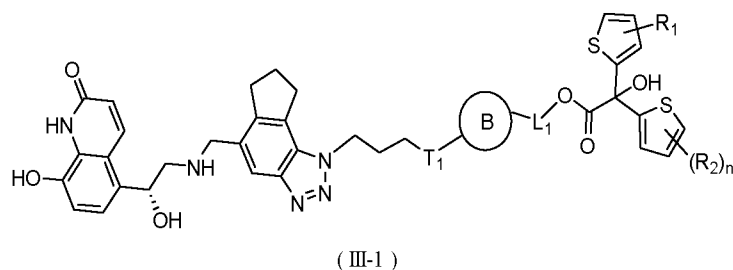
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения гетероциклоалкил,

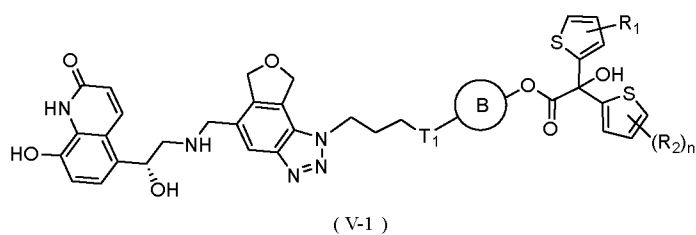
гетероциклоалкиенил или гетероарил содержит 1 или 2 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N и O.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения 6–10-членный гетероциклоалкил содержит моноциклическое кольцо, спирокольцо или мостиковое кольцо.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения 6–10-членный гетероциклоалкил содержит моноциклическое кольцо или спирокольцо.

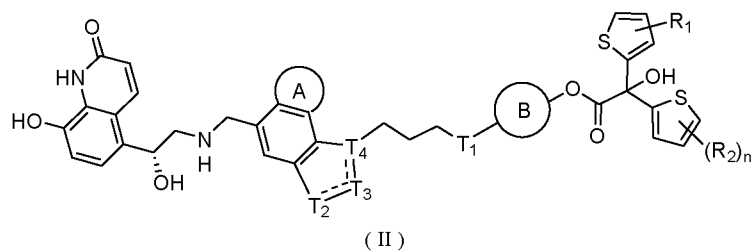
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединение, описанное выше, выбрано из группы, состоящей из структур (III-1), (III-2), (III-3), (IV-1), (IV-2) и (V-1),





где R_1 , R_2 , T_1 , n , L_1 и кольцо B имеют значения, указанные в настоящем документе.

В настоящем изобретении предложено соединение по формуле (II) или его фармацевтически приемлемая соль,



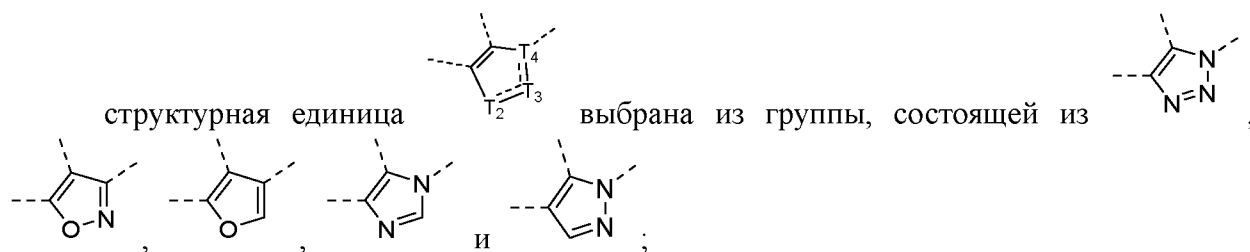
где

R_1 выбран из группы, состоящей из H, галогена и C_{1-4} алкила;

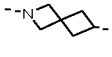
каждый R_2 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена и C_{1-4} алкила;

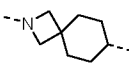
n выбрано из группы, состоящей из 1 и 2;

T_1 выбран из группы, состоящей из одинарной связи, $-NH-$ и $-N(CH_3)-$;

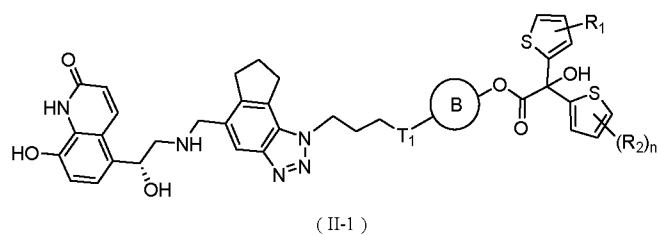


кольцо A выбрано из группы, состоящей из , , ,  и фенила;

кольцо B выбрано из группы, состоящей из циклогексила, пиперидинила, ,

и .

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, описанные выше, где соединение выбрано из структуры по формуле (II-1),



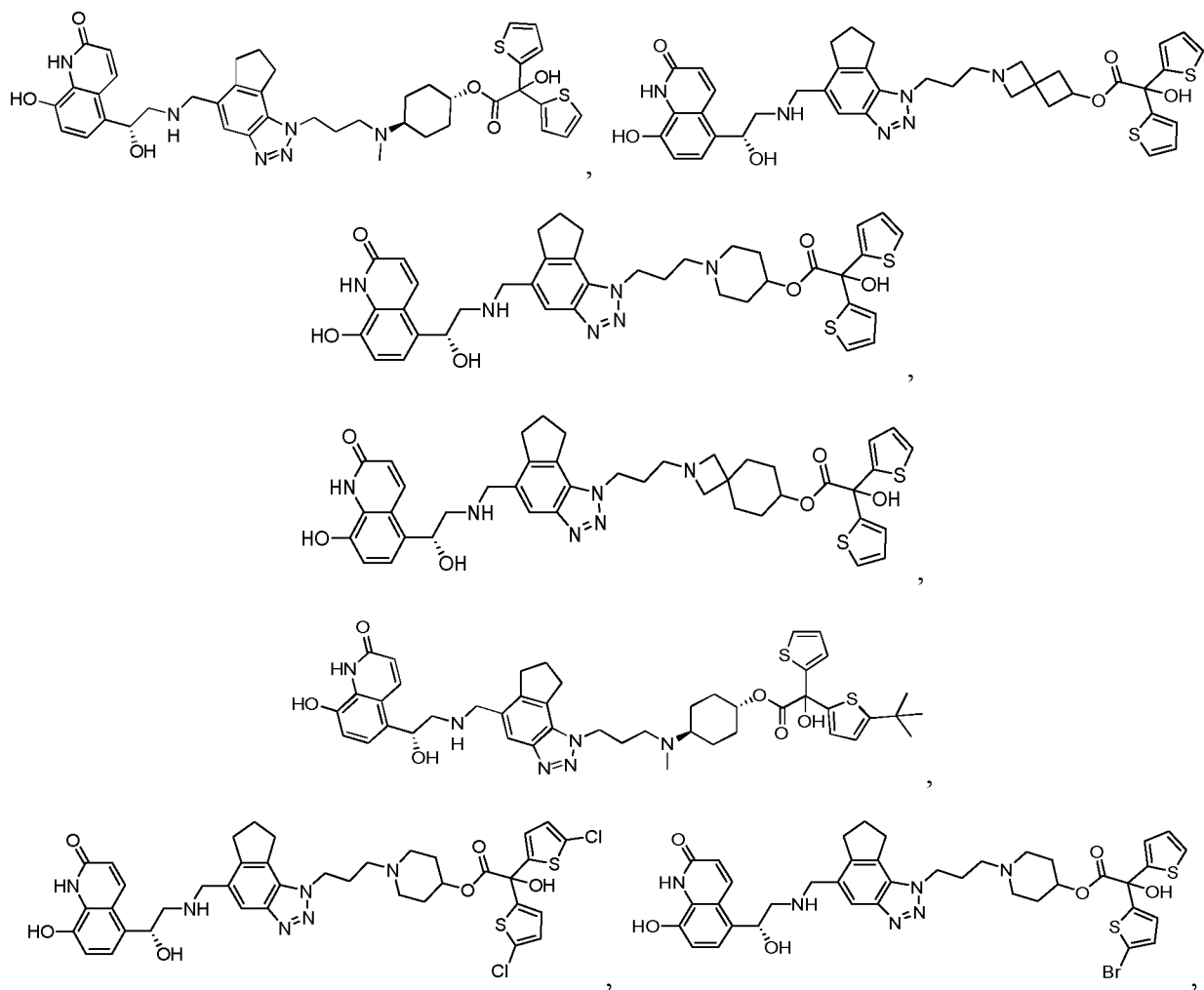
где R_1 , R_2 , T_1 , n и кольцо B имеют значения, указанные в настоящем документе.

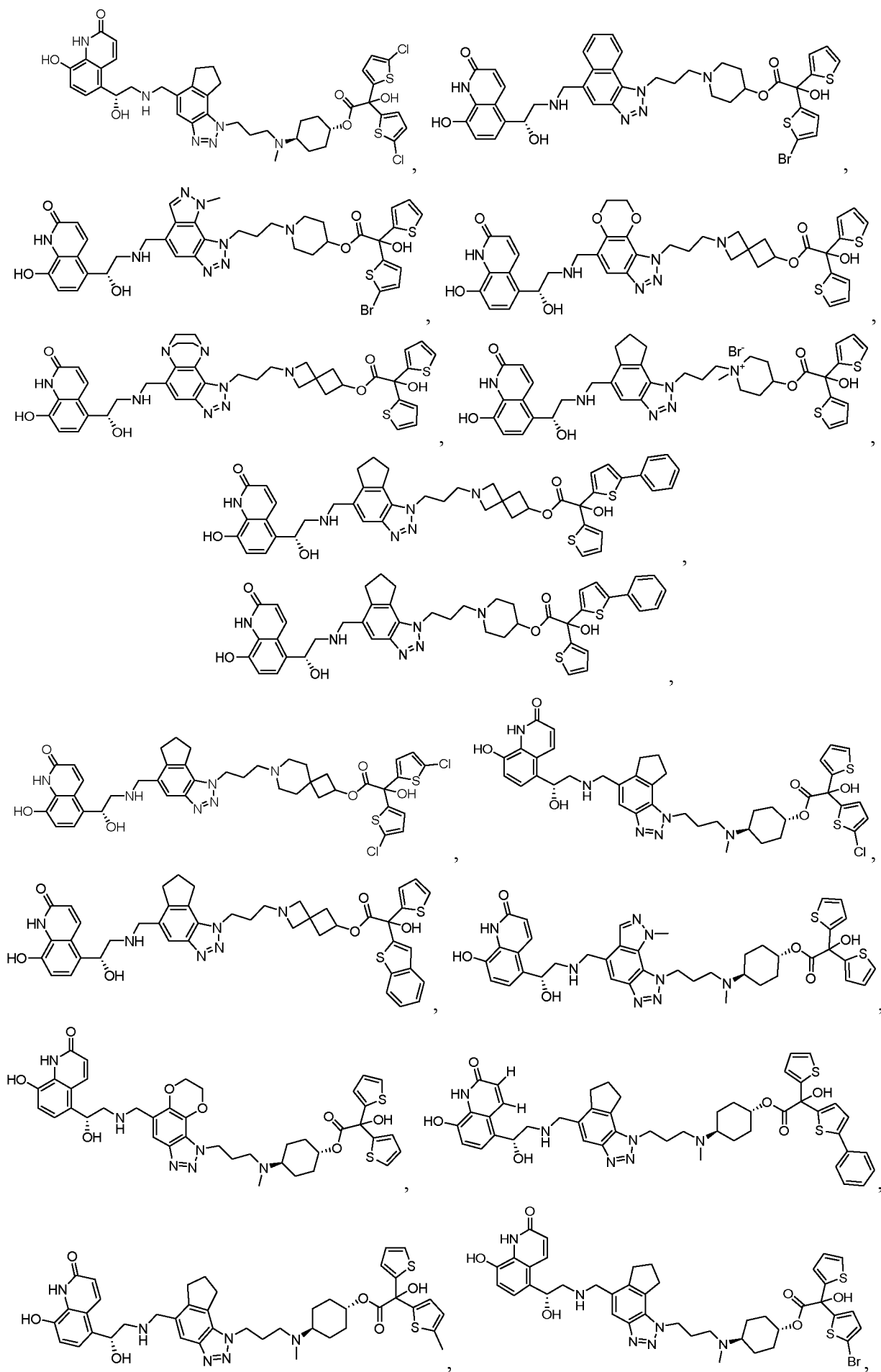
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R₁, описанный выше, выбран из группы, состоящей из H, -Cl, -Br и трет-бутила.

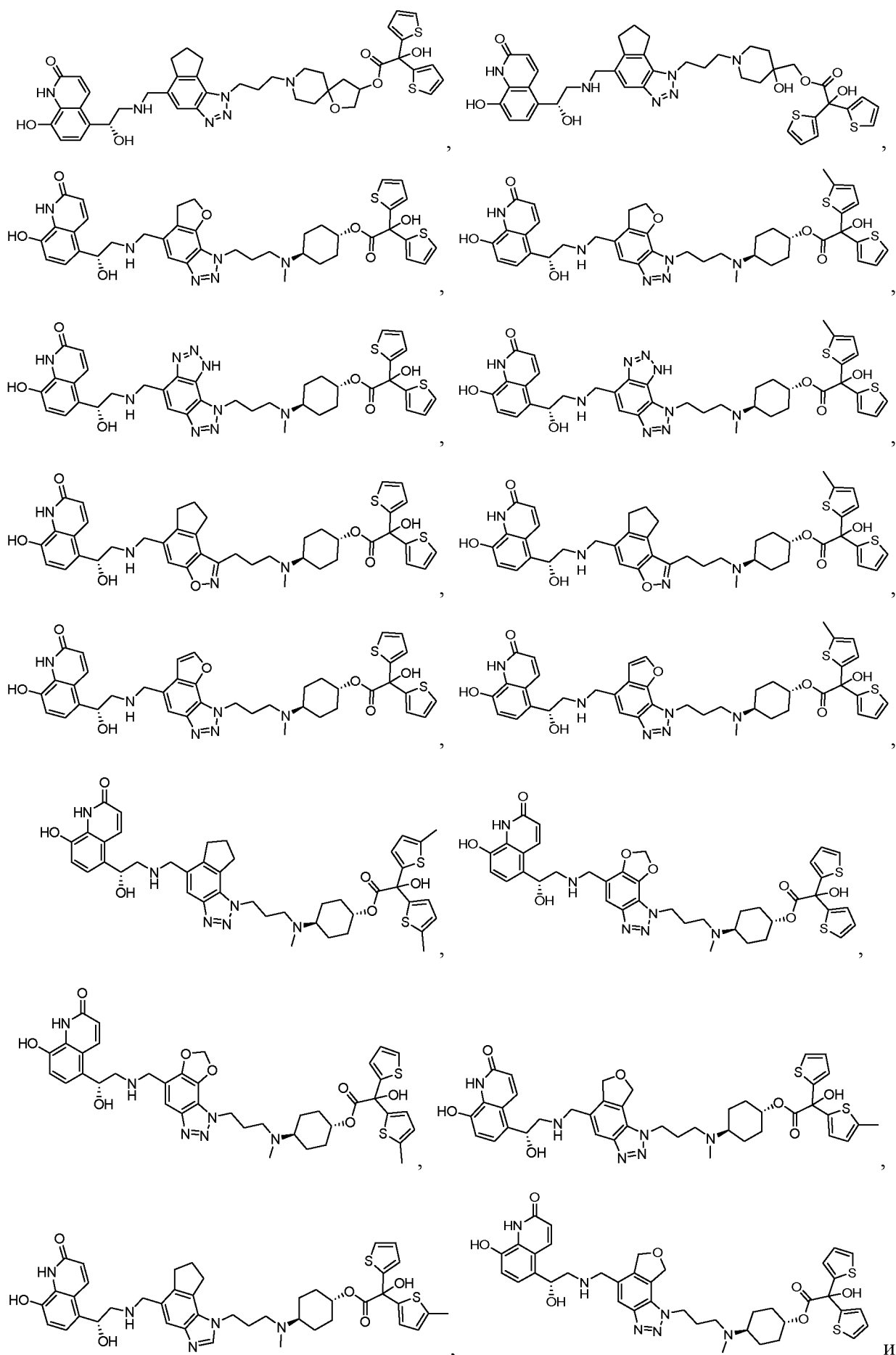
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения каждый R₂, описанный выше, независимо выбран из группы, состоящей из H, -Cl, -Br и трет-бутила.

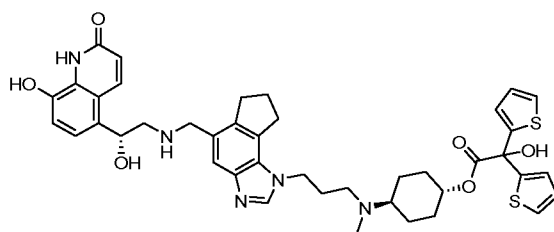
Некоторые другие варианты осуществления настоящего изобретения получены из любой комбинации переменных, как описано выше.

В настоящем изобретении также предложены соединения, как показано ниже, или их фармацевтически приемлемые соли:

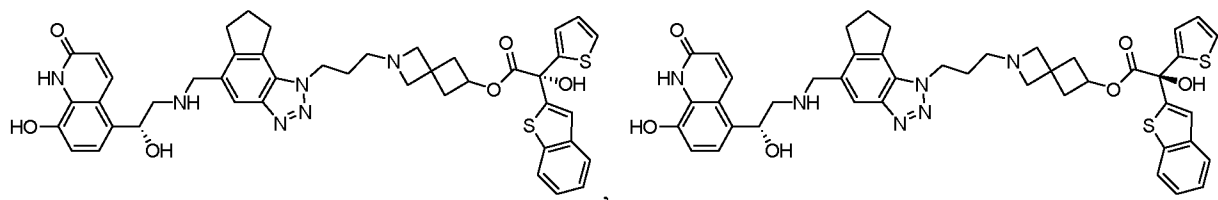
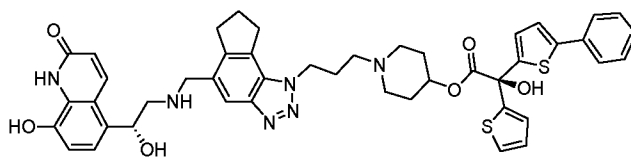
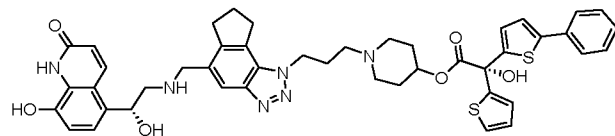
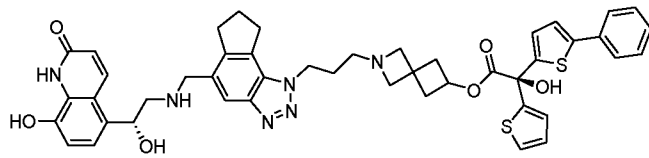
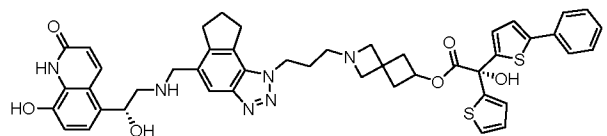
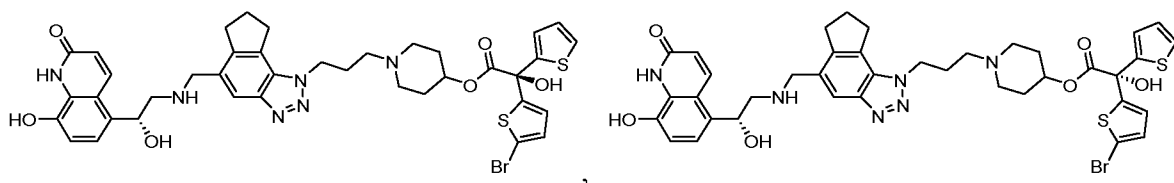
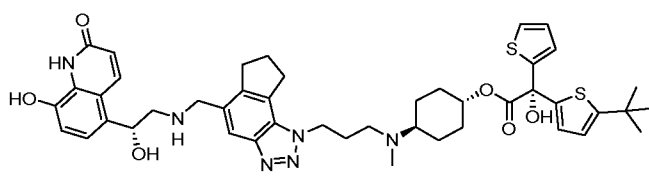
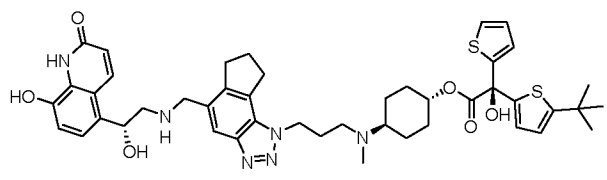


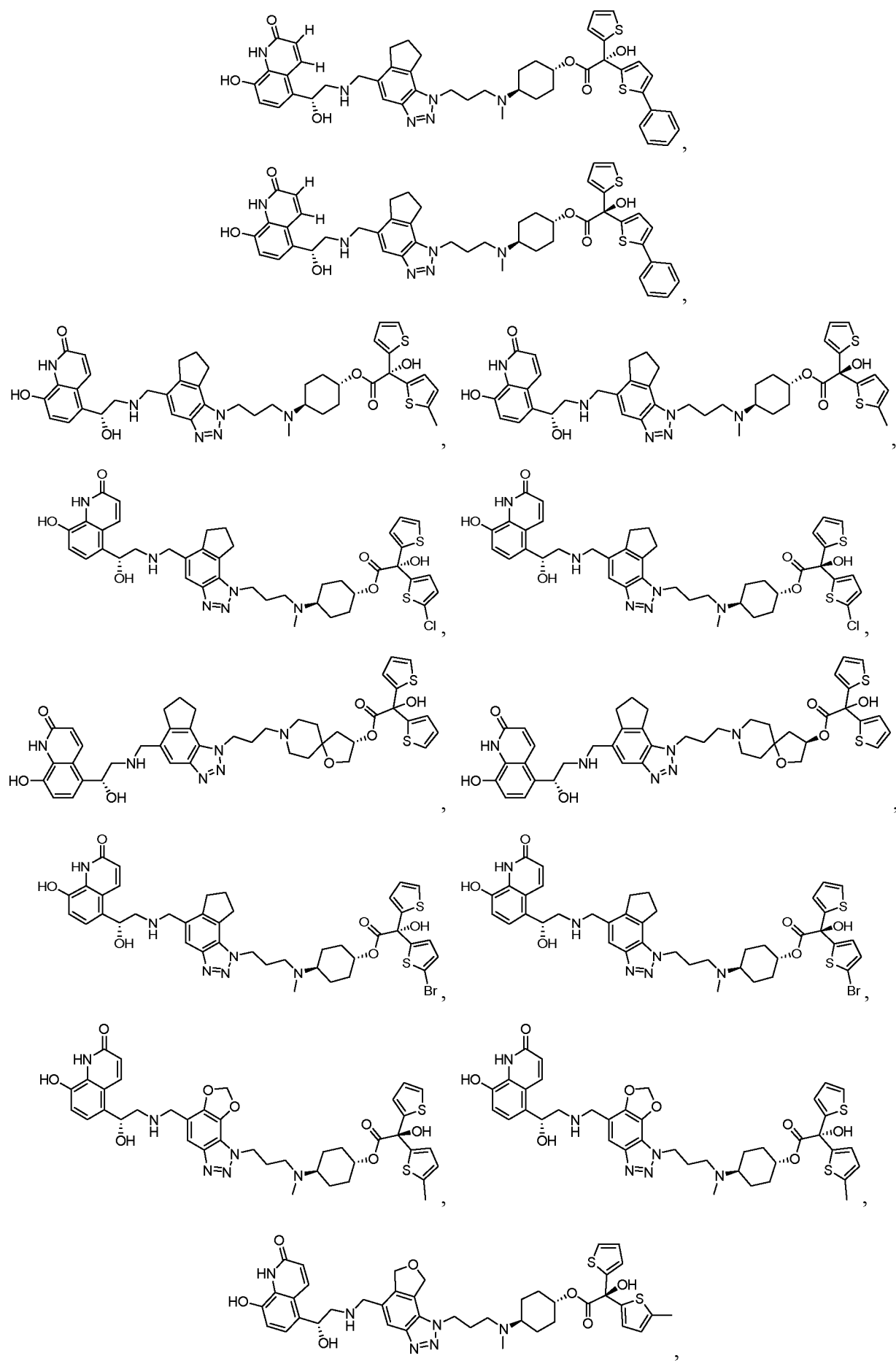


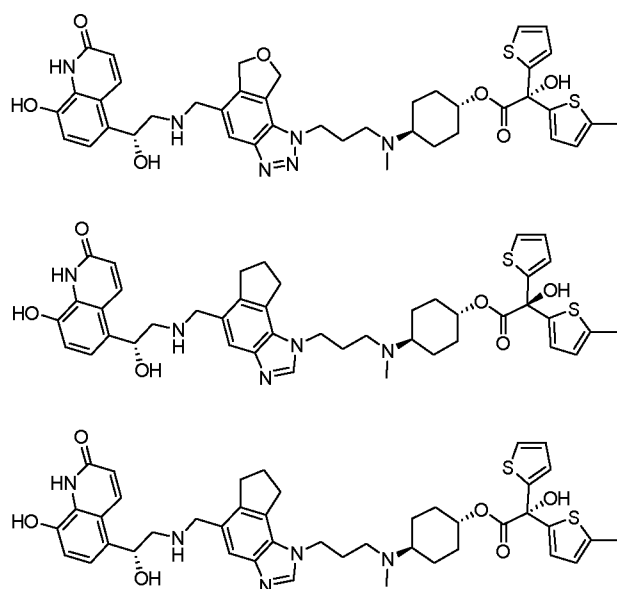




В настоящем изобретении также предложены соединения, как показано ниже, или их фармацевтически приемлемые соли:







В настоящем изобретении также предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль, описанные выше. Кроме того, фармацевтическая композиция может содержать фармацевтически приемлемый эксципиент.

В настоящем изобретении также предложено применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных выше, для получения лекарственного средства для лечения хронической обструктивной болезни легких (COPD).

В настоящем изобретении также предложено применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных выше, или фармацевтической композиции, описанной выше, для получения лекарственного средства для лечения хронической обструктивной болезни легких (COPD).

В настоящем изобретении также предложено применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных выше, или фармацевтической композиции, описанной выше, для лечения хронической обструктивной болезни легких (COPD).

В настоящем изобретении также предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, описанные выше, или фармацевтическая композиция, описанная выше, для применения при лечении хронической обструктивной болезни легких (COPD).

В настоящей заявке также предложен способ лечения хронической обструктивной болезни легких (COPD), который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных выше, или фармацевтической композиции, описанной выше.

ТЕХНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Соединение по настоящему изобретению обладает хорошей двойной активностью антагонизма в отношении мускаринового рецептора M3 и агонизма в отношении β 2-адренергического рецептора и обладает определенной селективностью по отношению к активности β 1. По сравнению с эталонным соединением AZD8871 указанное соединение имеет более высокую скорость клиренса после введения с помощью внутривенной инъекции, а также более длительный период полувыведения, более высокую экспозицию и более высокую биодоступность после внутритрахеального введения с помощью иглы небулайзера.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ И ОПИСАНИЕ

Если не указано иное, следующие термины и фразы, применяемые в настоящем документе, имеют следующие значения. Конкретный термин или фразу, если иное специально не определено, не следует считать неопределенным или неясным, а следует толковать в соответствии с его общепринятым значением. При ссылке на торговое наименование в данном документе подразумевается, что оно относится к соответствующему коммерческому продукту или его активному ингредиенту.

Термин «фармацевтически приемлемый» применяется в настоящем документе для тех соединений, материалов, композиций и/или дозированных форм, которые, в рамках здравого медицинского заключения, подходят для применения в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений и соизмеримы с разумным соотношением польза/риск.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к соли соединения по настоящему изобретению, которую получают из соединения, имеющего определенные заместители, обнаруженные настоящим изобретением, и относительно нетоксичной кислоты или основания. Когда соединение по настоящему изобретению содержит относительно кислотную функциональную группу, соль присоединения основания может быть получена путем приведения такого соединения в контакт с достаточным количеством основания в чистом растворе или подходящем инертном растворителе. Когда соединение по настоящему изобретению содержит относительно основную функциональную группу, соль присоединения кислоты может быть получена путем приведения соединения в контакт с достаточным количеством кислоты в чистом растворе или подходящем инертном

растворителе. Некоторые конкретные соединения по настоящему изобретению содержат как основные, так и кислотные функциональные группы, которые позволяют превращать соединения либо в соли присоединения основания, либо в соли присоединения кислоты.

Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, имеющего кислотную или основную группу, обычными химическими способами. Обычно такие соли получают, подвергая соединение в форме свободной кислоты или основания реакции со стехиометрическим количеством подходящего основания или кислоты в воде или органическом растворителе или в их смеси.

Если не указано иное, подразумевается, что термин «изомер» включает геометрические изомеры, цис-транс- изомеры, стереоизомеры, энантиомеры, оптические изомеры, диастереоизомеры и таутомеры.

Соединения по настоящему изобретению могут встречаться в форме определенного геометрического изомера или стереоизомера. В настоящем документе рассматриваются все такие соединения, включая цис- и транс- изомеры, (-)- и (+)-энантиомеры, (R)- и (S)-энантиомеры, диастереоизомеры, (D)-изомеры, (L)-изомеры и рацемические смеси и другие их смеси, такие как смесь, обогащенная энантиомером или диастереоизомером, все из которых входят в объем настоящего изобретения. Заместители, такие как алкил, могут иметь дополнительный асимметрический атом углерода. Все эти изомеры и их смеси входят в объем настоящего изобретения.

Если не указано иное, термин «энантиомер» или «оптический изомер» относится к стереоизомерам, которые являются зеркальными отображениями друг друга.

Если не указано иное, термин «цис-транс- изомер» или «геометрический изомер» является результатом неспособности одинарной связи кольцевого атома углерода или двойной связи свободно вращаться.

Если не указано иное, термин «диастереоизомер» относится к стереоизомерам, в которых каждая молекула имеет два или более хиральных центра и не является зеркальным отображением друг друга.

Если не указано иное, «(+)» представляет собой вращение вправо, «(-)» представляет собой вращение влево, а «(±)» представляет собой рацемизацию.

Если не указано иное, абсолютная конфигурация стереогенного центра

представлена клиновидной сплошной связью () и клиновидной пунктирной связью (), а относительная конфигурация стереогенного центра представлена прямой сплошной связью () и прямой пунктирной связью (). Волнистая линия () представляет собой клиновидную сплошную связь () или клиновидную пунктирную связь (), или волнистая линия () представляет собой прямую сплошную связь () или прямую пунктирную связь ().

Если не указано иное, термин «обогащенный одним изомером», «обогащенный одним энантиомером» или «обогащенный энантиомером» означает, что содержание одного из изомеров или энантиомеров составляет менее 100 % и более или равно 60 %, или более или равно 70 %, или более или равно 80 %, или более или равно 90 %, или более или равно 95 %, или более или равно 96 %, или более или равно 97 %, или более или равно 98 %, или более или равно 99 %, или более или равно 99,5 %, или более или равно 99,6 %, или более или равно до 99,7 %, или более или равно 99,8 %, или более или равно 99,9 %.

Если не указано иное, термин «изомерный избыток» или «энантиомерный избыток» относится к разнице между относительными процентными содержаниями двух изомеров или энантиомеров. Например, если содержание одного из изомеров или энантиомеров составляет 90 %, а содержание другого изомера или энантиомера составляет 10 %, изомерный или энантиомерный избыток (ее) составляет 80 %.

Оптически активные (R)- и (S)-изомеры и D и L-изомеры могут быть получены с помощью хирального синтеза или хиральных реагентов или другими традиционными способами. Энантиомер определенного соединения по настоящему изобретению может быть получен путем асимметричного синтеза или дериватизации с помощью хиральной добавки, причем полученную диастереоизомерную смесь разделяют, а вспомогательную группу отщепляют, чтобы получить желаемый чистый энантиомер. Альтернативно, когда молекула содержит основную функциональную группу (такую как амина) или кислотную функциональную группу (такую как карбоксильная), она реагирует с соответствующей оптически активной кислотой или основанием с образованием соли диастереоизомера, которая затем подвергается диастереоизомерному разделению с помощью традиционных в данной области техники способов с получением чистого энантиомера. Кроме того, энантиомер и диастереоизомер обычно выделяют посредством хроматографии с помощью

хиральной стационарной фазы, необязательно в сочетании с химической дериватизацией (например, карбаматом, полученным из аминов).

Соединение по настоящему изобретению может содержать неестественную пропорцию атомного изотопа на одном или более атомах, составляющих соединение. Например, соединение может быть помечено радиоактивным изотопом, таким как тритий (^3H), йод-125 (^{125}I), или С-14 (^{14}C). Другой пример: водород может быть заменен дейтерием с образованием дейтерированного лекарственного препарата, а связь, образованная дейтерием и углеродом, более прочная, чем связь, образованная обычными водородом и углеродом. По сравнению с недейтерированным лекарственным препаратом, дейтерированный лекарственный препарат имеет преимущества уменьшенных токсических побочных эффектов, повышенной стабильности, повышенной эффективности, увеличенного биологического периода полувыведения и т. п. Все изотопные варианты соединения, описанного в настоящем документе, независимо от того, являются ли они радиоактивными или нет, входят в объем настоящего изобретения.

Если не указано иное, термин «C₁₋₄ алкил» относится к линейной или разветвленной насыщенной углеводородной группе, состоящей из 1–4 атомов углерода. C₁₋₄ алкил включает C₁₋₂ алкил, C₁₋₃ алкил, C₂₋₃ алкил и т. п. и может быть одновалентным (например, метил), двухвалентным (например, метилен) или поливалентным (например, метенил). Примеры C₁₋₄ алкила включают, помимо прочего, метил (Me), этил (Et), пропи́л (включая н-пропи́л и изопропи́л), бути́л (включая н-бути́л, изобути́л, втор-бути́л, трет-бути́л) и т. п.

Если не указано иное, «C₄₋₆ циклоалки́л» относится к насыщенной циклической углеводородной группе, состоящей из 4–6 атомов углерода, включая моноциклические и бициклические системы. C₄₋₆ циклоалки́л включает C₄₋₅ циклоалки́л, C₅₋₆ циклоалки́л и т. п. и может быть одновалентным, двухвалентным или поливалентным. Примеры C₄₋₆ циклоалки́ла включают, помимо прочего, циклобути́л, циклопенти́л, циклогекси́л и т. п.

Если не указано иное, термин «C₄₋₆ циклоалкени́л» относится к не полностью насыщенной циклической углеводородной группе, состоящей из 4–6 атомов углерода, которая представляет собой моноциклическую или бициклическую кольцевую систему. C₄₋₆ циклоалкени́л включает C₄₋₅ циклоалкени́л, C₅₋₆ циклоалкени́л и т. п. и может быть одновалентным, двухвалентным или поливалентным. Неограничивающие примеры C₄₋₆

циклоалкенила включают, помимо прочего, циклопентенил, циклопентадиенил, циклогексенил, циклогексадиенил и т. п.

Если не указано иное, термин «4–6-членный гетероциклоалкил» сам по себе или в комбинации с другими терминами относится к насыщенной циклической группе, состоящей из 4–6 атомов в кольце, 1, 2, 3 или 4 из которых представляют собой гетероатомы, независимо выбранные из группы, состоящей из O, S и N, а остальные представляют собой атомы углерода, причем атом азота необязательно кватернизирован, а гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окислены (т. е. NO и S(O)_p, где p равно 1 или 2). Он включает моноциклические и бициклические системы, причем бициклическая система включает спироциклические, конденсированные и мостиковые кольца. Кроме того, что касается «4–6-членного гетероциклоалкила», гетероатом может занимать положение, в котором гетероциклоалкил соединен с остальной частью молекулы. 4–6-членный гетероциклоалкил включает 5–6-членный гетероциклоалкил, 4-членный гетероциклоалкил, 5-членный гетероциклоалкил, 6-членный гетероциклоалкил и т. п. Примеры 4–6-членного гетероциклоалкила включают, помимо прочего, азетидинил, оксетанил, тиетанил, пирролидинил, пиразолидинил, имидазолидинил, тетрагидротиенил (включая тетрагидротиен-2-ил, тетрагидротиен-3-ил и т. п.), тетрагидрофуранил (включая тетрагидрофуран-2-ил и т. п.), тетрагидропиранил, пиперидинил (включая 1-пиперидинил, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил и т. п.), пиперазинил (включая 1-пиперазинил, 2-пиперазинил и т. п.), морфолинил (включая 3-морфолинил, 4-морфолинил и т. п.), диоксанил, дитианил, изоксазолидинил, изотиазолидинил, 1,2-оксазинил, 1,2-тиазинил, гексагидропиридазинил и т. п.

Если не указано иное, термин «4–6-членный гетероциклоалкенил» относится к частично ненасыщенному (но не полностью ненасыщенному гетероарильному) неароматическому кольцу, состоящему из 4–6 атомов в кольце, 1, 2, 3 или 4 из которых представляют собой гетероатомы, независимо выбранные из группы, состоящей из O, S и N, а остальные представляют собой атомы углерода, причем атомы азота необязательно кватернизированы, а гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окислены (т. е. NO и S(O)_p, где p равно 1 или 2). Он включает моноциклические и бициклические системы, причем бициклическая система включает спироциклические, конденсированные и мостиковые кольца. Кроме того, что касается «4–6-членного гетероциклоалкенила»,

гетероатом может занимать положение, в котором гетероциклоалкил соединен с остальной частью молекулы. 4–6-членный гетероциклоалкенил включает 4-членный гетероциклил, 5-членный гетероциклил, 6-членный гетероциклил и т. п. Примеры 4–6-членного гетероциклоалкенила включают, помимо прочего, дигидропирролил, дигидрофуранил, дигидропиридинил, тетрагидропиридинил, дигидропиранил и т. п.

Если не указано иное, термины «5–6-членное гетероароматическое кольцо» и «5-6-членный гетероарил» применяются в настоящем документе взаимозаменяемо, а термин «5–6-членный гетероарил» относится к моноциклической группе, состоящей из 5–6 атомов в кольце с сопряженной π -электронной системой, из которых 1, 2, 3 или 4 атома в кольце представляют собой гетероатомы, независимо выбранные из группы, состоящей из O, S и N, а остальные представляют собой атомы углерода. Атом азота необязательно кватернизирован, а гетероатомы азота и серы необязательно окислены (т. е. NO и S(O)_p, где p равно 1 или 2). 5–6-членный гетероарил может быть соединен с остальной частью молекулы через гетероатом или атом углерода. 5–6-членный гетероарил включает 5-членный гетероарил и 6-членный гетероарил. Примеры 5–6-членного гетероарила включают, помимо прочего, пирролил (включая N-пирролил, 2-пирролил, 3-пирролил и т. п.), пиразолил (включая 2-пиразолил, 3-пиразолил и т. п.), имидазолил (включая N-имидазолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил, 5-имидазолил и т. п.), оксазолил (включая 2-оксазолил, 4-оксазолил, 5-оксазолил и т. п.), триазолил (включая 1H-1,2,3-триазолил, 2H-1,2,3-триазолил, 1H-1,2,4-триазолил, 4H-1,2,4-триазолил и т. п.), тетразолил, изоксазолил (включая 3-изоксазолил, 4-изоксазолил, 5-изоксазолил и т. п.), тиазолил (включая 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил и т. п.), фуранил (включая 2-фуранил, 3-фуранил и т. п.), тиенил (включая 2-тиенил, 3-тиенил и т. п.), пиридинил (включая 2-пиридинил, 3-пиридинил, 4-пиридинил и т. п.), пиразинил или пиримидинил (включая 2-пиримидинил, 4-пиримидинил и т. п.).

Если не указано иное, термин «6–10-членный гетероциклоалкил» сам по себе или в комбинации с другими терминами относится к насыщенной циклической группе, состоящей из 6–10 атомов в кольце, из которых 1, 2, 3 или 4 атома в кольце представляют собой гетероатомы, независимо выбранные из группы, состоящей из O, S и N, а остальные представляют собой атомы углерода, причем атом азота необязательно кватернизирован, а гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окислены (т. е. NO и S(O)_p, где p

равно 1 или 2). Он включает моноциклические, бициклические и трициклические системы, причем бициклические и трициклические системы включают спироциклические, конденсированные и мостиковые кольца. Кроме того, что касается «6–10-членного гетероциклоалкила», гетероатом может занимать положение, в котором гетероциклоалкил соединен с остальной частью молекулы. 6–10-членный гетероциклоалкил включает 6–7-членный гетероциклоалкил, 6–8-членный гетероциклоалкил, 6–9-членный гетероциклоалкил, 6-членный гетероциклоалкил, 7-членный гетероциклоалкил, 8-членный гетероциклоалкил, 9-членный гетероциклоалкил, 10-членный гетероциклоалкил и т. п. Примеры 6–10-членного гетероциклоалкила включают, помимо прочего, пиперидинил (включая 1-пиперидинил, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил и т. п.), пиперазинил (включая 1-пиперазинил, 2-пиперазинил и т. п.), морфолинил (включая 3-морфолинил, 4-морфолинил и т. п.), диоксанил, дитианил, изоксазолидинил, изотиазолидинил, 1,2-оксазинил, 1,2-тиазинил, гексагидропиридазинил, гомопиперазинил, гомопиперидинил, диоксепанил и т. п. .

Если не указано иное, термин «галоген» или «галоген», сам по себе или как часть другого заместителя, относится к атому фтора, хлора, брома или йода.

Атом углерода со знаком «*» может представлять собой хиральный атом углерода, присутствующий в форме одного (R) или (S) энантиомера или в форме, обогащенной одним энантиомером.

Термин «необязательный» или «необязательно» означает, что следующее за ним описанное событие или обстоятельство может, но не обязательно, происходить, и описание включает случаи, когда указанное событие или обстоятельство происходит, и случаи, когда оно не происходит.

Термин «замещенный» означает, что один или более атомов водорода у конкретного атома замещены заместителями, причем заместители могут включать варианты дейтерия и водорода, при условии, что валентность конкретного атома является нормальной, а замещенное соединение является стабильным. Когда заместителем является кислород (т. е. =O), это означает, что два атома водорода замещены. Замещения кислородом в ароматических группах не происходит. Термин «необязательно замещенный» означает, что атом может быть замещен заместителем или нет. Если не указано иное, тип и количество заместителей могут быть произвольными, если они достижимы химически.

Когда какая-либо переменная (например, R) встречается более одного раза в составе или структуре соединения, эта переменная в каждом случае определяется независимо. Так, например, если группа замещена 0-2 R, группа может быть необязательно замещена максимум двумя R, при этом определение R в каждом случае является независимым. Кроме того, комбинация заместителя и/или его варианта допустима только в том случае, если комбинация может привести к получению стабильного соединения.

Когда соединительная группа имеет номер 0, например $-(CRR)_0-$, это означает, что соединительная группа представляет собой одинарную связь.

Когда номер заместителя равен 0, это означает, что такого заместителя в структуре нет. Например, $-A-(R)_0$ означает, что структура на самом деле представляет собой -A.

Когда заместитель отсутствует, это означает, что такого заместителя в структуре нет. Например, когда X отсутствует в A-X, это означает, что структура на самом деле представляет собой A.

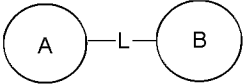
Когда одна из переменных выбирается из одинарной связи, это означает, что две группы, которые она соединяет, связаны напрямую. Например, в A-L-Z, когда L представляет собой одинарную связь, это означает, что структура на самом деле представляет собой A-Z.

Когда связь заместителя перекрестно соединена с двумя или более атомами в кольце, заместитель может быть связан с любым атомом в кольце. Например, структурная

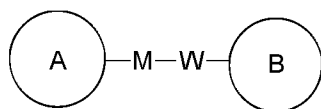
единица  или  означает, что замещение заместителя R может

происходить в любом положении циклогексила или циклогексадиенила. Если не указано, каким атомом указанный заместитель соединен с замещаемой группой, то заместитель может быть связан через любой свой атом. Например, пиридинил в качестве заместителя может быть присоединен к замещаемой группе через любой атом углерода пиридинового кольца.

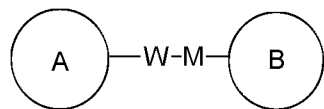
Когда направление соединения указанной соединительной группы не указано, направление соединения произвольное. Например, когда соединительная группа L,

содержащаяся в , представляет собой -M-W-, -M-W- может либо

соединить кольцо А и кольцо В в том же направлении, что и порядок чтения слева направо,

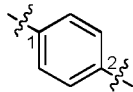


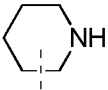
чтобы сформировать , либо соединить кольцо А и кольцо В в направлении, противоположном порядку чтения слева направо, чтобы сформировать

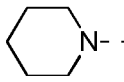
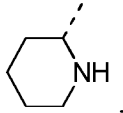
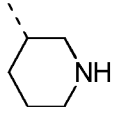
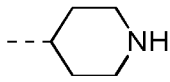


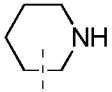
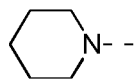
. Комбинация соединительной группы, заместителя и/или их варианта допустима только в том случае, если комбинация может привести к получению стабильного соединения.

Если не указано иное, когда группа имеет один или более соединяемых участков, любой один или более участков группы могут быть связаны с другими группами химическими связями. Когда для химической связи не существует определенного способа соединения и атомы Н присутствуют в месте соединения, количество атомов Н в соединяемом участке соответственно уменьшается на основе числа связанных химических связей, и таким образом образуется группа с соответствующим числом валентности. Химическая связь, соединяющая участок и другую группу, может быть представлена прямой сплошной связью ($\diagup$), прямой пунктирной связью ($\cdots$) или волнистой линией ($\sim$). Например, прямая сплошная связь в $-\text{OCH}_3$ относится к соединению с другой

группой через атом кислорода в группе; прямая пунктирная связь в  относится к соединению с другой группой через два конца атома азота в группе; волнистая линия в  относится к соединению с другой группой через атомы углерода в положениях

1 и 2 в фенильной группе;  означает, что любой соединяемый участок пиперидинила может быть соединен с другой группой через 1 связь по меньшей мере 4

способами соединения:  ,  ,  и  ; даже если -N-

соединен с атомом Н,  включает способ соединения  , но когда 1 связь соединена с участком, число Н в этом участке соответственно уменьшается на 1, и таким образом образуется одновалентный пиперидинил.

Если не указано иное, число атомов в кольце обычно определяется как число членов кольца. Например, «5–7-членное кольцо» относится к «кольцу», на котором 5–7 атомов расположены по кругу.

Термин «защитная группа» включает, помимо прочего, «аминозащитную группу», «гидроксизащитную группу» или «сульфидрильную защитную группу». Термин «аминозащитная группа» относится к защитной группе, подходящей для предотвращения побочных реакций у атома азота аминогруппы. Репрезентативные аминозащитные группы включают, помимо прочего: формил; ацил, такой как алканоил (такой как ацетил, трихлорацетил или трифторацетил); алкоксикарбонил, такой как трет-бутоксикарбонил (Boc); арилметоксикарбонил, такой как карбобензоксид (Cbz) и 9-флуоренилметоксикарбонил (Fmoc); арилметил, такой как бензил (Bn), тритил (Tr), 1,1-ди-(4'-метоксифенил)метил; и силил, такой как триметилсилил (TMS) и трет-бутилдиметилсилил (TBS). Термин «гидроксизащитная группа» относится к защитной группе, подходящей для предотвращения побочных реакций гидроксильной группы. Репрезентативные гидроксизащитные группы включают, помимо прочего: алкил, такой как метил, этил и трет-бутил; ацил, такой как алканоил (такой как ацетил); арилметил, такой как бензил (Bn), п-метоксибензил (PMB), 9-флуоренилметил (Fm) и дифенилметил (DPM); и силил, такой как триметилсилил (TMS) и трет-бутилдиметилсилил (TBS).

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены различными синтетическими способами, хорошо известными специалистам в данной области техники, включая конкретные варианты осуществления, перечисленные ниже, варианты осуществления, образованные их комбинациями с другими способами химического синтеза, и их эквиваленты, известные специалистам в данной области техники. Предпочтительные варианты осуществления включают, помимо прочего, примеры по настоящему изобретению.

Структура соединения по настоящему изобретению может быть подтверждена обычными способами, хорошо известными специалистам в данной области; если настоящее изобретение относится к абсолютной конфигурации соединения, эта абсолютная конфигурация может быть подтверждена с помощью обычных способов в данной области техники. Например, в способе рентгеновской дифракции монокристалла

(SXRД — англ.: single crystal X-ray diffraction) данные интенсивности дифракции выращенного монокристалла собираются с помощью дифрактометра Bruker D8, источником света является CuK α -излучение, а режимом сканирования является φ/ω -сканирование; после сбора соответствующих данных прямой способ (Shelxs97) дополнительно применяется для анализа кристаллической структуры и, таким образом, может быть подтверждена абсолютная конфигурация.

Растворители, применяемые в настоящем изобретении, коммерчески доступны. В настоящей заявке применяются следующие сокращения: aq. и H₂O представляют собой воду; eq представляет собой эквивалент; Boc представляет собой трет-бутилоксикарбонил; PE представляет собой петролейный эфир; ACN представляет собой ацетонитрил; EtOAc представляет собой этилацетат; EtOH представляет собой этанол; MeOH представляет собой метанол; TBS представляет собой трет-бутилдиметилсилил; ВЭЖХ представляет собой высокоэффективную жидкостную хроматографию; ЖХМС представляет собой жидкостную хроматографию/масс-спектрометрию; к.т. представляет собой комнатную температуру; т.пл. представляет собой температуру плавления; °C представляет собой градус Цельсия; ч представляет час; мл представляет собой миллилитр; mM представляет миллимоли на литр; ммоль представляет миллимоли; мкмоль представляет собой микромоль; ЯМР представляет собой ядерно-магнитную спектроскопию водорода; MS представляет собой масс-спектрометрию; мин представляет собой минуты; а pH представляет собой отрицательный логарифм молярной концентрации ионов водорода.

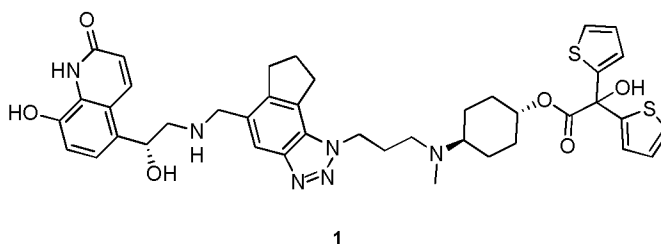
Соединения названы в соответствии с общепринятыми правилами номенклатуры в данной области техники или с помощью программного обеспечения ChemDraw®, а названия в каталогах поставщиков даны для коммерчески доступных соединений.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

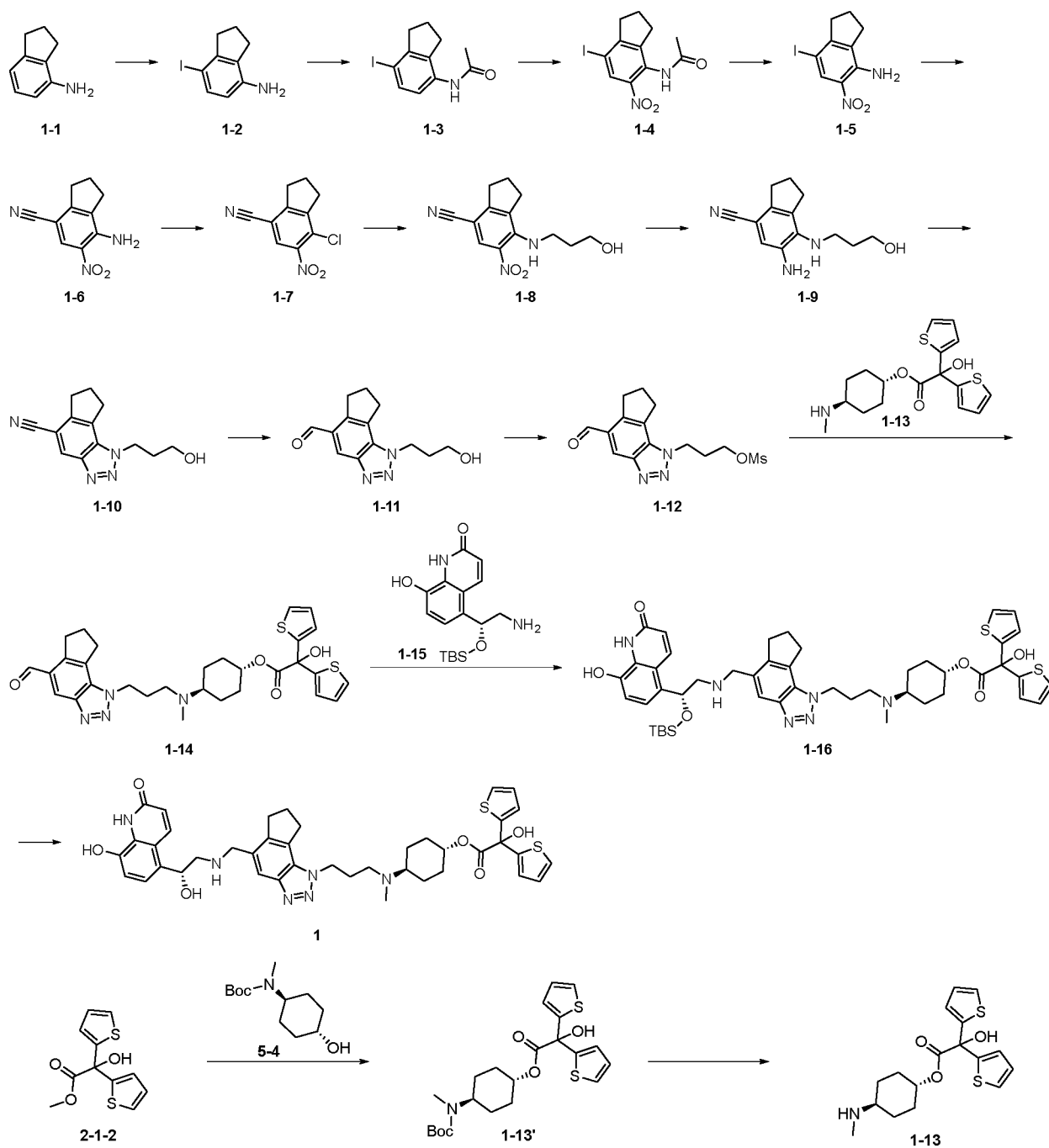
Настоящее изобретение подробно описано ниже с помощью примеров, которые, однако, никоим образом не предназначены для невыгодного ограничения объема настоящего изобретения. Настоящее изобретение подробно описано в настоящем документе, и также были раскрыты конкретные варианты осуществления, при этом специалистам в данной области техники будет очевидно, что в конкретные варианты осуществления могут быть внесены различные изменения и модификации без отступления от сущности и объема настоящего изобретения. Все реагенты, применяемые в настоящем

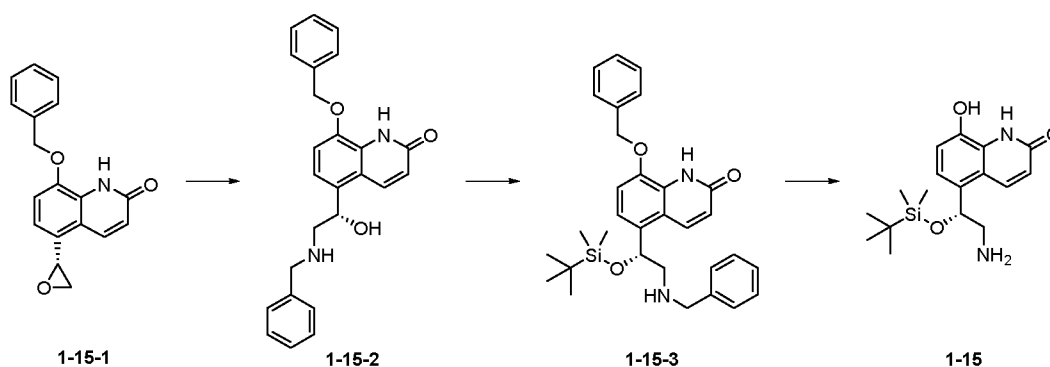
изобретении, являются коммерчески доступными и могут применяться без дополнительной очистки.

Пример 1



Путь синтеза





Стадия 1: синтез соединения 1-2

Соединение 1-1 (15 г) растворяли в уксусной кислоте (75 мл) и воде (75 мл) и при перемешивании добавляли перборат натрия (17,33 г). Смесь охлаждали до 0 °С и медленно по каплям добавляли раствор йодида калия (18,70 г) в воде (150 мл). Смесь нагревали до комнатной температуры (25 °С) и перемешивали в течение 0,5 ч. После завершения реакции реакционный раствор фильтровали и осадок на фильтре промывали 500 мл воды. Твердое вещество собирали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением соединения 1-2, которое непосредственно применяли на следующей стадии.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,32 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,30 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 3,65 (s, 2H), 2,92–2,84 (m, 4H), 2,18–2,05 (m, 2H).

МС-ИЭР расщ. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 260, получено 260,0.

Стадия 2: синтез соединения 1-3

Соединение 1-2 (26,5 г) растворяли в тетрагидрофуране (250 мл) и добавляли уксусный ангидрид (15,66 г) и диизопропилэтиламин (26,44 г). Смесь нагревали до 45 °С и перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакции реакционный раствор разбавляли 500 мл этилацетата, последовательно промывали 500 мл воды и 500 мл насыщенного солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением соединения 1-3, которое непосредственно применяли на следующей стадии.

МС-ИЭР расщ. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 302, получено 302,0.

Стадия 3: синтез соединения 1-4

К суспензии соединения 1-3 (5 г) в уксусном ангидриде (50 мл) добавляли концентрированную азотную кислоту (2,41 г, чистота: 65 %) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0–25 °С в течение 2 ч. После завершения реакции реакционный

раствор фильтровали и осадок на фильтре промывали 50 мл петролейного эфира. Твердое вещество собирали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением соединения 1-4, которое непосредственно применяли на следующей стадии.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,69 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 3,06–2,97 (m, 4H), 2,26–2,21 (m, 3H), 2,14 (t, $J=7,6$ Гц, 2H).

МС-ИЭР расч. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 347, получено 346,9.

Стадия 4: синтез соединения 1-5

Соединение 1-4 (14,5 г) растворяли в этаноле (400 мл) и добавляли раствор соляной кислоты (6 М, 139,64 мл). Смесь нагревали до 85 °С и перемешивали в течение 72 ч. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении для удаления большей части этанола и фильтровали. Осажденное твердое вещество собирали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением соединения 1-5, которое непосредственно применяли на следующей стадии.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,38 (s, 1H), 5,96 (s, 2H), 3,03–2,83 (m, 4H), 2,28–2,09 (m, 2H).

МС-ИЭР расч. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 305, получено 304,9.

Стадия 5: синтез соединения 1-6

Соединение 1-5 (8,5 г) растворяли в диметилсульфоксиде (100 мл) и добавляли оксид меди (799,95 мг) и ацетилнитрил (3,86 г). Смесь нагревали до 130 °С и перемешивали в течение 4 ч. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и выливали в 750 мл воды и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (350 мл $\times$ 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (350 мл $\times$ 1), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, а остаток отделяли и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат/петролейный эфир, 0–30 %) с получением соединения 1-6.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,38 (s, 1H), 6,37 (s, 2H), 3,15 (t, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,84 (t, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,35–2,26 (m, 2H).

Стадия 6: синтез соединения 1-7

Смесь хлорида меди (6,25 г) и ацетонитрила (470 мл) нагревали до 65 °С, одной порцией добавляли трет-бутилнитрит (5,99 г) и порциями добавляли соединение 1-6 (4,72

г). Смесь перемешивали при 65 °С в течение 0,5 ч. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха при пониженном давлении. К остатку добавляли этилацетат (500 мл) и раствор соляной кислоты (6 М, 200 мл) с последующим отделением жидкости. Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, а остаток отделяли и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат/петролейный эфир, 0–10 %) с получением соединения 1-7.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,01 (s, 1H), 3,28 (t, $J=7,6$ Гц, 2H), 3,16 (t, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,31 (t, $J=7,6$ Гц, 2H).

Стадия 7: синтез соединения 1-8

Соединение 1-7 (3,74 г) растворяли в тетрагидрофуране (150 мл) и добавляли триэтиламин (4,25 г) и 3-аминопропанол (3,79 г). Смесь нагревали до 65 °С и перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и выливали в 300 мл воды и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (300 мл). Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (300 мл $\times$ 1), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, а остаток отделяли и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: дихлорметан, 100 %) с получением соединения 1-8.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,66 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 3,90–3,75 (m, 4H), 3,29 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,04 (t, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,23–2,13 (m, 2H), 1,96–1,88 (m, 2H), 1,47 (t, $J=4,4$ Гц, 1H).

МС-ИЭР расщ. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 262, получено 261,9.

Стадия 8: синтез соединения 1-9

Соединение 1-8 (2,35 г) растворяли в смешанном растворе метанола, тетрагидрофурана и воды (135 мл, объемное соотношение: 1/1/1) и добавляли порошок восстановленного железа (3,01 г) и хлорид аммония (2,41 г). Смесь нагревали до 70 °С и перемешивали в течение 2 ч. После завершения реакции реакционный раствор фильтровали, фильтрат собирали, концентрировали досуха при пониженном давлении, отделяли и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле

(элюент: этилацетат/петролейный эфир, 0–50 %) с получением соединения 1-9.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 6,79 (s, 1H), 3,91–3,81 (m, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,05–2,92 (m, 4H), 2,16–2,08 (m, 2H), 1,88–1,79 (m, 2H).

МС-ИЭР расщ. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 232, получено 232,0.

Стадия 9: синтез соединения 1-10

Соединение 1-9 (2 г) диспергировали в растворе соляной кислоты (6 М, 14,41 мл) и систему охлаждали до 0 °С. Медленно по каплям добавляли раствор нитрита натрия (894,97 мг) в воде (8 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0–25 °С в течение 1 ч. После завершения реакции реакционный раствор подвергали отделению жидкости в этилацетате (200 мл) и воде (200 мл). Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением соединения 1-10, которое непосредственно применяли на следующей стадии.

МС-ИЭР расщ. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 243, получено 243,0.

Стадия 10: синтез соединения 1-11

Соединение 1-10 (2 г) растворяли в растворе муравьиной кислоты (80 мл, чистота: 75 %) и добавляли никель-алюминиевый сплав (3,54 г). Смесь нагревали до 90 °С и перемешивали в течение 16 ч. Реакционный раствор фильтровали, фильтрат собирали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Добавляли 200 мл этанола и при перемешивании добавляли водный раствор гидроксида натрия (2 М, 41,28 мл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали на ледяной бане, доводили до pH 6–7 с помощью 2 N раствора соляной кислоты, концентрировали при пониженном давлении для удаления большей части метанола и экстрагировали этилацетатом (250 мл $\times$ 2). Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением соединения 1-11, которое непосредственно применяли на следующей стадии.

МС-ИЭР расщ. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 246, получено 246,0.

Стадия 11: синтез соединения 1-12

Соединение 1-11 (250 мг) растворяли в дихлорметане (20 мл) и добавляли триэтиламин (309,41 мг) и метансульфонилхлорид (233,51 мг). Смесь перемешивали при

25 °C в течение 0,5 ч. Параллельно проводили две реакции. После завершения реакции реакционный раствор подвергали отделению жидкости в дихлорметане (200 мл) и воде (200 мл). Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали досуха при пониженном давлении, отделяли и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: метанол/дихлорметан, 0–2 %) с получением соединения 1-12.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 324, получено 324,0.

Стадия 12: синтез соединения 1-13'

Соединение 2-1-2 (11,09 г), растворенное в безводном толуоле (100 мл), добавляли к соединению 5-4 (10 мг), растворенному в безводном толуоле (100 мл), с последующим добавлением гидрида натрия (872 мг, чистота : 60 %). Смесь перемешивали при 155 °C в течение 2 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и реакцию гасили 4 % водным раствором бикарбоната натрия (200 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (200 мл × 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, а остаток отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат, 20:1–6:1) с получением соединения 1-13'.

МС-ИЭР расщ. $[M+H-18]^+$ 434, получено 434,1.

Стадия 13: синтез соединения 1-13

Соединение 1-13' (400 мг) растворяли в этилацетате (4 мл) и добавляли раствор хлористого водорода в этилацетате (6,64 мл, 4 М). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 ч. Реакционный раствор доводили до pH около 8 насыщенным водным раствором карбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 1-13.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 352, получено 352,1.

Стадия 14: синтез соединения 1-14

Соединение 1-13 (200 мг) растворяли в ацетонитриле (20 мл) и добавляли

диизопропилэтиламин (220,62 мг), йодид калия (141,69 мг) и соединение 1-12 (184,00 мг). Смесь нагревали до 90 °C и перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали досуха при пониженном давлении, отделяли и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: метанол/дихлорметан, 0–5 %) с получением соединения 1-14.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 579, получено 579,2.

Стадия 15: синтез ацетатной соли соединения 1-15.

Соединение 1-15-1 (2 г) добавляли к бензиламину (4,92 г). Смесь перемешивали при 150 °C в течение 0,5 ч в условиях микроволнового излучения. Реакцию гасили водой (40 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (40 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (80 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, а остаток отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат, 10:1–0:1, дихлорметан/метанол: 20:1–10:1) с получением соединения 1-15-2. МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 401, получено 401,1.

Соединение 1-15-2 (50 мг) растворяли в ДХМ (1 мл) и добавляли 2,6-диметилпиридин (26,8 мг) и трет-бутилдиметилсилилтрифторметансульфонат (36,30 мг) при 0 °C. Смесь перемешивали при 20 °C в течение 2 ч. Реакцию гасили водой (2 мл) и полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (2 мл × 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (2 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 1-15-3. МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 515, получено 515,2.

Соединение 1-15-3 (10 г) растворяли в метаноле (100 мл) и добавляли уксусную кислоту (1,67 мл) и $Pd(OH)_2$ (2 г, 20 %). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 16 ч в атмосфере водорода (15 фунтов/кв. дюйм). Реакционный раствор фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением ацетатной соли неочищенного соединения 1-15. МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 335, получено 334,9.

Стадия 16: синтез соединения 1-16

Соединение 1-14 (325 мг) и соединение 1-15 (187,83 мг) растворяли в метаноле (10 мл) и тетрагидрофуране (8 мл) и добавляли молекулярное сито 4А (300 мг),

диизопропилэтиламин (217,73 мг) и триацетоксиборгидрид натрия (595,09 мг). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 3 ч и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (595,09 мг). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (595,09 мг). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 3 ч. Реакционный раствор концентрировали досуха и добавляли 10 мл воды. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (20 мл × 2). Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали досуха при пониженном давлении, отделяли и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: метанол/дихлорметан, 0–10 %) с получением соединения 1-16.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 897, получено 897,5.

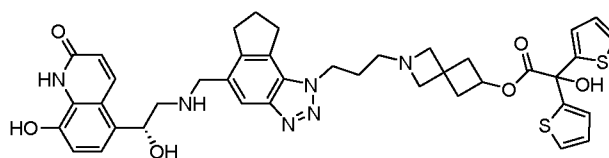
Стадия 17: синтез трифторацетатной соли соединения 1.

Соединение 1-16 (213 мг) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) и добавляли тригидрофторид триэтиламина (191,35 мг). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали досуха при пониженном давлении и отделяли посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Welch Xitimate C18, длина × внутренний диаметр: 100 мм × 40 мм, 3 мкм; способ получения: неочищенный продукт растворяли в диметилсульфоксиде и фильтровали через фильтрующую мембрану 0,45 мкм с получением раствора образца; система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (содержащая 0,075 % трифторуксусной кислоты), способ градиентного элюирования: ацетонитрил, от 17 % до 57 % за 8 мин) с получением соли трифторацетата соединения 1.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 10,86–10,34 (m, 2H), 9,87 (s, 1H), 9,43–9,01 (m, 2H), 8,15 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,47 (d, $J=4,0$ Гц, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,15 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,07 (s, 2H), 7,03–6,76 (m, 3H), 6,53 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,42 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,78 (s, 3H), 4,38 (s, 2H), 3,36 (s, 4H), 3,19 (s, 2H), 3,09 (s, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,54 (s, 1H), 2,32 (s, 2H), 2,22 (s, 2H), 1,99 (s, 4H), 1,64 (d, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,46 (d, $J=10,8$ Гц, 2H).

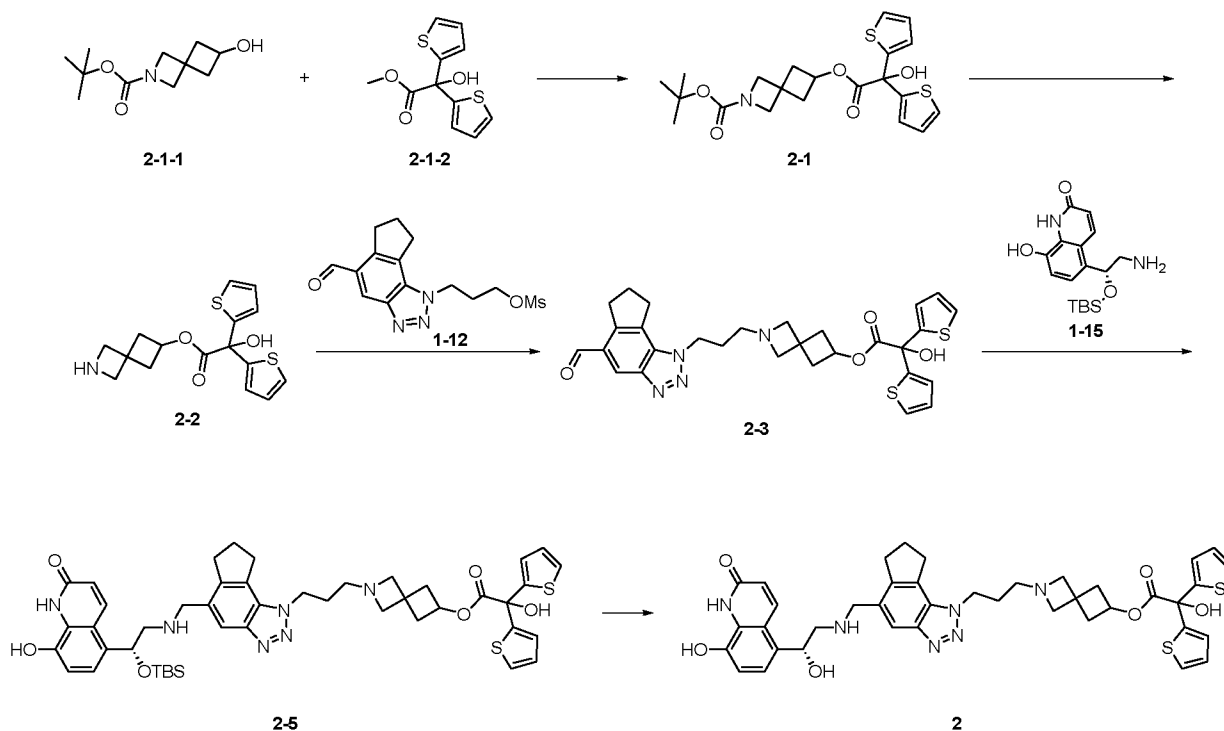
МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 783, получено 783,4.

Пример 2



2

Путь синтеза



Стадия 1: синтез соединения 2-1

Соединения 2-1-1 (1,80 г) и 2-1-2 (2,79 г) растворяли в безводном толуоле (50 мл) и добавляли порциями гидрид натрия (168 мг, чистота: 60 %) при комнатной температуре. Смесь нагревали до 130 °С и перемешивали в течение 14 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (20 мл), чтобы погасить реакцию. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, а остаток отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат, 1:0–5:1) с получением соединения 2-1.

МС-ИЭР расщ. $[M+H-18]^+$ 418, получено 418.

Стадия 2: синтез соединения 2-2

Соединение 2-1 (1,10 г) растворяли в диоксане (2 мл) и добавляли раствор соляной кислоты/диоксана (10 мл, 4 М). Смесь перемешивали при комнатной температуре в

течение 0,5 ч. Реакционный раствор доводили до pH около 7 насыщенным водным раствором карбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (40 мл). Органическую фазу отбрасывали, а водную фазу дополнительно доводили до pH около 10 насыщенным водным раствором карбоната натрия и экстрагировали смесью дихлорметана/метанола = 10:1 (30 мл × 4). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 2-2.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 336, получено 336.

Стадия 3: синтез соединения 2-3

Соединение 2-2 (135 мг) растворяли в ацетонитриле (10 мл) и добавляли диизопропилэтиламин (156,04 мг), йодид калия (167,02 мг) и соединение 1-12 (130,14 мг). Смесь нагревали до 90 °C и перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакции реакционный раствор выливали в 30 мл воды и полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (50 мл × 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали досуха при пониженном давлении, отделяли и очищали посредством препаративной толстослойной хроматографии (элюент: метанол/дихлорметан = 1/20) с получением соединения 2-3.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 563, получено 563,3.

Стадия 4: синтез соединения 2-5

Соединение 2-3 (115 мг) и соединение 1-15 (68,36 мг) растворяли в метаноле (5 мл) и тетрагидрофуране (4 мл) и добавляли молекулярное сито 4A (150 мг) и триацетоксиборгидрид натрия (216,57 мг). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 ч и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (216,57 мг). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 71 ч. Реакционный раствор концентрировали досуха и добавляли 10 мл воды. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (20 мл × 2). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали досуха при пониженном давлении, отделяли и очищали посредством препаративной толстослойной хроматографии (элюент: метанол/дихлорметан = 1/20) с получением соединения 2-5.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 881, получено 881,4.

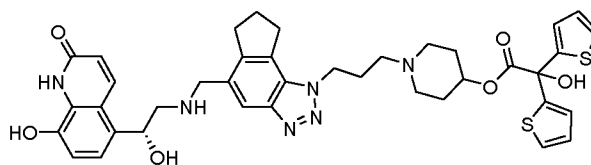
Стадия 5: синтез формиатной соли соединения 2

Соединение 2-5 (96 мг) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) и добавляли тригидрофторид триэтиламина (87,81 мг). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали досуха при пониженном давлении и отделяли посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18, длина × внутренний диаметр: 75 мм × 30 мм, 3 мкм; способ получения: неочищенный продукт растворяли в диметилсульфоксиде и фильтровали через фильтрующую мембрану 0,45 мкм с получением раствора образца; система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (содержащая 0,225 % муравьиной кислоты), способ градиентного элюирования: ацетонитрил, от 0 % до 30 % за 7 мин) с получением формиатной соли соединения 2.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 10,77–9,94 (m, 1H), 8,21 (s, 2H), 8,13 (d, $J=10,0$ Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,46 (d, $J=4,4$ Гц, 2H), 7,06 (d, $J=3,6$ Гц, 3H), 7,00–6,95 (m, 2H), 6,91 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,42 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,91 (t, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,67 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,91 (s, 6H), 3,29 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,22 (s, 2H), 3,17 (s, 1H), 3,14 (s, 2H), 2,94 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,87–2,76 (m, 2H), 2,54 (s, 1H), 2,41 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,21–2,07 (m, 4H), 1,90–1,81 (m, 2H).

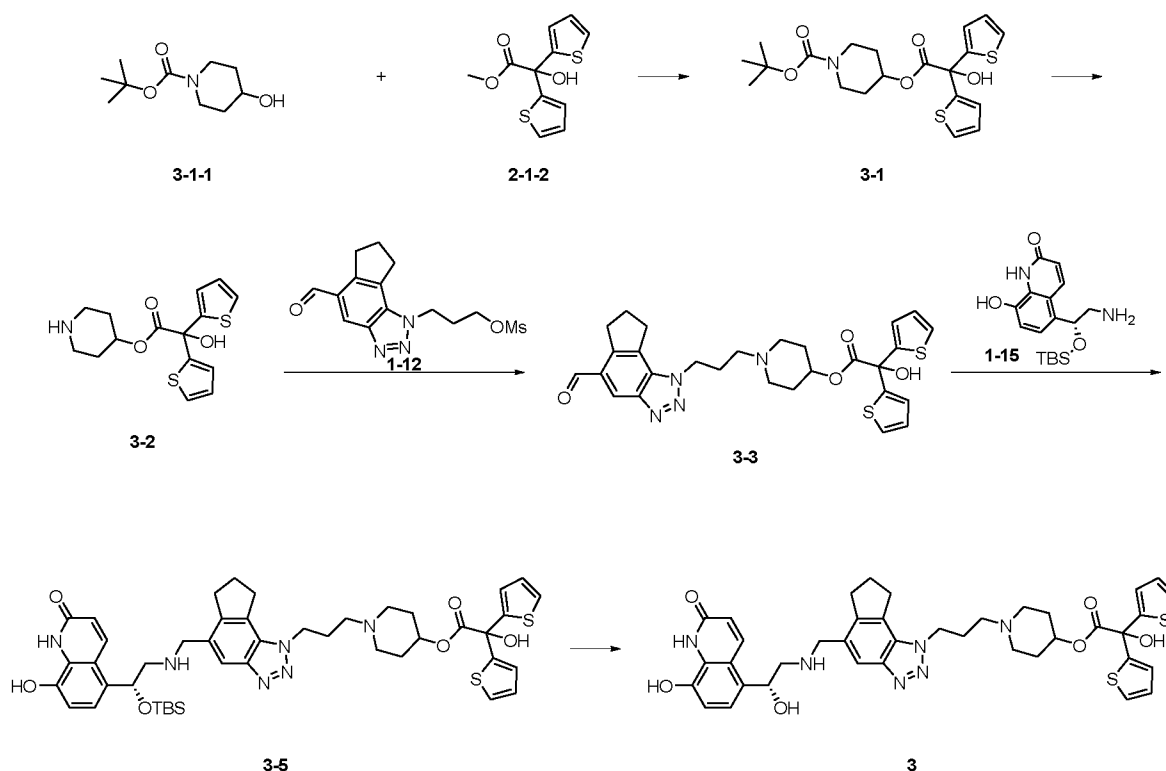
МС-ИЭР расщ. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 767, получено 767,4.

Пример 3



3

Путь синтеза



Стадия 1: синтез соединения 3-1

Соединение 3-1-1 (1 г) и соединение 2-1-2 (1,26 г) растворяли в толуоле (20 мл) и добавляли 4-диметиламинопиридин (607,01 мг). Смесь нагревали до 120 °С и перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и выливали в 50 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония, чтобы погасить реакцию. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении, отделяли и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат/петролейный эфир, 0–30 %) с получением соединения 3-1.

Стадия 2: синтез соединения 3-2

Соединение 3-1 (681 мг) растворяли в этилацетате (5 мл) и добавляли раствор хлористого водорода/этилацетата (4 М, 12,06 мл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 ч. После завершения реакции реакционный раствор разбавляли 100 мл этилацетата, доводили pH до 7–8 раствором карбоната натрия и подвергали отделению жидкости. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха при

пониженном давлении. Остаток суспендировали с 5 мл этилацетата и фильтровали, твердое вещество собирали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением соединения 3-2.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 324, получено 324,0.

Стадия 3: синтез соединения 3-3

Соединение 3-2 (100 мг) растворяли в ацетонитриле (10 мл) и добавляли диизопропилэтиламин (119,88 мг), йодид калия (128,31 мг) и соединение 1-12 (99,98 мг). Смесь нагревали до 90 °C и перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакции реакционный раствор выливали в 30 мл воды и полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (50 мл $\times$ 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали досуха при пониженном давлении, отделяли и очищали посредством препаративной толстослойной хроматографии (элюент: метанол/дихлорметан = 1/20) с получением соединения 3-3.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 551, получено 551,3.

Стадия 4: синтез соединения 3-5

Соединение 3-3 (121 мг) и соединение 1-15 (73,49 мг) растворяли в метаноле (5 мл) и тетрагидрофуране (4 мл) и добавляли молекулярное сито 4A (150 мг) и триацетоксиборгидрид натрия (232,84 мг). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 ч и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (232,84 мг). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 71 ч. Реакционный раствор концентрировали досуха и добавляли 10 мл воды. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (20 мл $\times$ 2). Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали досуха при пониженном давлении, отделяли и очищали посредством препаративной толстослойной хроматографии (элюент: метанол/дихлорметан = 1/20) с получением соединения 3-5.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 869, получено 869,4.

Стадия 5: синтез формиатной соли соединения 3

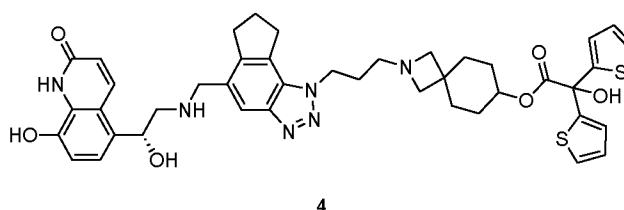
Соединение 3-5 (130 мг) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) и добавляли тригидрофторид триэтиламина (120,56 мг). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 ч. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали досуха при

пониженном давлении и отделяли посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Welch Xtimate C18, длина × внутренний диаметр: 100 мм × 40 мм, 3 мкм); способ получения: неочищенный продукт растворяли в диметилсульфоксиде и фильтровали через фильтрующую мембрану 0,45 мкм с получением раствора образца; система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (содержащая 0,075 % трифторуксусной кислоты), способ градиентного элюирования: ацетонитрил, от 10 % до 50 % за 8 мин) с получением формиатной соли соединения 3.

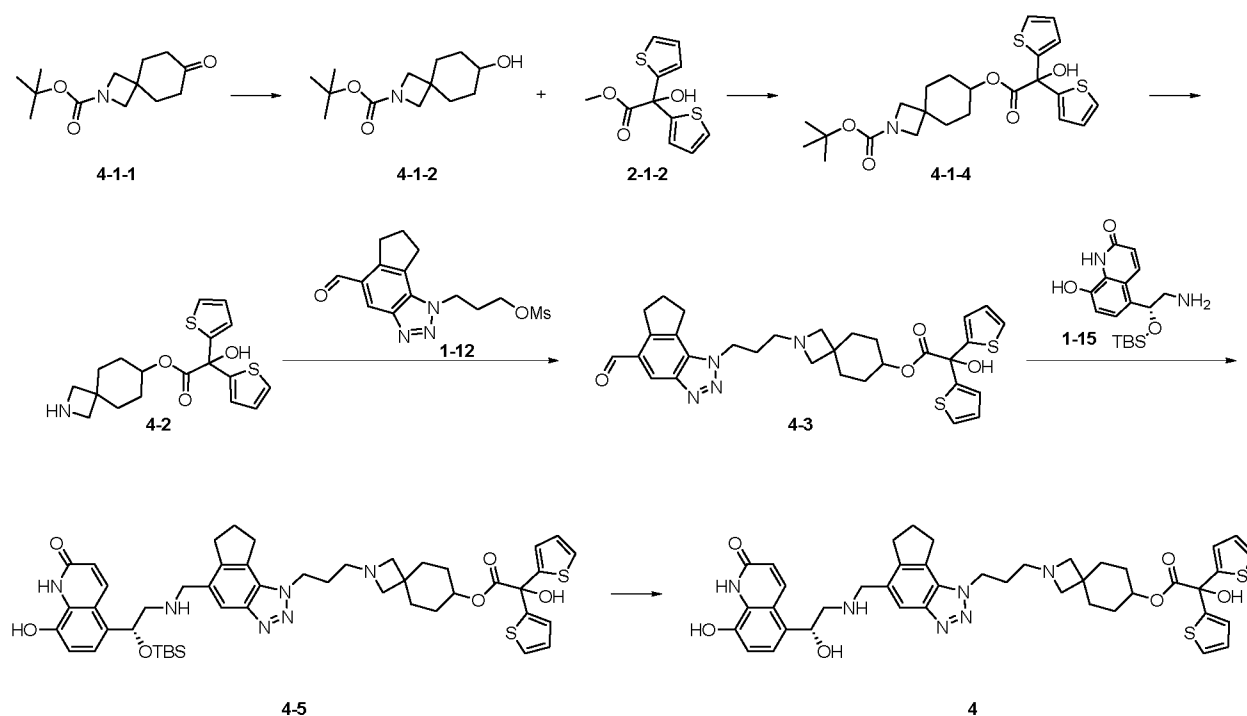
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 10,51 (s, 2H), 10,08–9,66 (m, 1H), 9,18 (d, $J=19,2$ Гц, 2H), 8,23–8,05 (m, 2H), 7,46 (s, 3H), 7,25–7,06 (m, 3H), 6,98 (d, $J=7,2$ Гц, 3H), 6,53 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,41 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 5,20–4,90 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,53–3,32 (m, 5H), 3,22–3,09 (m, 6H), 2,73 (s, 1H), 2,33–2,20 (m, 3H), 2,10 (s, 1H), 2,06–1,85 (m, 3H), 1,75 (s, 1H).

МС-ИЭР расщ. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 756, получено 756,1.

Пример 4



Путь синтеза



Стадия 1: синтез соединения 4-1-2

Соединение 4-1-1 (250 мг) растворяли в метаноле (4 мл) и добавляли боргидрид натрия (118 мг) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 0,5 ч. Добавляли воду (5 мл), чтобы погасить реакцию, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл × 2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 4-1-2.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 3,60–3,54 (m, 4H), 3,32–3,30 (m, 1H), 1,90–1,77 (m, 4H), 1,58–1,48 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,36–1,26 (m, 2H).

Стадия 2: синтез соединения 4-1-4

Соединение 4-1-2 (161 мг) и соединение 2-1-2 (170 мг) растворяли в безводном толуоле (4 мл) и добавляли порциями трет-бутоксид калия (45 мг) и безводный сульфат магния (161 мг) при комнатной температуре. Смесь нагревали до 120 °С и перемешивали в течение 2 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли гидрид натрия (13 мг, чистота: 60 %). Полученную смесь нагревали до 120 °С и перемешивали в течение 2 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли к насыщенному водному раствору хлорида аммония (10 мл) на ледяной бане, чтобы погасить реакцию. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл × 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, а остаток отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат, 1:0–5:1) с получением соединения 4-1-4.

МС-ИЭР расщ. [M+H-18-56]⁺ 390, получено 390.

Стадия 3: синтез соединения 4-2

Соединение 4-1-4 (200 мг) растворяли в растворе диоксана (2 мл) и добавляли водный раствор муравьиной кислоты (4 мл, концентрация: 75 %). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 14 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и к остатку добавляли насыщенный водный раствор карбоната натрия (10 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл × 4). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при

пониженном давлении с получением неочищенного соединения 4-2 (150 мг, бесцветное масло, чистота: 85 %).

МС-ИЭР рассч. $[M+H]^+$ 364, получено 364.

Стадия 4: синтез соединения 4-3

Соединение 1-12 (62 мг) растворяли в ацетонитриле (10 мл) и добавляли диизопропилэтиламин (74,34 мг), йодид калия (47,74 мг) и соединение 4-2 (69,69 мг). Смесь нагревали до 90 °С и перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали досуха при пониженном давлении, отделяли и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат/петролейный эфир, 0–50 %; метанол/дихлорметан, 0–5 %) с получением соединения 4-3.

МС-ИЭР рассч. $[M+H]^+$ 591, получено 591,2.

Стадия 5: синтез соединения 4-5

Соединение 4-3 (40 мг) и соединение 1-15 (22,65 мг) растворяли в метаноле (2,5 мл) и тетрагидрофуране (2 мл) и добавляли молекулярное сито 4А (50 мг) и триацетоксиборгидрид натрия (71,75 мг). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (71,75 мг). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 24 ч. Реакционный раствор концентрировали досуха и добавляли 10 мл воды. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (20 мл × 2). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали досуха при пониженном давлении, отделяли и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: метанол/дихлорметан, 0–2 %) с получением соединения 4-5.

МС-ИЭР рассч. $[M+H]^+$ 909, получено 909,5.

Стадия 6: синтез формиатной соли соединения 4

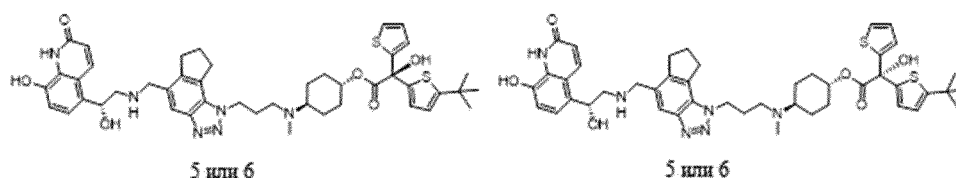
Соединение 4-5 (35 мг) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) и добавляли тригидрофторид триэтиламина (31,03 мг). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали досуха при пониженном давлении и отделяли посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонок: Phenomenex Gemini-NX C18, длина × внутренний диаметр: 75 мм × 30 мм, 3 мкм; способ получения: неочищенный продукт растворяли в

диметилсульфоксиде и фильтровали через фильтрующую мембрану 0,45 мкм с получением раствора образца; система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (содержащая 0,225 % муравьиной кислоты), способ градиентного элюирования: ацетонитрил, от 0 % до 30 % за 7 мин) с получением формиатной соли соединения 4.

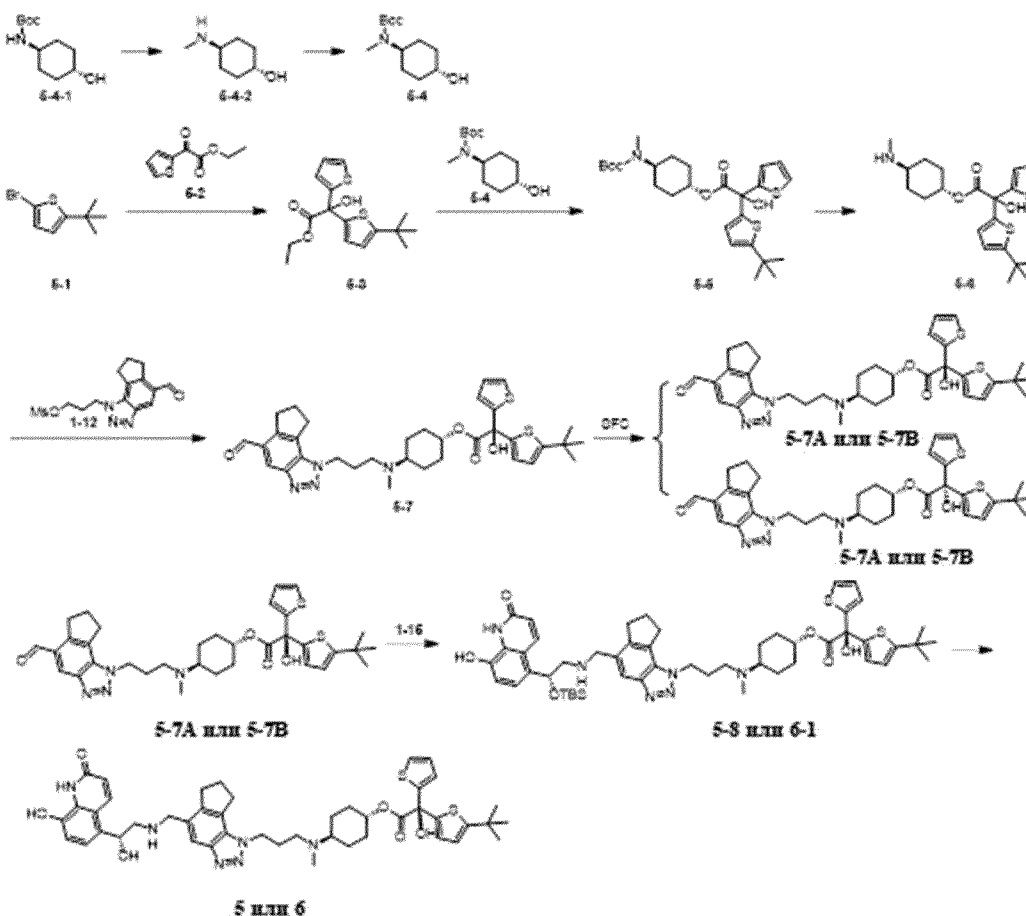
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 10,32 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,13 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,46 (d, $J=4,4$ Гц, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,11–7,04 (m, 3H), 7,00–6,94 (m, 2H), 6,90 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,41 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,30 (d, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,97 (d, $J=3,2$ Гц, 4H), 2,95–2,74 (m, 6H), 2,54 (s, 2H), 2,22–2,13 (m, 2H), 1,89 (s, 2H), 1,62 (s, 4H), 1,54–1,34 (m, 4H).

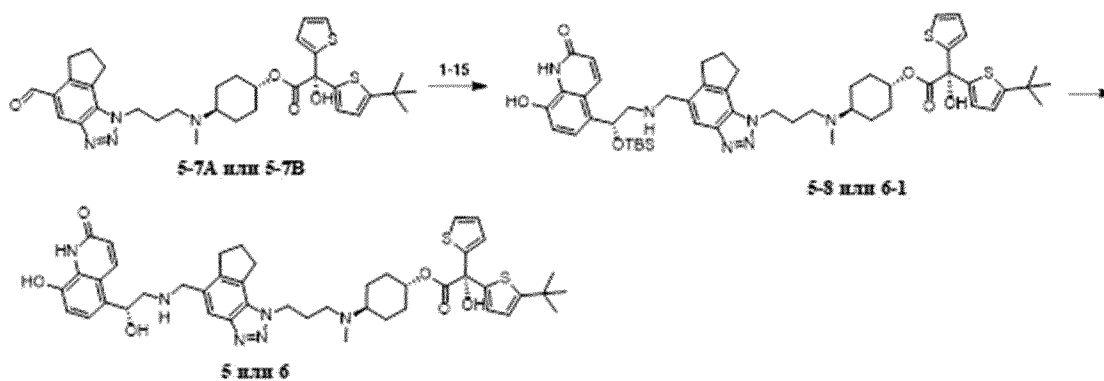
МС-ИЭР расч. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 795, получено 795,5.

Пример 5 и пример 6



Путь синтеза





Стадия 1: синтез соединения 5-4-2

Алюмогидрид лития (9,70 г) растворяли в тетрагидрофуране (500 мл) и добавляли порциями соединение 5-4-1 (11,0 г) при 0 °С. Смесь нагревали до 75 °С и перемешивали в течение 14 ч. Воду (10 мл) осторожно и медленно по каплям добавляли к реакционному раствору при 0 °С, чтобы погасить реакцию, и добавляли 4 N водный раствор гидроксида натрия (10 мл), а затем добавляли воду (20 мл). Полученную смесь фильтровали, фильтрат сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток суспендировали с петролевым эфиром (80 мл) при комнатной температуре в течение 20 минут, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 5-4-2.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 3,63–3,56 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,34–2,32 (m, 1H), 1,97–1,92 (m, 4H), 1,35–1,25 (m, 2H), 1,15–1,08 (m, 2H).

Стадия 2: синтез соединения 5-4

Соединение 5-4-2 (4,1 г) растворяли в дихлорметане (30 мл) и изопропанол (30 мл) и добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (9,70 г) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. К реакционному раствору добавляли воду (50 мл) и полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (50 мл $\times$ 2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 5-4.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 4,05–3,74 (m, 1H), 3,58–3,52 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,05–1,98 (m, 2H), 1,82–1,78 (m, 2H), 1,72–1,66 (m, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,44–1,36 (m, 2H).

Стадия 3: синтез соединения 5-3

Соединение 5-1 (0,677 г) растворяли в тетрагидрофуране (60 мл) и добавляли

н-бутиллитий (1,22 мл, концентрация: 2,5 М) при -70°C . Смесь вакуумировали и трижды продували азотом и перемешивали при -70°C в течение 20 мин. К реакционному раствору добавляли соединение 5-2 (0,569 г), растворенное в 6 мл тетрагидрофурана, а полученную смесь подвергали реакции при -70°C в течение 1 ч. Реакцию гасили 20 мл хлорида аммония при -70°C и добавляли 20 мл воды. Полученную смесь трижды экстрагировали 60 мл этилацетата. Наконец, органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. После концентрирования остаток отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат, 1:0–5:1) с получением соединения 5-3.

МС-ИЭР расщ. $[\text{M}+\text{H}-18]^+$ 306,9, получено 306,9.

Стадия 4: синтез соединения 5-5

Соединение 5-3 (200 мг) растворяли в толуоле (2,5 мл) и добавляли гидрид натрия (40,19 мг, чистота: 60 %) и соединение 5-4 (212 мг). Смесь вакуумировали и трижды продували азотом и подвергали реакции при 120°C в течение 12 ч. Реакцию гасили 5 мл насыщенного хлорида аммония и добавляли 5 мл воды. Полученную смесь трижды экстрагировали 30 мл этилацетата. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. После концентрирования остаток отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат, 1:0–5:1) с получением соединения 5-5.

МС-ИЭР расщ. $[\text{M}+\text{H}-18]^+$ 490, получено 490.

Стадия 5: синтез соединения 5-6

Соединение 5-5 (245 мг) растворяли в 1,4-диоксане (2 мл), раствор вакуумировали и трижды продували азотом с последующим добавлением HCl/диоксана (6,45 мл, концентрация: 4 М) в атмосфере азота. Смесь подвергали реакции при 25°C в течение 1 ч с получением неочищенного продукта 5-6. В этой реакции не требуется очистка, и для определения того, что исходный материал израсходован полностью, проводят ТСХ или масс-спектрометрию. Продукт можно было бы применять непосредственно на следующей стадии, если бы его содержание в реакционном растворе превышало 85 %.

МС-ИЭР расщ. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 408, получено 408.

Стадия 6: синтез соединения 5-7

Соединение 5-6 (70 мг) растворяли в ацетонитриле (7 мл), раствор вакуумировали и

трижды продували азотом с последующим добавлением соединения 1-12 (55 мг), DIPEA (66 мг) и KI (42 мг) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 90 °C в течение 16 ч. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, а остаток отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол, 1:0–10:1) с получением соединения 5-7.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 634, получено 634.

Стадия 7: получение соединений 5-7A и 5-7B

Соединение 5-7 (253 мг) отделяли и очищали посредством хиральной жидкостной хроматографии с получением соединения 5-7A и соединения 5-7B.

Способ отделения СФХ (хроматографическая колонка: AS-3 150 мм × 4,6 мм, 3 мкм; подвижная фаза: А: диоксид углерода; В: этанол (содержащий 0,05 % гидроксида аммония) 40%–40 %, скорость потока: 2,5 мл/мин; температура колонки: 40 °C).

Время удерживания соединения 5-7A в хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографической колонке составило 5,656 мин.

Время удерживания соединения 5-7B в хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографической колонке составило 6,234 мин.

Стадия 8: синтез соединения 5-8

Соединение 5-7A (50 мг) и соединение 1-15 (34,5 мг) растворяли в безводном метаноле (3 мл) и безводном тетрагидрофуране (1,5 мл) и добавляли DIEA (22,6 мг) и $NaBH(OAc)_3$ (92 мг). Смесь подвергали реакции при 20 °C в течение 12 ч и добавляли $NaBH(OAc)_3$ (92 мг). Смесь подвергали реакции еще в течение 8 ч и добавляли $NaBH(OAc)_3$ (92 мг). Смесь подвергали реакции еще в течение 14 ч. К реакционному раствору добавляли водный раствор Na_2CO_3 (5 мл, концентрация: 4 %), а полученную смесь трижды экстрагировали этилацетатом (60 мл). Полученную жидкость сушили и концентрировали, а остаток собирали с получением продукта 5-8, который непосредственно применяли в следующей реакции без очистки.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 953, получено 953.

Стадия 9: синтез формиатной соли соединения 5

Соединение 5-8 (67 мг) растворяли в безводном тетрагидрофуране (2 мл) и добавляли триэтиламинтрифтористоводородную кислоту (80 мг). Смесь подвергали

реакции при 25 °C в течение 16 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и добавляли 1 мл ДМСО и 1 мл ацетонитрила. Смесь отделяли посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии (способ с муравьиной кислотой, препаративная колонка: Phenomenex Gemini-NX C18, длина × внутренний диаметр: 75 × 30 мм, 3 мкм; способ получения: неочищенный продукт растворяли в диметилсульфоксиде и фильтровали через фильтрующую мембрану 0,45 мкм с получением раствора образца; система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (0,225 % муравьиной кислоты); способ градиентного элюирования: ацетонитрил, от 15 % до 35 % за 7 мин) с получением формиатной соли соединения 5.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 839, получено 839.

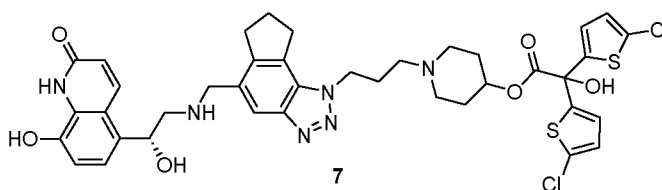
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 10,32 (s, 1H), 8,18 (s, 2H), 8,16–8,11 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,48–7,43 (m, 1H), 7,15–7,03 (m, 3H), 7,00–6,95 (m, 1H), 6,94–6,89 (m, 1H), 6,85–6,82 (m, 1H), 6,73–6,69 (m, 1H), 6,46–6,40 (m, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,77–4,60 (m, 4H), 3,89 (s, 2H), 2,99–2,90 (m, 2H), 2,90–2,76 (m, 3H), 2,47–2,43 (m, 3H), 2,33 (s, 1H), 2,24–2,09 (m, 5H), 2,08–1,94 (m, 3H), 1,90 (s, 2H), 1,68 (s, 2H), 1,46–1,31 (m, 5H), 1,30 (s, 9H).

Формиатную соль соединения 6 получали в ходе 2-стадийной реакции с соединением 5-7В в качестве исходного материала по пути синтеза формиатной соли соединения 5.

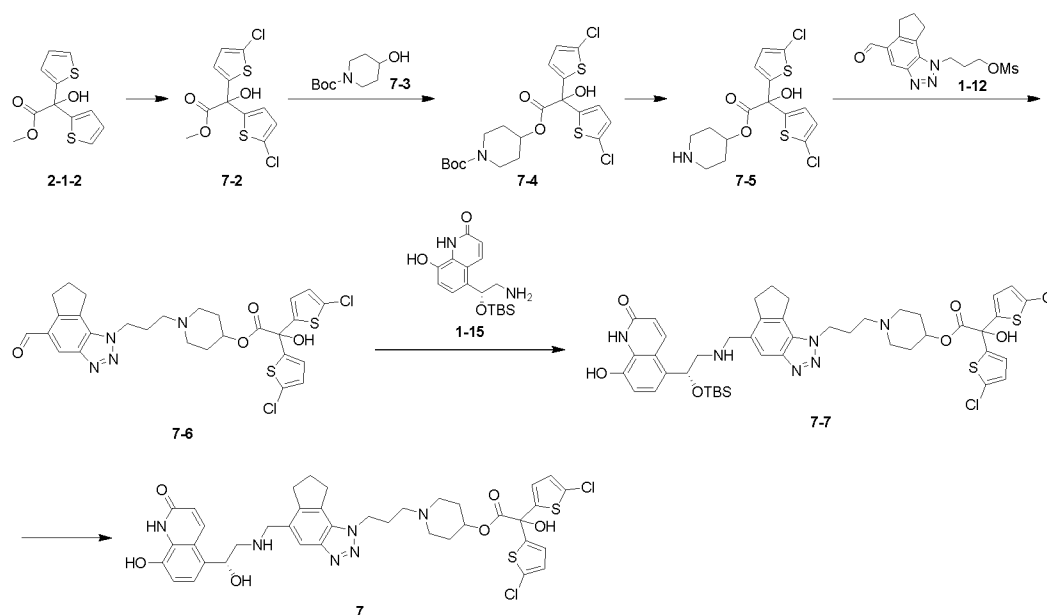
Формиатная соль соединения 6: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 10,26 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,14–8,10 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,46–7,42 (m, 1H), 7,12–7,03 (m, 4H), 6,99–6,94 (m, 1H), 6,91–6,87 (m, 1H), 6,85–6,80 (m, 1H), 6,72–6,69 (m, 1H), 6,43–6,38 (m, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,74–4,64 (m, 3H), 3,83 (s, 2H), 2,97–2,90 (m, 2H), 2,79–2,74 (m, 1H), 2,66 (s, 2H), 2,42–2,42 (m, 1H), 2,32 (s, 2H), 2,23–2,08 (m, 7H), 2,03–1,92 (m, 3H), 1,89 (s, 2H), 1,65 (s, 2H), 1,33 (s, 5H), 1,29 (s, 9H);

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 839, получено 839.

Пример 7



Путь синтеза



Стадия 1: синтез соединения 7-2

Соединение 2-1-2 (2,5 г) растворяли в дихлорметане (7 мл), раствор вакуумировали и трижды продували азотом с последующим добавлением NCS (2,36 г) при 25 °С. Затем смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. Реакционный раствор перегоняли при пониженном давлении и отделяли посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии с получением соединения 7-2.

МС-ИЭР расщ. $[M+H-18]^+$ 305, получено 305.

Стадия 2: синтез соединения 7-4

Соединение 7-2 (500 мг) растворяли в толуоле (5 мл) и добавляли гидрид натрия (61,88 мг, чистота: 60 %) и соединение 7-3 (311,34 мг). Смесь вакуумировали и трижды продували азотом и подвергали реакции при 120 °С в течение 12 ч. Реакцию гасили 10 мл насыщенного хлорида аммония и добавляли 10 мл воды. Полученную смесь трижды экстрагировали 600 мл этилацетата. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. После концентрирования остаток отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат, 1:0–5:1) с получением соединения 7-4.

МС-ИЭР расщ. $[M+H-18]^+$ 474, получено 474.

Стадия 3: синтез соединения 7-5

Соединение 7-4 (0,596 г) растворяли в 1,4-диоксане (2 мл), раствор вакуумировали и трижды продували азотом с последующим добавлением смеси HCl/диоксан (18,15 мл, концентрация: 4 М) в атмосфере азота. Смесь подвергали реакции при 25 °С в течение 1 ч

с получением неочищенного продукта 7-5. В этой реакции не требуется очистка, и для определения того, что исходный материал израсходован полностью, проводят ТСХ или масс-спектрометрию. Продукт можно было бы применять непосредственно на следующей стадии, если бы его содержание в реакционном растворе превышало 85 %.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 392,3, получено 391,8.

Стадия 4: синтез соединения 7-6

Соединение 7-5 (200 мг) растворяли в ацетонитриле (20 мл), раствор вакуумировали и трижды продували азотом с последующим добавлением соединения 1-12 (164,85 мг), DIPEA (197,66 мг) и KI (800 мг) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 90 °C в течение 16 ч. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, а остаток отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол, 1:0–10:1) с получением соединения 7-6.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 619, получено 619.

Стадия 5: синтез соединения 7-7

Соединение 7-6 (210 мг) и соединение 1-15 (148,58 мг) растворяли в безводном метаноле (4 мл) и безводном тетрагидрофуране (2 мл) и добавляли DIEA (97,34 мг) и NaBH(OAc)₃ (399,08 мг). Смесь подвергали реакции при 20 °C в течение 12 ч и добавляли NaBH(OAc)₃ (399,08 мг). Смесь подвергали реакции еще в течение 8 ч и добавляли NaBH(OAc)₃ (399,08 мг). Смесь подвергали реакции еще в течение 14 ч. К реакционному раствору добавляли водный раствор Na₂CO₃ (5 мл, концентрация: 4 %), а полученную смесь трижды экстрагировали этилацетатом (60 мл). Полученную жидкость сушили и концентрировали, а остаток собирали с получением продукта 7-7, который непосредственно применяли в следующей реакции без очистки.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 938, получено 938.

Стадия 6: синтез трифторацетатной соли соединения 7.

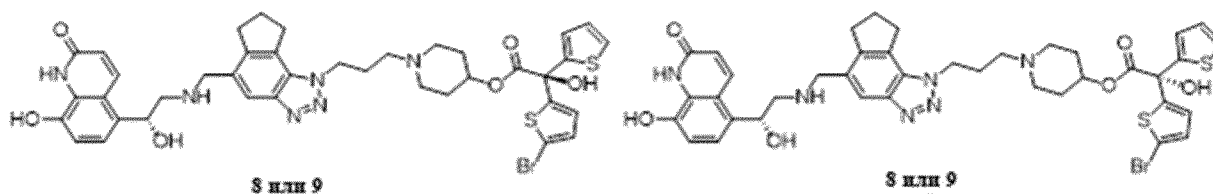
Соединение 7-7 (350 мг) растворяли в безводном тетрагидрофуране (6 мл) и добавляли триэтиламинтрифтористоводородную кислоту (350 мг). Смесь подвергали реакции при 25 °C в течение 16 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и добавляли 1 мл ДМСО и 1 мл ацетонитрила. Смесь отделяли и очищали посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии (метод муравьиной

кислоты, препаративная колонка: Welch Xtimate C18, длина × внутренний диаметр: 100 × 40 мм, 3 мкм; способ получения: неочищенный продукт растворяли в диметилсульфоксиде и фильтровали через фильтрующую мембрану 0,45 мкм с получением раствора образца; система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (содержащая 0,075 % трифторуксусной кислоты); способ градиентного элюирования: ацетонитрил, от 28 % до 58 % за 8 мин) с получением трифторацетатной соли соединения 7.

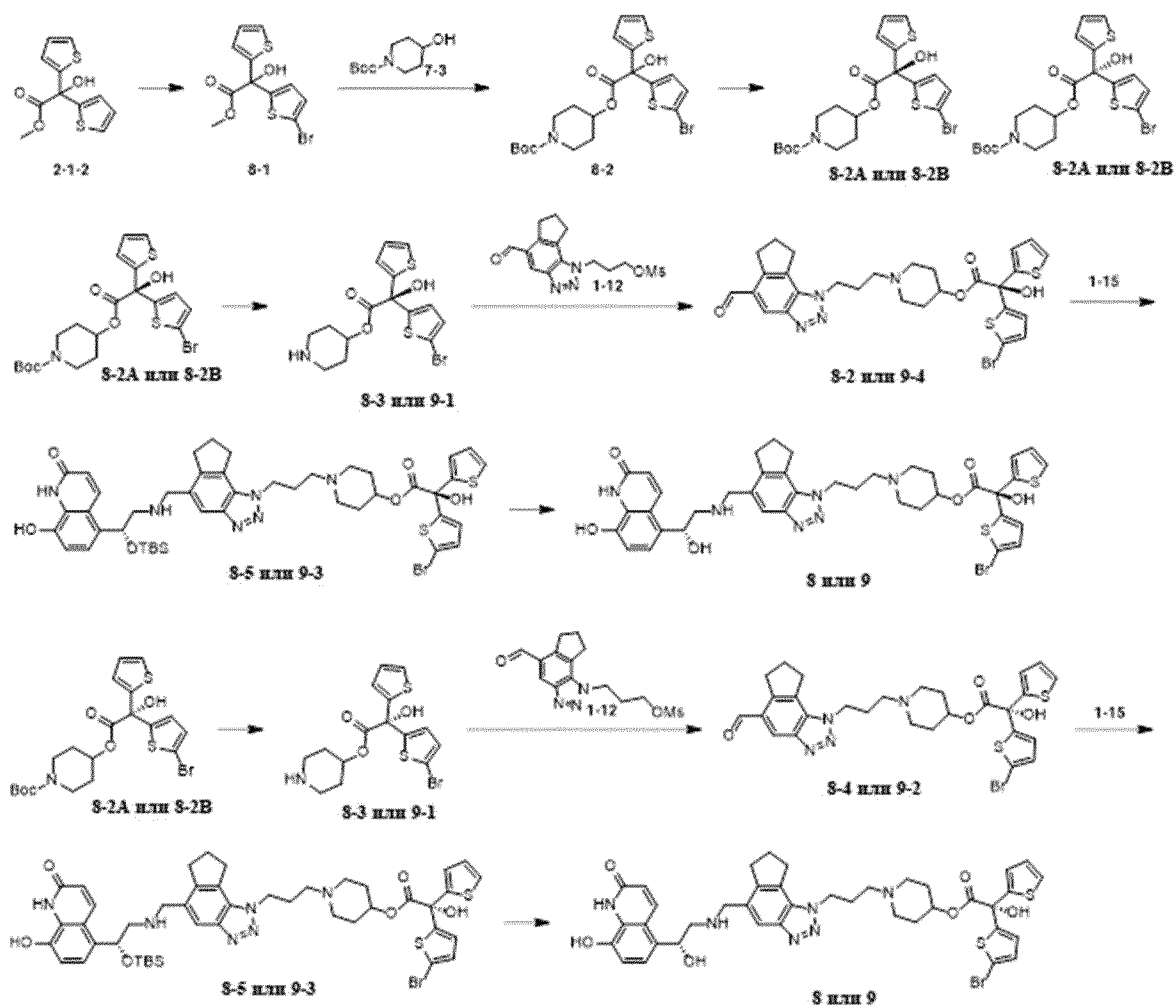
МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 823, получено 823.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 10,61 (s, 1H), 10,48 (s, 1H), 10,33–10,01 (m, 1H), 9,39–9,16 (m, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,25–7,07 (m, 1H), 7,02–7,00 (m, 2H), 6,99–6,91 (m, 2H), 6,59–6,48 (m, 1H), 5,50–5,37 (m, 1H), 5,20–4,97 (m, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,58–3,50 (m, 1H), 3,49–3,44 (m, 1H), 3,39–3,34 (m, 2H), 3,29–3,11 (m, 6H), 2,38–2,18 (m, 6H), 2,14–1,93 (m, 4H), 1,80 (s, 2H).

Пример 8 и пример 9



Путь синтеза



Стадия 1: синтез соединения 8-1

Соединение 2-1-2 (2 г) растворяли в безводном дихлорметане (45 мл) и добавляли N-бромсукцинимид (2,10 г). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 36 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, а остаток отделяли и очищали посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии с получением соединения 8-1.

МС-ИЭР расщ. $[M+H-18]^+$ 314, 316, получено 314,6.

Стадия 2: синтез соединения 8-2

Соединение 8-1 (1,18 г) и соединение N-Бос-4-гидроксипиперидин (1,32 мг) растворяли в безводном толуоле (13 мл) и добавляли порциями гидрид натрия (141,6 мг, чистота: 60%) при комнатной температуре. Смесь нагревали до 120 °С и перемешивали в течение 18 ч. Реакционный раствор охлаждали до 0 °С и добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (20 мл), чтобы погасить реакцию. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали

насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, а остаток отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат, 1:0–5:1) с получением соединения 8-2.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ч/млн: 7,31–7,29 (dd, $J=5,02$ Гц, 1 H), 7,18–7,16 (m, 1 H), 6,99–6,97 (dd, $J=5,02$ Гц, 1 H), 6,94 (s, 2 H), 5,14–5,10 (m, 1 H), 3,47 (m, 1 H), 3,46–3,43 (m, 2 H), 3,39–3,32 (m, 2 H), 1,89–1,85 (m, 2 H), 1,74–1,67 (m, 2 H), 1,46 (s, 9 H).

МС-ИЭР расщ. $[\text{M}+\text{H}-18]^+$ 484, 486, получено 485,9.

Стадия 3: получение соединений 8-2А и 8-2В

Соединение 8-2 (550 мг) отделяли и очищали посредством хиральной жидкостной хроматографии с получением соединения 8-2А и соединения 8-2В.

Метод отделения SFC (хроматографическая колонка: DAICEL CHIRALCEL OJ (250 мм $\times$ 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: А: диоксид углерода, В: этанол (содержащий 0,1 % гидроксида аммония): 45%–45 %, скорость потока: 70 мл/мин, температура колонки: 40 °C).

Время удерживания соединения 8-2А: 3,212 мин; МС-ИЭР расщ. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 484, 486, получено 485,8.

Время удерживания соединения 8-2В: 3,919 мин; МС-ИЭР расщ. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 484, 486, получено 485,8.

Стадия 4: синтез соединения 8-3

Соединение 8-2А (180 мг) растворяли в диоксане (2 мл) и добавляли раствор соляной кислоты/диоксана (8 мл, 4 М). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 ч. Реакционный раствор доводили до pH около 8 насыщенным водным раствором карбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (30 мл $\times$ 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 8-3.

МС-ИЭР расщ. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 402, 404, получено 403,9.

Стадия 5: синтез соединения 8-4

Соединение 8-3 (140 мг) растворяли в ацетонитриле (5 мл) и добавляли соединение 1-12 (112 мг), N,N-диизопропилэтиламин (134,9 мг) и йодид калия (231 мг) при комнатной

температуре. Смесь перемешивали при 90 °C в течение 18 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, а остаток отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол, 1:0–20:1) с получением соединения 8-4.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 629, 631, получено 629.

Стадия 6: синтез соединения 8-5

Соединение 8-4 (100 мг) и соединение 1-15 (53,1 мг, ацетат) растворяли в безводном метаноле (4 мл) и безводном тетрагидрофуране (2 мл) и добавляли N,N-диизопропилэтиламин (82,1 мг) и триацетоксиборгидрид натрия (134,6 мг). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 24 ч и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (134,6 мг). Смесь перемешивали еще в течение 24 ч и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (134,6 мг). Смесь перемешивали еще в течение 24 ч. Добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (15 мл), чтобы погасить реакцию, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали водой (20 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 8-5.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 947, 949, получено 949,4.

Стадия 7: синтез трифторацетатной соли соединения 8.

Соединение 8-5 (130 мг) растворяли в безводном тетрагидрофуране (4 мл) и добавляли тригидрофторид триэтиламина (130 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, а остаток отделяли и очищали посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Welch Xitimate C18, длина × внутренний диаметр: 100 мм × 40 мм, 3 мкм; способ получения: неочищенный продукт растворяли в диметилсульфоксиде и фильтровали через фильтрующую мембрану 0,45 мкм с получением раствора образца; система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (содержащая 0,75 % трифторуксусной кислоты), способ градиентного элюирования: ацетонитрил, от 23 % до 53 % за 8 мин) с получением трифторацетатной соли соединения 8.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч/млн: 10,52–10,50 (m, 2 H), 9,99–9,86 (m, 1 H), 9,23–9,13 (m, 2 H), 8,15–8,08 (m, 2 H), 7,59–7,48 (m, 2 H), 7,15–7,13 (m, 1 H), 7,10–7,08 (m, 1 H), 6,99–6,97 (m, 2 H), 6,54–6,52 (m, 1 H), 6,25 (s, 1 H), 5,43–5,41 (m, 1 H), 5,13–4,97 (m, 1

H), 4,80 (s, 2 H), 4,37 (s, 2 H), 3,14–3,07 (m, 8 H), 2,80 (s, 2 H), 2,33 (s, 3 H), 2,24–2,22 (m, 3 H), 2,10–1,95 (m, 4 H), 1,79 (s, 2 H).

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 833, 835, получено 835.

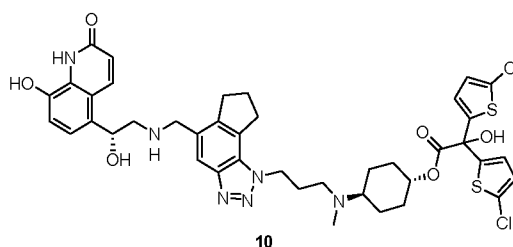
Трифторацетатную соль соединения 9 получали в ходе 4-стадийной реакции с соединением 8-2В в качестве исходного материала по пути синтеза соединения 8.

Трифторацетатная соль соединения 9:

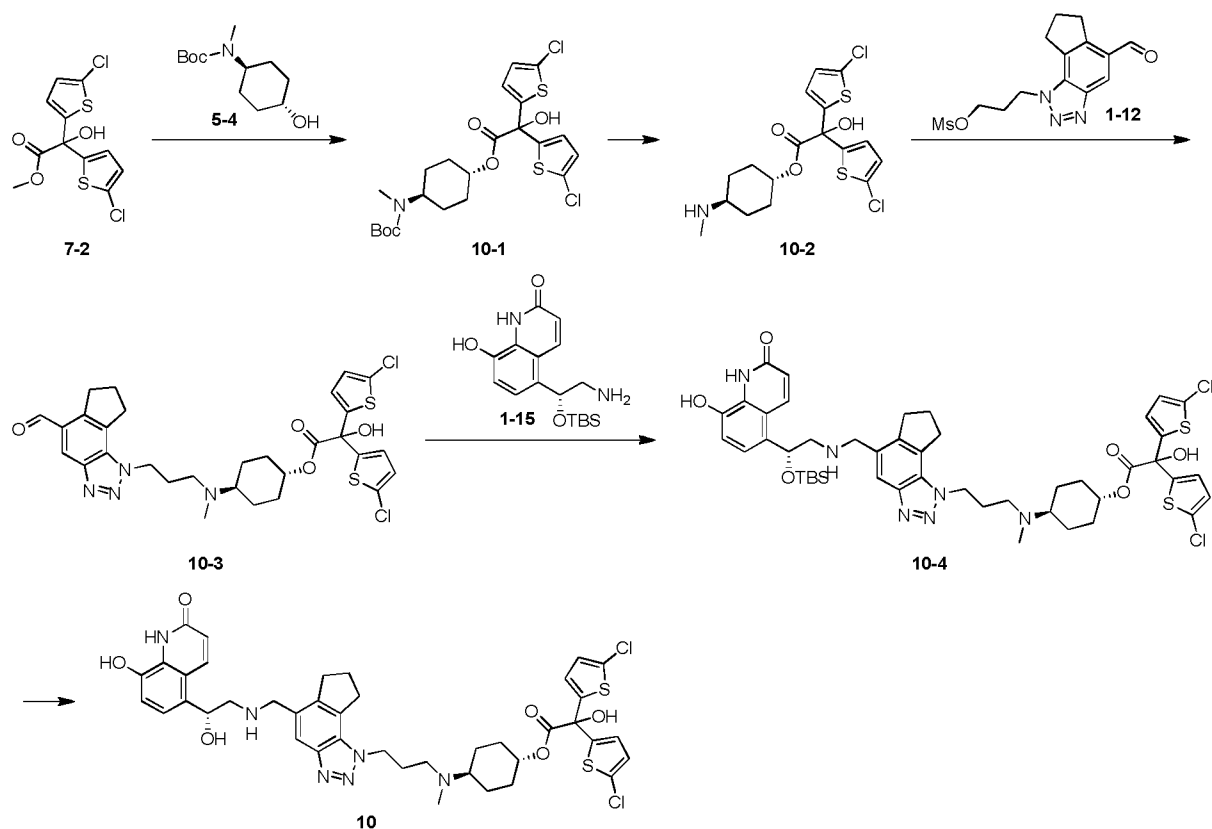
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч/млн: 10,50 (s, 2 H), 9,87–9,73 (m, 1 H), 9,14 (s, 2 H), 8,14–8,08 (m, 2 H), 7,59–7,48 (m, 2 H), 7,15–7,09 (m, 3 H), 6,99–6,91 (m, 3 H), 6,21 (s, 1 H), 5,42–5,40 (m, 1 H), 5,13–4,97 (m, 1 H), 4,80 (s, 2 H), 4,38 (s, 2 H), 3,38–3,34 (m, 1 H), 3,15–3,07 (m, 8 H), 2,80 (s, 1 H), 2,67–2,56 (m, 1 H), 2,33–2,21 (m, 5 H), 2,11 (m, 1 H), 2,10–1,95 (m, 3 H), 1,77 (s, 1 H);

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 833, 835, получено 835.

Пример 10



Путь синтеза



Стадия 1: синтез соединения 10-1

Соединение 7-2 (474 мг) и соединение 5-4 (370 мг) растворяли в безводном толуоле (5 мл) и добавляли порциями гидрид натрия (58,6 мг, чистота: 60 %) при комнатной температуре. Смесь нагревали до 120 °С и перемешивали в течение 18 ч. Реакционный раствор охлаждали до 0 °С и добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (20 мл), чтобы погасить реакцию. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, а остаток отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат, 1:0–5:1) с получением соединения 10-1.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ч/млн: 6,93–6,92 (m, 2 H), 6,80–6,78 (m, 2 H), 4,88–4,80 (m, 1 H), 4,79–4,69 (m, 1 H), 2,71 (s, 3 H), 2,09 (s, 2 H), 1,77 (s, 2 H), 1,59–1,54 (m, 4 H), 1,47 (s, 9 H).

МС-ИЭР расч. $[\text{M}+\text{H}-18]^+$ 502, получено 501,9.

Стадия 2: синтез соединения 10-2

Соединение 10-1 (286 мг) растворяли в безводном диоксане (1 мл) и добавляли раствор соляной кислоты/диоксана (10 мл, 4 М). Смесь перемешивали при 25 °С в течение

2 ч. Реакционный раствор доводили до pH около 8 насыщенным водным раствором карбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 10-2.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 420, получено 419,8.

Стадия 3: синтез соединения 10-3

Соединение 10-2 (212 мг) растворяли в ацетонитриле (8 мл) и добавляли соединение 1-12 (163 мг), N,N-диизопропилэтиламин (195 мг) и йодид калия (334,8 мг) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 90 °C в течение 18 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, а остаток отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол, 1:0–20:1) с получением соединения 10-3.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 647, получено 646,9.

Стадия 4: синтез соединения 10-4

Соединение 10-3 (210 мг) и соединение 1-15 (108 мг, ацетат) растворяли в безводном метаноле (4 мл) и безводном тетрагидрофуране (2 мл) и добавляли N,N-диизопропилэтиламин (125 мг) и триацетоксиборгидрид натрия (206 мг). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 24 ч и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (206 мг). Смесь перемешивали еще в течение 12 ч и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (206 мг). Смесь перемешивали еще в течение 12 ч. Добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (30 мл), чтобы погасить реакцию, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 10-4.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 965, получено 965,2.

Стадия 5: синтез трифторацетатной соли соединения 10.

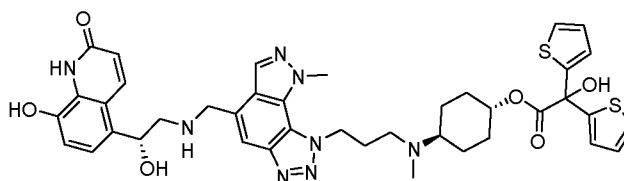
Соединение 10-4 (210 мг) растворяли в безводном тетрагидрофуране (5 мл) и добавляли тригидрофторид триэтиламина (203,9 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, а остаток отделяли и очищали посредством высокоэффективной жидкостной

хроматографии (колонка: Welch Xtimate C18, длина × внутренний диаметр: 100 мм × 40 мм, 3 мкм); способ получения: неочищенный продукт растворяли в диметилсульфоксиде и фильтровали через фильтрующую мембрану 0,45 мкм с получением раствора образца; система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (содержащая 0,075 % трифторуксусной кислоты), способ градиентного элюирования: ацетонитрил, от 30 % до 60 % за 8 мин) с получением трифторацетатной соли соединения 10.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн: 10,57–10,50 (m, 2 H), 9,90 (s, 1 H), 9,29–9,17 (m, 2 H), 8,16–8,13 (m, 1 H), 8,08 (m, 1 H), 7,73 (m, 1 H), 7,18–7,14 (m, 1 H), 7,01–6,97 (m, 3 H), 6,95–6,94 (m, 2 H), 6,54–6,51 (m, 1 H), 6,27 (s, 1 H), 5,44–5,41 (m, 1 H), 4,80–4,73 (m, 3 H), 4,38 (s, 1 H), 3,38–3,34 (m, 4 H), 3,20–3,07 (m, 5 H), 2,71–2,70 (m, 3 H), 2,54 (s, 1 H), 2,35–2,20 (m, 4 H), 2,00 (s, 4 H), 1,68–1,60 (m, 2 H), 1,53–1,44 (m, 2 H).

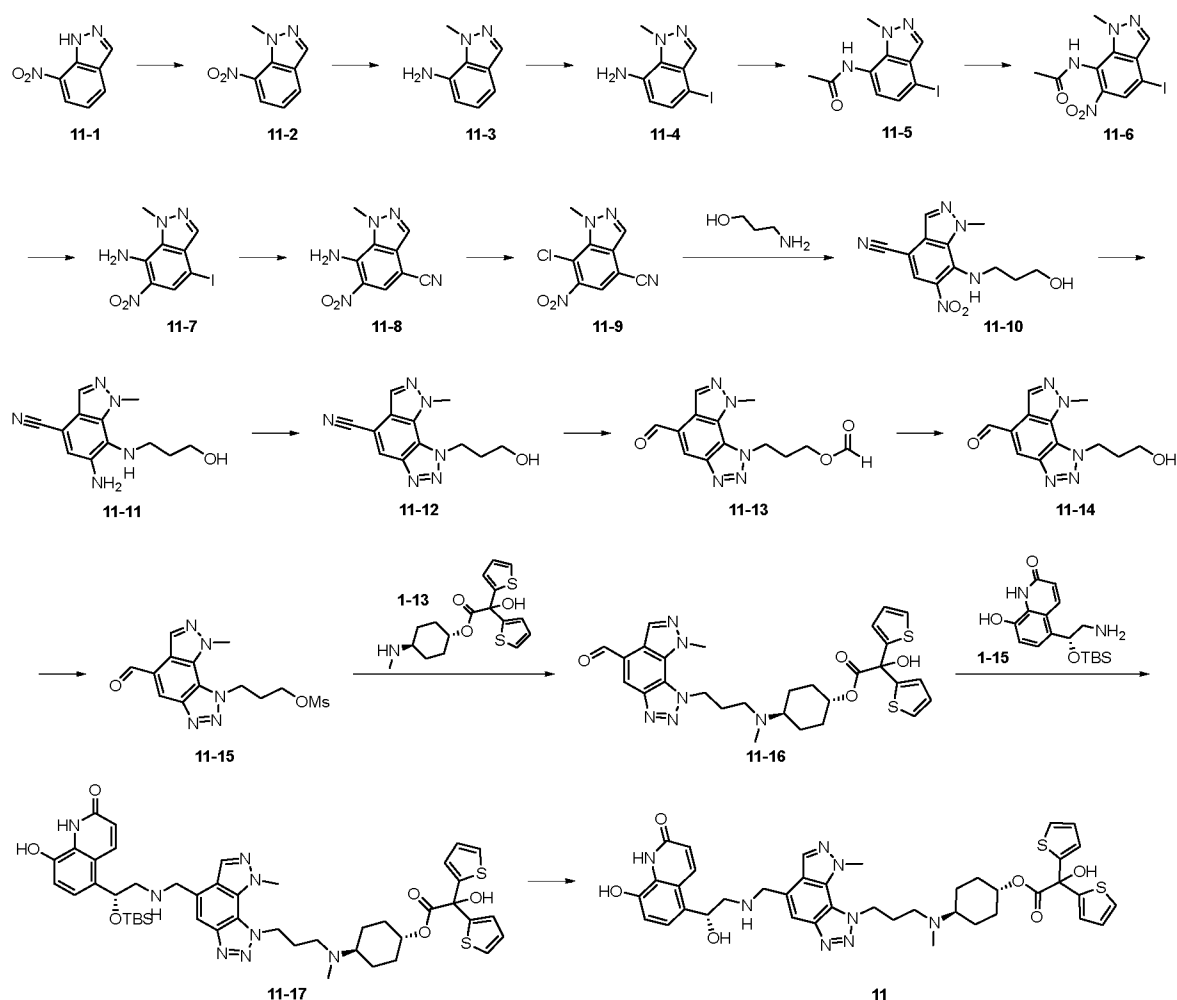
МС-ИЭР расщ. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 851, получено 851,2.

Пример 11



11

Путь синтеза



Стадия 1: синтез соединения 11-2

Соединение 11-1 (14 г) растворяли в ацетоне (150 мл) и добавляли гидроксид калия (7,22 г) и йодид калия (12,18 г) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч. После завершения реакции к реакционному раствору добавляли 200 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония, чтобы погасить реакцию, а полученную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления большей части ацетона. Остаток перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч и фильтровали, твердое вещество собирали, промывали 500 мл воды, концентрировали досуха при пониженном давлении, отделяли и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат/петролейный эфир, 0–50 %) с получением соединения 11-2.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,16 (s, 1H), 8,14 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,04 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,26–7,21 (m, 1H), 4,27 (s, 3H).

МС-ИЭР расщ. [M+H]⁺ 178, получено 178,0.

Стадия 2: синтез соединения 11-3

Соединение 11-2 (9,33 г) растворяли в смешанном растворе метанола, тетрагидрофурана и воды (300 мл, объемное соотношение: 1/1/1) и добавляли порошок восстановленного железа (17,65 г) и хлорид аммония (14,09 г). Смесь нагревали до 70 °С и перемешивали в течение 2 ч. После завершения реакции реакционный раствор фильтровали, фильтрат собирали, концентрировали досуха при пониженном давлении, отделяли и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат/петролейный эфир, 0–60 %) с получением соединения 11-3.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 148, получено 147,9.

Стадия 3: синтез соединения 11-4

Соединение 11-3 (1 г) растворяли в уксусной кислоте (5 мл) и воде (5 мл) и при перемешивании добавляли перборат натрия (1,05 г). Смесь охлаждали до 0 °С и медленно по каплям добавляли раствор йодида калия (1,13 г) в воде (10 мл). Смесь нагревали до комнатной температуры (25 °С) и перемешивали в течение 0,5 ч. После завершения реакции реакционный раствор фильтровали и осадок на фильтре промывали 100 мл воды. Твердое вещество собирали, концентрировали досуха при пониженном давлении, отделяли и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат/петролейный эфир, 0–40 %) с получением соединения 11-4.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 274, получено 273,8.

Стадия 4: синтез соединения 11-5

Соединение 11-4 (7,8 г) растворяли в тетрагидрофуране (100 мл) и добавляли уксусный ангидрид (4,37 г) и диизопропилэтиламин (4,52 г). Смесь нагревали до 45 °С и перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали досуха при пониженном давлении, суспендировали с 50 мл петролейного эфира в течение 0,5 ч и фильтровали. Твердое вещество собирали, концентрировали досуха при пониженном давлении с получением соединения 11-5, которое непосредственно применяли на следующей стадии.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9,92 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,50 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,93 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 316, получено 315,9.

Стадия 5: синтез соединения 11-6

К суспензии соединения 11-5 (4,25 г) в уксусной кислоте (75 мл) добавляли

концентрированную азотную кислоту (1,96 г, чистота: 65 %) при 0 °С. Смесь перемешивали при 45 °С в течение 16 ч. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали до 10 мл и фильтровали. Твердое вещество собирали, концентрировали досуха при пониженном давлении, отделяли и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: метанол/дихлорметан, 0–3 %) с получением соединения 11-6.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 361, получено 361,0.

Стадия 6: синтез соединения 11-7

Соединение 11-6 (3,24 г) растворяли в этаноле (120 мл) и добавляли раствор соляной кислоты (6 М, 29,99 мл). Смесь нагревали до 85 °С и перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении для удаления большей части этанола и фильтровали. Осажденное твердое вещество собирали, концентрировали досуха при пониженном давлении, отделяли и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат/петролейный эфир, 0–30 %) с получением соединения 11-7.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 319, получено 319,0.

Стадия 7: синтез соединения 11-8

Соединение 11-7 (1,23 г) растворяли в N,N-диметилформамиде (25 мл) и добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий (177,06 мг), 2-дициклогексилфосфин-2',4',6'-триизопропилбифенил (184,35 мг) и цианид цинка (544,93 мг) в атмосфере азота. Смесь нагревали до 80 °С в атмосфере азота и перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и выливали в 500 мл воды и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (500 мл × 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (500 мл × 1), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, а остаток отделяли и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат/петролейный эфир, 0–30 %) с получением соединения 11-8.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,36 (br s, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 4,44 (s, 3H).

Стадия 8: синтез соединения 11-9

Смесь хлорида меди (1,80 г) и ацетонитрила (250 мл) нагревали до 65 °С, одной

порцией добавляли трет-бутилнитрит (1,72 г) и порциями добавляли соединение 11-8 (1,45 г). Смесь перемешивали при 65 °С в течение 0,5 ч. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха при пониженном давлении. К остатку добавляли этилацетат (500 мл) и раствор соляной кислоты (6 М, 100 мл) с последующим отделением жидкости. Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (250 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением соединения 11-9, которое непосредственно применяли на следующей стадии.

Стадия 9: синтез соединения 11-10

Соединение 11-9 (1,6 г) растворяли в тетрагидрофуране (150 мл) и добавляли триэтиламин (1,71 г) и 3-аминопропанол (1,52 г). Смесь нагревали до 65 °С и перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и выливали в 150 мл воды и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (150 мл). Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (150 мл × 1), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, а остаток отделяли и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат/петролейный эфир, 0–50 %) с получением соединения 11-10.

МС-ИЭР рассч. $[M+H]^+$ 276, получено 276,0.

Стадия 10: синтез соединения 11-11

Соединение 11-10 (1,15 г) растворяли в этаноле (100 мл) и добавляли влажный палладий на угле (5 мг, чистота: 10 %). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч в атмосфере водорода (15 фунтов/кв. дюйм). После завершения реакции реакционный раствор фильтровали и осадок на фильтре промывали 50 мл этанола. Фильтрат собирали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением соединения 11-11.

МС-ИЭР рассч. $[M+H]^+$ 246, получено 246,2.

Стадия 11: синтез соединения 11-12

Соединение 11-11 (1 г) диспергировали в растворе соляной кислоты (6 М, 6,79 мл) и систему охлаждали до 0 °С. Медленно по каплям добавляли раствор нитрита натрия (421,97 мг) в воде (6 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0–25 °С в течение 1 ч. После завершения реакции реакционный раствор подвергали отделению жидкости в этилацетате

(100 мл) и воде (100 мл). Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением соединения 11-12, которое непосредственно применяли на следующей стадии.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 257, получено 257,2.

Стадия 12: синтез соединения 11-13

Соединение 11-12 (745,00 мг) растворяли в растворе муравьиной кислоты (100 мл, чистота: 75 %) и добавляли никель-алюминиевый сплав (1,25 г). Смесь нагревали до 90 °C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционный раствор фильтровали, фильтрат собирали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением соединения 11-13, которое непосредственно применяли на следующей стадии.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 288, получено 288,1.

Стадия 13: синтез соединения 11-14

Соединение 11-13 (835 мг) растворяли в 60 мл этанола и при перемешивании добавляли водный раствор гидроксида натрия (1 М, 14,53 мл). Смесь перемешивали при 15 °C в течение 1 ч. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали на ледяной бане, доводили до pH 6–7 с помощью 2 N раствора соляной кислоты, концентрировали при пониженном давлении для удаления большей части метанола и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 2). Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением соединения 11-14, которое непосредственно применяли на следующей стадии.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 260, получено 259,9.

Стадия 14: синтез соединения 11-15

Соединение 11-14 (450 мг) растворяли в дихлорметане (25 мл) и добавляли триэтиламин (878,17 мг) и метансульфонилхлорид (409,00 мг). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 0,5 ч. Параллельно проводили две реакции. После завершения реакции реакционный раствор подвергали отделению жидкости в дихлорметане (250 мл) и воде (250 мл). Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (250 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали досуха при пониженном давлении, отделяли и очищали посредством колоночной

флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: метанол/дихлорметан, 0–10 %) с получением соединения 11-15.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 338, получено 338,1.

Стадия 15: синтез соединения 11-16

Соединение 1-13 (100 мг) растворяли в ацетонитриле (10 мл) и добавляли диизопропилэтиламин (110,31 мг), йодид калия (141,69 мг) и соединение 11-15 (95,98 мг). Смесь нагревали до 90 °С и перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакции реакционный раствор выливали в 50 мл воды и полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (50 мл × 2) с последующим отделением жидкости. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали досуха при пониженном давлении, отделяли и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: метанол/дихлорметан, 0–10 %) с получением соединения 11-16.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 593, получено 593,2.

Стадия 16: синтез соединения 11-17

Соединение 11-16 (107 мг) и соединение 1-15 (60,38 мг) растворяли в метаноле (5 мл) и тетрагидрофуране (4 мл) и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (191,30 мг). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 40 ч и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (191,30 мг). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (595,09 мг). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 3 ч. Реакционный раствор концентрировали досуха и добавляли 50 мл воды. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (50 мл × 2). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали досуха при пониженном давлении, отделяли и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: метанол/дихлорметан, 0–10 %) с получением соединения 11-17.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 911, получено 911,5.

Стадия 17: синтез соединения 11

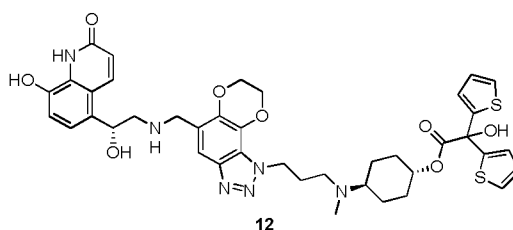
Соединение 11-17 (110 мг) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) и добавляли тригидрофторид триэтиламина (97,30 мг). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч. После завершения реакции реакционный раствор оставляли стоять, а супернатант

отбрасывали. Твердое вещество промывали 10 мл тетрагидрофурана и добавляли 5 мл ацетонитрила. Полученную смесь перемешивали при 25 °С в течение 0,5 ч. Реакционный раствор фильтровали и осадок на фильтре концентрировали досуха при пониженном давлении с получением соединения 11.

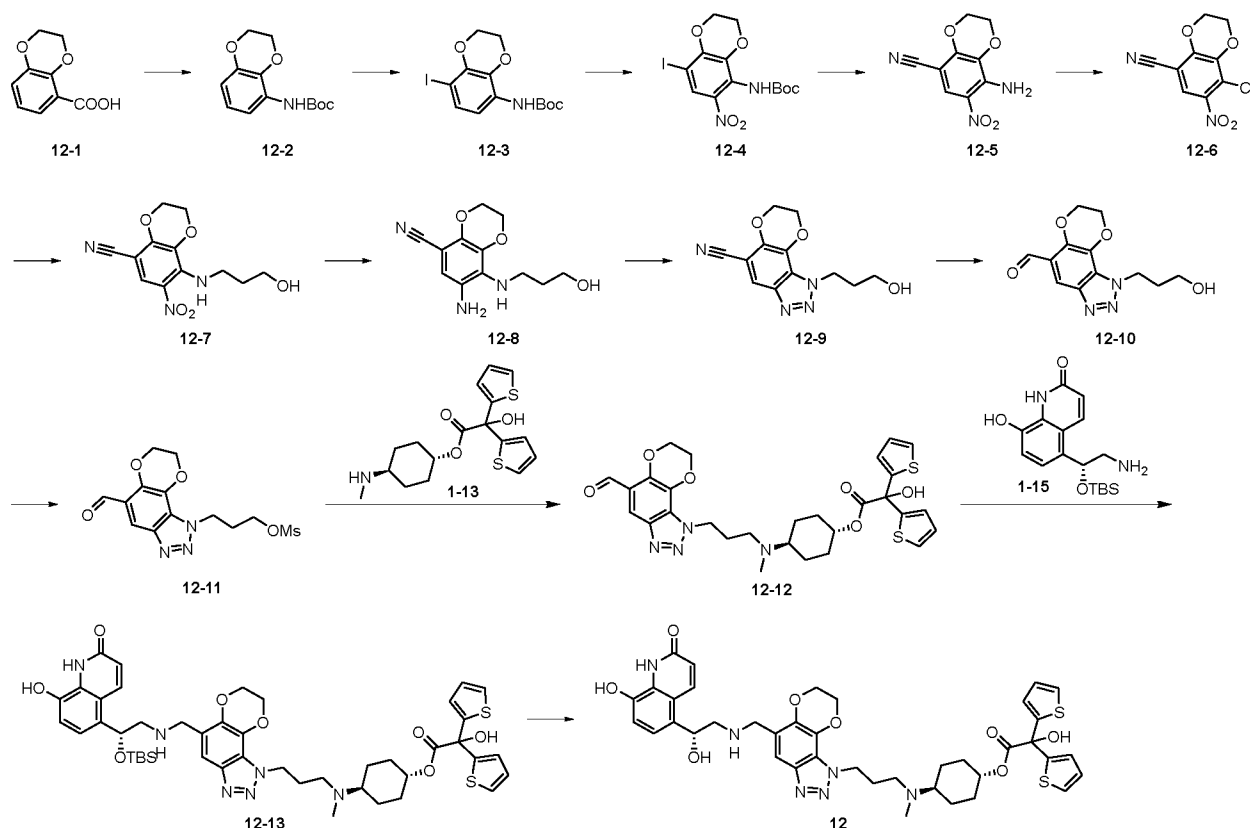
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 8,30 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,11 (d, $J=10,0$ Гц, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,50–7,43 (m, 3H), 7,23 (s, 1H), 7,08–7,03 (m, 4H), 7,00–6,95 (m, 3H), 6,89 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,39 (d, $J=10,0$ Гц, 1H), 5,14 (d, $J=3,2$ Гц, 1H), 5,05 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 4,77 (t, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,49 (s, 3H), 4,34 (s, 1H), 4,20–4,15 (m, 2H), 2,98–2,90 (m, 1H), 2,82–2,77 (m, 2H), 2,20 (s, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,93–1,85 (m, 2H), 1,68–1,60 (m, 2H), 1,40–1,25 (m, 4H).

МС-ИЭР расщ. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 797,0, получено 797,7.

Пример 12



Путь синтеза



Стадия 1: синтез соединения 12-2

Соединение 12-1 (10 г) растворяли в трет-бутаноле (60 мл) и добавляли триэтиламин (11,23 г). Смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником. Медленно по каплям добавляли дифенилфосфорилазид (15,28 г) и смесь перемешивали при 90 °С в течение 16 ч. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали досуха, растворяли в 500 мл этилацетата и промывали 500 мл 2 М раствора гидроксида натрия с последующим отделением жидкости. Органическую фазу концентрировали досуха при пониженном давлении и суспендировали с 600 мл смешанного растворителя петролейный эфир/этилацетат (об./об. = 5:1) при комнатной температуре. Реакционный раствор фильтровали, фильтрат собирали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением соединения 12-2.

МС-ИЭР рассч. $[M+H-100]^+$ 152, получено 151,8; МС-ИЭР рассч. $[M+H-56]^+$ 196, получено 195,9.

Стадия 2: синтез соединения 12-3

Соединение 12-2 (5,40 г) растворяли в этаноле (150 мл) и добавляли йодид натрия (6,45 г) и бис(трифторацетокси)йодбензол (13,86 г). Смесь перемешивали при 50 °С в течение 14 ч в атмосфере воздуха. Реакцию гасили насыщенным водным раствором тиосульфата натрия (120 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (150 мл × 2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, а остаток отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат, 1:0–10:1) с получением соединения 12-3.

МС-ИЭР рассч. $[M+H-100]^+$ 278, получено 278.

Стадия 3: синтез соединения 12-4

В реакционную колбу добавляли уксусную кислоту (200 мл) и медленно добавляли концентрированную азотную кислоту (3,86 г, содержание: 65 %) при -78 °С. Соединение 12-3 (10,0 г) растворяли в уксусной кислоте (100 мл) и раствор медленно по каплям добавляли в реакционную колбу при -78 °С. После добавления по каплям смесь нагревали до 0 °С и перемешивали в течение 1 ч. Реакционный раствор медленно выливали в воду со льдом (3 л) при перемешивании и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционный раствор фильтровали и осадок на фильтре трижды промывали водой (500 мл). Твердое вещество растворяли в этилацетата (600 мл), дважды промывали водой (500

мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, а остаток растворяли в этилацетате (50 мл) при 50 °С, а затем охлаждали до комнатной температуры, после чего осаждали твердое вещество. Затем в реакционную колбу добавляли петролейный эфир (200 мл), смесь перемешивали в течение 30 мин и фильтровали. Твердое вещество собирали с получением соединения 12-4.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,05 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,48–4,45 (m, 2H), 4,37–4,34 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

Стадия 4: синтез соединения 12-5

Соединение 12-4 (6,00 г) растворяли в диметилсульфоксиде (90 мл) и добавляли оксид меди (508 мг) и ацетонитрил (2,45 г). Смесь перемешивали при 130 °С в течение 14 ч в атмосфере азота. К реакционному раствору добавляли воду (150 мл) и этилацетат (150 мл). Полученную смесь фильтровали и фильтрат экстрагировали этилацетатом (100 мл $\times$ 3). Органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (300 мл $\times$ 3), объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. 12-5.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,14 (s, 1H), 4,50–4,47 (m, 2H), 4,43–4,41 (m, 2H).

Стадия 5: синтез соединения 12-6

Смесь хлорида меди (2,43 г) и ацетонитрила (40 мл) нагревали до 60 °С, одной порцией добавляли трет-бутилнитрит (2,33 г) и порциями добавляли соединение 12-5 (2,00 г). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 0,5 ч. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (50 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл $\times$ 2). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение суспендировали с этилацетатом (20 мл) и петролейным эфиром (10 мл) при комнатной температуре в течение пяти минут, фильтровали и собирали осадок на фильтре с получением соединения 12-6.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,85 (s, 1H), 4,55–4,50 (m, 4H).

Стадия 6: синтез соединения 12-7

Соединение 12-6 (1,2 г) растворяли в тетрагидрофуране (15 мл) и добавляли триэтиламин (1,51 г) и 3-аминопропанол (1,12 г). Смесь нагревали до 60 °С и

перемешивали в течение 14 ч. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (30 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (40 мл $\times$ 2). Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (30 мл $\times$ 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 12-7.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 280, получено 280.

Стадия 7: синтез соединения 12-8

Соединение 12-7 (1,25 г) растворяли в этаноле (40 мл) и добавляли влажный палладий на угле (1 г, чистота: 10 %). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч в атмосфере водорода (15 фунтов/кв. дюйм). После завершения реакции реакционный раствор фильтровали и осадок на фильтре промывали этанолом. Фильтрат собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 12-8.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 6,56 (s, 1H), 4,31 (s, 4H), 3,70–3,65 (m, 2H), 3,32–3,27 (m, 2H), 1,78–1,71 (m, 2H).

Стадия 8: синтез соединения 12-9

Соединение 12-8 (1,1 г) растворяли в водном растворе соляной кислоты (6 М, 20 мл) и медленно по каплям добавляли раствор нитрита натрия (456,74 мг) в воде (10 мл) при 0 °C. Смесь перемешивали при 15 °C в течение 2 ч. После завершения реакции реакционный раствор подвергали отделению жидкости в дихлорметане (20 мл) и воде (20 мл). Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением соединения 12-9, которое непосредственно применяли на следующей стадии.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 261, получено 261.

Стадия 9: синтез соединения 12-10

Соединение 12-9 (760 мг) растворяли в растворе муравьиной кислоты (40 мл, чистота: 75 %) и добавляли никель-алюминиевый сплав (1,25 г). Смесь нагревали до 90 °C и перемешивали в течение 14 ч. В реакционный раствор добавляли никель-алюминиевый сплав (1,25 г), нагревали до 90 °C и перемешивали в течение 20 ч. Реакционный раствор

фильтровали, фильтрат собирали и концентрировали досуха при пониженном давлении. К концентрату добавляли этанол (10 мл) и водный раствор гидроксида натрия (4 М, 10 мл). Смесь перемешивали при 15 °С в течение 1 ч. После завершения реакции реакционный раствор экстрагировали дихлорметаном (40 мл × 2). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении, а остаток отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол, 1:0–20:1) с получением соединения 12-10.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 264, получено 264.

Стадия 10: синтез соединения 12-11

Соединение 12-10 (50 мг) растворяли в дихлорметане (6 мл) и добавляли триэтиламин (96,10 мг) и метансульфонилхлорид (43,51 мг). Смесь перемешивали при 15 °С в течение 1 ч. После завершения реакции реакционный раствор подвергали отделению жидкости в дихлорметане (10 мл) и воде (10 мл). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении, а остаток отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол, 1:0–20:1) с получением соединения 12-11.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 342, получено 342.

Стадия 11: синтез соединения 12-12

Соединение 12-11 (52 мг) растворяли в ацетонитриле (15 мл) и добавляли диизопропилэтиламин (59,07 мг), йодид калия (126,44 мг) и соединение 1-13 (53,55 мг). Смесь нагревали до 90 °С и перемешивали в течение 14 ч. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали досуха при пониженном давлении, а остаток отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол, 1:0–20:1) с получением соединения 12-12.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 597, получено 597.

Стадия 12: синтез соединения 12-13

Соединение 1-15 (50 мг, ацетат) и соединение 12-12 (74,87 мг) растворяли в метаноле (4 мл) и тетрагидрофуране (2 мл) и добавляли диизопропилэтиламин (32,76 мг) и триацетоксиборгидрид натрия (134,30 мг). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 ч

и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (134,30 мг). Смесь перемешивали при 20°C в течение еще 5 ч. К реакционному раствору добавляли 5 % водный раствор бикарбоната натрия (10 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (15 мл × 2). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 12-13.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 915, получено 915.

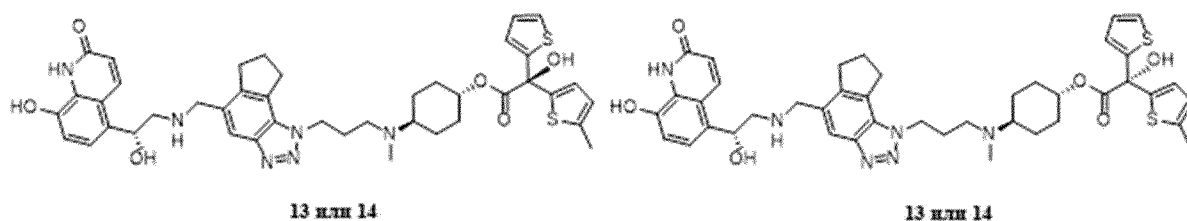
Стадия 13: синтез формиатной соли соединения 12

Соединение 12-13 (90 мг) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) и добавляли тригидрофторид триэтиламина (79,27 мг). Смесь перемешивали при 15 °C в течение 14 ч. После завершения реакции реакционный раствор оставляли стоять, а супернатант отбрасывали. Твердое вещество промывали 5 мл тетрагидрофурана, а остаток отделяли посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонок: Phenomenex Gemini-NX C18, длина × внутренний диаметр: 75 мм × 30 мм, 3 мкм; способ получения: неочищенный продукт растворяли в диметилсульфоксиде и фильтровали через фильтрующую мембрану 0,45 мкм с получением раствора образца; система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (содержащая 0,225 % муравьиной кислоты), способ градиентного элюирования: ацетонитрил, от 0 % до 30 % за 7 мин) с получением формиатной соли соединения 12.

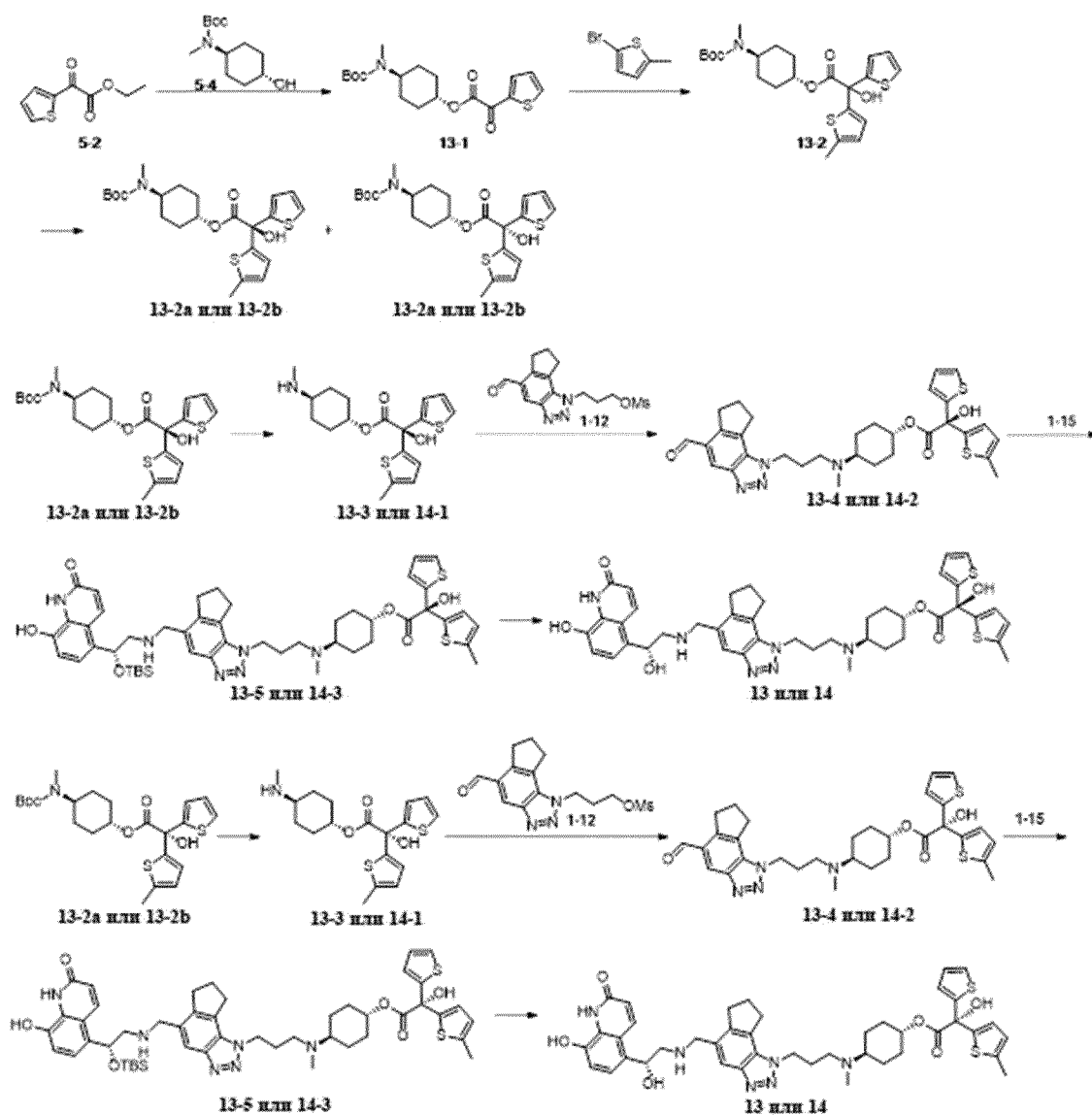
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,28 (s, 2H), 8,15–8,10 (m, 1H), 7,48–7,44 (m, 3H), 7,08–7,03 (m, 3H), 6,99–6,95 (m, 2H), 6,93–6,90 (m, 1H), 6,45–6,40 (m, 1H), 5,08–5,03 (m, 1H), 4,71–4,63 (m, 3H), 4,42–4,34 (m, 4H), 3,78 (s, 2H), 2,81–2,62 (m, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,99–1,89 (m, 4H), 1,69–1,61 (m, 3H), 1,39–1,29 (m, 5H).

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 801, получено 801.

Пример 13 и пример 14



Путь синтеза



Стадия 1: синтез соединения 13-1

Соединение 5-2 (2 г) и соединение 5-4 (2,24 г) растворяли в безводном ксилоле (30 мл) и добавляли 4-метиламинопиридин (1,99 г). Смесь перемешивали при 140 °С в течение 14 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, а остаток отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат, 1:0–3:1) с получением соединения 13-1.

МС-ИЭР расщ. $[M+H+23]^+$ 390, получено 389,8.

Стадия 2: синтез соединения 13-2

Соединение 2-бром-5-метилтиофена (250,6 мг) растворяли в безводном тетрагидрофуране (2,7 мл) и медленно по каплям добавляли раствор н-бутиллития (2,5 М, 0,57 мл) при -78 °С. Смесь перемешивали при указанной температуре в течение 1 ч. Соединение 13-1 (0,4 г) растворяли в безводном тетрагидрофуране (2,7 мл) и раствор по

каплям добавляли к реакционному раствору при -78°C . Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч.

Насыщенный водный раствор хлорида аммония (30 мл) добавляли к реакционному раствору при 0°C , чтобы погасить реакцию. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл $\times$ 2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, а остаток отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат, 1:0–5:1) с получением соединения 13-2.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ч/млн: 6,69–6,59 (m, 1 H), 6,58–6,57 (m, 1 H), 6,39 (s, 1 H), 6,38–6,33 (m, 1 H), 6,03–6,02 (m, 1 H), 4,23–4,16 (m, 1 H), 4,06 (s, 1 H), 3,41 (s, 1 H), 2,13 (s, 3 H), 1,86 (s, 3 H), 1,51–1,49 (m, 2 H), 1,17–1,16 (m, 2 H), 1,04–0,91 (m, 4 H), 0,88 (s, 9 H).

МС-ИЭР рассч. $[\text{M}+\text{H}+23]^+$ 488, получено 488,2.

Стадия 3: получение соединений 13-2a и 13-2b

Соединение 13-2 (520 мг) отделяли и очищали посредством хиральной жидкостной хроматографии с получением соединения 13-2a и соединения 13-2b.

Способ отделения SFC (хроматографическая колонка: DAICEL CHIRALCEL IC (250 мм $\times$ 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: А: диоксид углерода, В: 40%–40% этанол (содержащий 0,1 % гидроксида аммония); скорость потока: 70 мл/мин, температура колонки: 40°C).

Время удерживания соединения 13-2a: 5,757 мин; МС-ИЭР рассч. $[\text{M}+\text{H}-18]^+$ 448, получено 448,4.

Время удерживания соединения 13-2b: 6,484 мин; МС-ИЭР рассч. $[\text{M}+\text{H}-18]^+$ 448, получено 448,3.

Стадия 4: синтез соединения 13-3

Соединение 13-2a (130 мг) растворяли в безводном растворе тетрагидрофурана (5 мл) и добавляли водный раствор соляной кислоты (69,8 мкл, 4 М). Смесь перемешивали при 25°C в течение 18 ч. Реакционный раствор доводили до рН около 8 насыщенным водным раствором карбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (20 мл $\times$ 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 13-3.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 366, получено 365,9.

Стадия 5: синтез соединения 13-4

Соединение 13-3 (85 мг) растворяли в ацетонитриле (4 мл) и добавляли соединение 1-12 (75,2 мг), N,N-диизопропилэтиламин (120 мг) и йодид калия (154 мг) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 90 °C в течение 18 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, а остаток отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол, 1:0–20:1) с получением соединения 13-4.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 593, получено 593,1.

Стадия 6: синтез соединения 13-5

Соединение 13-4 (86 мг) и соединение 1-15 (48,5 мг, ацетат) растворяли в безводном метаноле (4 мл) и безводном тетрагидрофуране (2 мл) и добавляли N,N-диизопропилэтиламин (75 мг) и триацетоксиборгидрид натрия (92,2 мг). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 24 ч и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (92,2 мг). Смесь перемешивали еще в течение 24 ч и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (92,2 мг). Смесь перемешивали еще в течение 24 ч. Добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (30 мл), чтобы погасить реакцию, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором (20 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 13-5.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 912, получено 911,6.

Стадия 7: синтез трифторацетатной соли соединения 13.

Соединение 13-5 (120 мг) растворяли в безводном тетрагидрофуране (4 мл) и добавляли тригидрофторид триэтиламина (120 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, а остаток отделяли и очищали посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии (тип колонки: Welch Xitimate C18, длина × внутренний диаметр: 100 мм × 40 мм, 3 мкм; способ получения: неочищенный продукт растворяли в диметилсульфоксиде и фильтровали через фильтрующую мембрану 0,45 мкм с получением раствора образца; система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (содержащая 0,075 % трифторуксусной

кислоты); способ градиентного элюирования: ацетонитрил, от 20 % до 50 % за 8 мин) с получением трифторацетатной соли соединения 13.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн: 10,53–10,49 (m, 2 H), 9,74 (s, 1 H), 9,22–9,16 (m, 2 H), 8,15–8,08 (m, 2 H), 7,47–7,46 (m, 1 H), 7,16–7,14 (m, 2 H), 7,07–7,06 (m, 1 H), 7,00–6,96 (m, 2 H), 6,83–6,82 (m, 1 H), 6,65–6,64 (m, 1 H), 6,55–6,53 (m, 1 H), 6,26 (s, 1 H), 5,43–5,41 (m, 1 H), 4,81–4,71 (m, 3 H), 4,39 (s, 2 H), 3,38–3,34 (m, 4 H), 3,18–3,08 (m, 4 H), 2,72–2,70 (m, 3 H), 2,55 (s, 1 H), 2,38 (s, 3 H), 2,32–2,21 (m, 1 H), 2,00 (s, 4 H), 1,68–1,60 (m, 2 H), 1,48–1,45 (m, 2 H).

МС-ИЭР расщ. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 797, получено 797,2.

Трифторацетатную соль соединения 14 получали в ходе 4-стадийной реакции с соединением 13-2b в качестве исходного материала по пути синтеза трифторацетатной соли соединения 13, причем процедуры были описаны на стадиях 8–11.

Стадия 8: синтез соединения 14-1

Соединение 13-2b (140 мг, 300,7 мкмоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (2 мл) и добавляли водный раствор соляной кислоты (1 мл, 4,0 ммоль, 4 М). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 18 ч. Реакционный раствор доводили до pH около 8 насыщенным водным раствором карбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (20 мл $\times$ 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 14-1.

МС-ИЭР расщ. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 366, получено 365,9.

Стадия 9: синтез соединения 14-2

Соединение 14-1 (52,5 мг, 143,6 мкмоль) растворяли в ацетонитриле (6 мл), а соединение 1-12 (46,4 мг, 143,6 мкмоль), N,N-диизопропилэтиламин (74,2 мг, 574,5 мкмоль) и йодид калия (95,3 мг, 574,5 мкмоль) добавляли при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 90 °С в течение 18 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, а остаток отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол, 1:0–20:1) с получением соединения 14-2.

МС-ИЭР расщ. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 593, получено 593.

Стадия 10: синтез соединения 14-3

Соединение 14-2 (90 мг, 151,8 мкмоль) и соединение 1-15 (50 мг, 149 мкмоль, ацетат) растворяли в безводном метаноле (3 мл) и безводном тетрагидрофуране (1,5 мл) и добавляли N,N-диизопропилэтиламин (78,4 мг, 607 мкмоль) и триацетоксиборгидрид натрия (96,5 мг, 455,5 мкмоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 24 ч и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (96,5 мг, 455,5 мкмоль). Смесь перемешивали в течение еще 24 ч. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (96,5 мг, 455,5 мкмоль). Смесь перемешивали в течение еще 24 ч. Добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (30 мл), чтобы погасить реакцию, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором (20 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 14-3.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 912, получено 911,4.

Стадия 11: синтез трифторацетатной соли соединения 14.

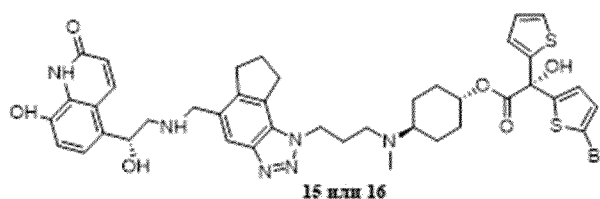
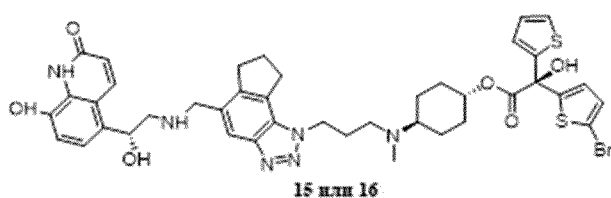
Соединение 14-3 (75 мг, 61,7 мкмоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (4 мл) и добавляли тригидрофторид триэтиламина (56 мг, 348 мкмоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, а остаток отделяли и очищали посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии (тип колонки: Welch Xitimate C18, длина × внутренний диаметр: 100 мм × 40 мм, 3 мкм; способ получения: неочищенный продукт растворяли в диметилсульфоксиде и фильтровали через фильтрующую мембрану 0,45 мкм с получением раствора образца; система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (содержащая 0,075 % трифторуксусной кислоты); способ градиентного элюирования: ацетонитрил, от 22 % до 52 % за 8 мин) с получением трифторацетатной соли соединения 14.

Трифторацетатная соль соединения 14:

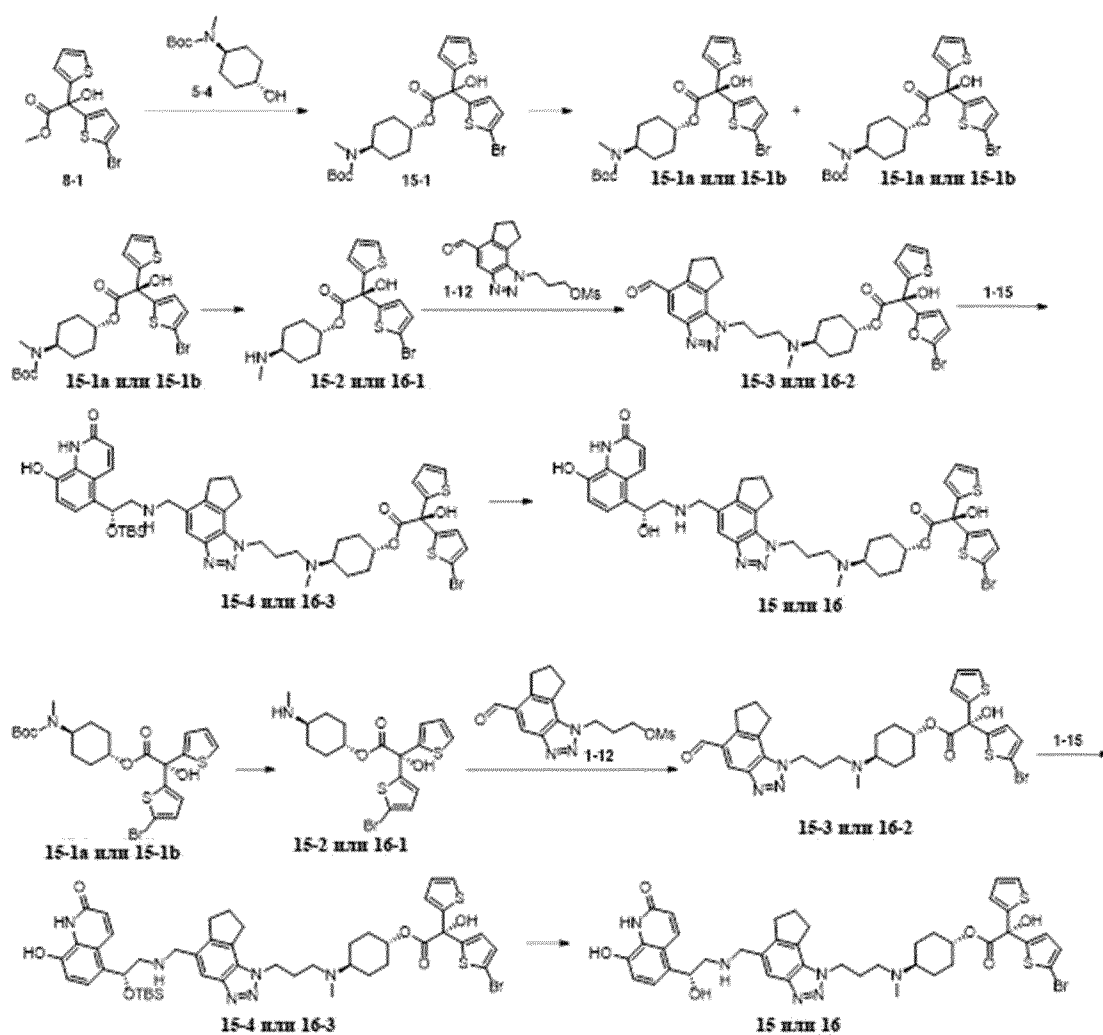
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн: 10,5 (s, 2 H), 9,53 (s, 1 H), 9,11 (s, 2 H), 8,14–8,08 (m, 2 H), 7,47–7,46 (m, 1 H), 7,16–7,14 (m, 2 H), 7,07–7,06 (m, 1 H), 6,99–6,96 (m, 2 H), 6,65–6,64 (m, 1 H), 6,56–6,53 (m, 1 H), 6,24 (s, 1 H), 5,42–5,40 (m, 1 H), 4,79–4,74 (m, 3 H), 4,38 (s, 2 H), 3,19–3,08 (m, 4 H), 2,72–2,66 (m, 4 H), 2,39 (s, 4 H), 2,33–2,22 (m, 6 H), 1,99 (s, 5 H), 1,68–1,60 (m, 2 H), 1,48–1,45 (m, 2 H);

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 797, получено 797,1.

Пример 15 и пример 16



Путь синтеза



Стадия 1: синтез соединения 15-1

Соединение 8-1 (726 мг) и соединение 5-4 (500 мг) растворяли в безводном толуоле (6 мл) и добавляли гидрид натрия (87,2 мг, чистота: 60 %). Смесь перемешивали при 120 °С в течение 4 ч. Реакционный раствор охлаждали до 0 °С и добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (20 мл), чтобы погасить реакцию. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали

насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, а остаток отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат, 1:0–5:1) с получением соединения 15-1.

МС-ИЭР расщ. $[M+H-18]^+$ 514, получено 513,9.

Стадия 2: получение соединений 15-1a и 15-1b

Соединение 15-1 (243 мг) отделяли и очищали посредством хиральной жидкостной хроматографии с получением соединения 15-1a и соединения 15-1b.

Способ отделения SFC (хроматографическая колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм × 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: А: диоксид углерода, В: 55%–55% этанол (содержащий 0,1 % гидроксида аммония); скорость потока: 70 мл/мин, температура колонки: 40 °С).

Время удерживания соединения 15-1a: 0,688 мин; МС-ИЭР расщ. $[M+H-18]^+$ 514, получено 513,9.

Время удерживания соединения 15-1b: 1,345 мин; МС-ИЭР расщ. $[M+H-18]^+$ 514, получено 513,8.

Стадия 3: получение соединения 15-2

Соединение 15-1a (120 мг) растворяли в безводном диоксане (2 мл) и добавляли диоксанный раствор соляной кислоты (4 мл, 4 М). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 4 ч. Реакционный раствор доводили до pH около 8 насыщенным водным раствором карбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 15-2.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 430, получено 429,8.

Стадия 4: получение соединения 15-3

Соединение 15-2 (79 мг) растворяли в ацетонитриле (4 мл) и добавляли соединение 1-12 (59,3 мг), N,N-диизопропилэтиламин (94,8 мг) и йодид калия (121 мг) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 90 °С в течение 18 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, а остаток отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол, 1:0–20:1) с получением

соединения 15-3.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 657 и 659, получено 659.

Стадия 5: получение соединения 15-4

Соединение 15-3 (46 мг) и соединение 1-15 (23,4 мг, ацетат) растворяли в безводном метаноле (3 мл) и безводном тетрагидрофуране (1,5 мл) и добавляли N,N-диизопропилэтиламин (27,1 мг) и триацетоксиборгидрид натрия (44,4 мг). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 24 ч и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (44,4 мг). Смесь перемешивали еще в течение 24 ч и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (44,4 мг). Смесь перемешивали еще в течение 24 ч. Добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (30 мл), чтобы погасить реакцию, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором (20 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 15-4.

МС-ИЭР расщ. $[M+H-42]^+$ 933, получено 933,4.

Стадия 6: получение трифторацетатной соли соединения 15.

Соединение 15-4 (102 мг) растворяли в безводном тетрагидрофуране (4 мл) и добавляли тригидрофторид триэтиламина (100 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, а остаток отделяли посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии (тип колонки: Welch Xitimate C18, длина × внутренний диаметр: 100 мм × 40 мм, 3 мкм; способ получения: неочищенный продукт растворяли в диметилсульфоксиде и фильтровали через фильтрующую мембрану 0,45 мкм с получением раствора образца; система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (содержащая 0,075 % трифторуксусной кислоты); способ градиентного элюирования: ацетонитрил, от 25 % до 55 % за 8 мин) с получением трифторацетатной соли соединения 15.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч/млн: 10,50 (s, 2 H), 9,68 (s, 1 H), 9,16 (s, 2 H), 8,15–8,08 (m, 2 H), 7,52–7,50 (m, 2 H), 7,17–7,14 (m, 1 H), 7,10–7,08 (m, 1 H), 7,00 (s, 2 H), 6,94–6,90 (m, 1 H), 6,55–6,53 (m, 1 H), 6,25 (s, 1 H), 5,43–5,41 (m, 1 H), 4,79–4,77 (m, 3 H), 4,38 (s, 2 H), 3,37 (s, 4 H), 3,19–3,10 (m, 4 H), 2,72–2,67 (m, 3 H), 2,33 (s, 3 H), 2,25–2,21 (m, 3 H), 2,01–1,99 (m, 4 H), 1,65–1,63 (m, 2 H), 1,49–1,46 (m, 2 H).

МС-ИЭР рассч. $[M+H]^+$ 861, получено 861,2.

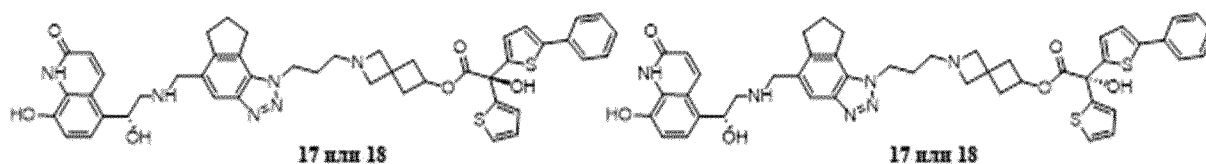
Трифторацетатную соль соединения 16 получали в ходе 4-стадийной реакции с соединением 15-1b в качестве исходного материала по пути синтеза трифторацетатной соли соединения 15.

Трифторацетатная соль соединения 16:

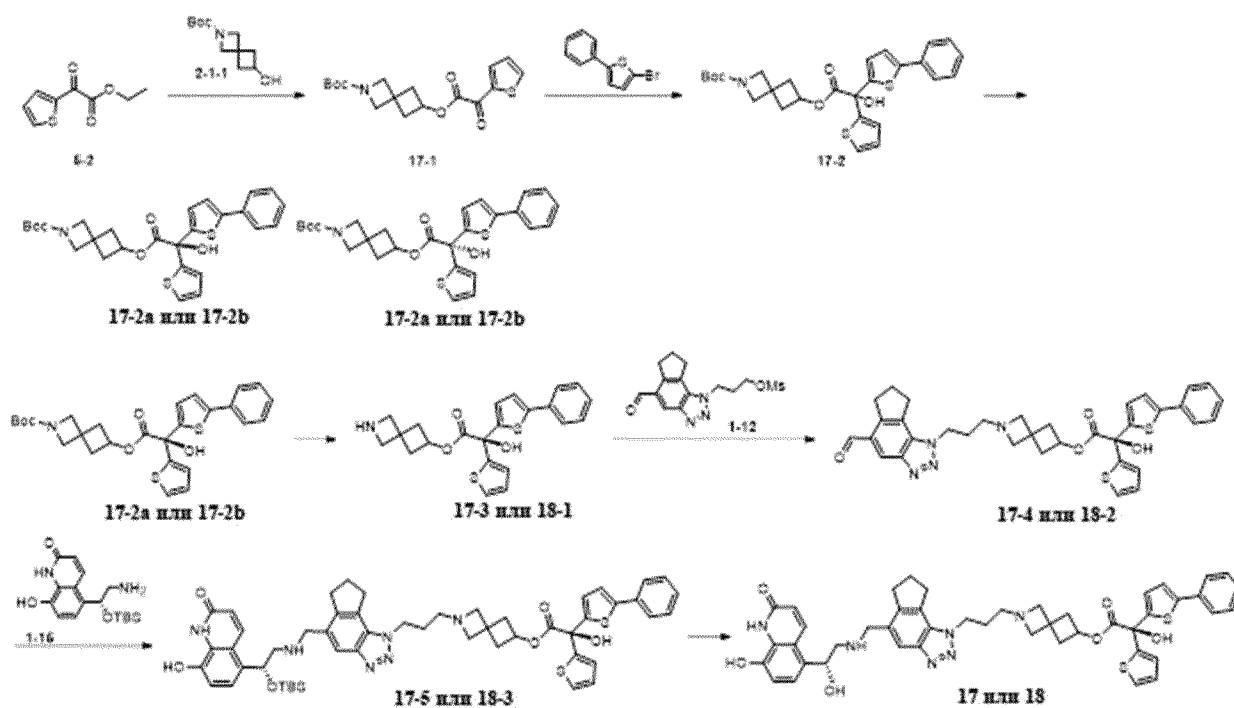
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн: 10,54–10,50 (м, 2 H), 9,74 (с, 1 H), 9,21–9,15 (м, 2 H), 8,15–8,07 (м, 2 H), 7,51–7,50 (м, 2 H), 7,16–7,14 (м, 1 H), 7,08–7,07 (м, 1 H), 7,00–6,97 (м, 3 H), 6,93–6,92 (м, 1 H), 6,55–6,52 (м, 1 H), 6,26 (с, 1 H), 5,43–5,40 (м, 1 H), 4,78–4,77 (м, 3 H), 4,38 (с, 2 H), 3,38–3,36 (м, 4 H), 3,18–3,07 (м, 4 H), 2,71–2,67 (м, 3 H), 2,54 (с, 1 H), 2,32–2,20 (м, 4 H), 2,00 (с, 4 H), 1,68–1,57 (м, 2 H), 1,52–1,46 (м, 2 H);

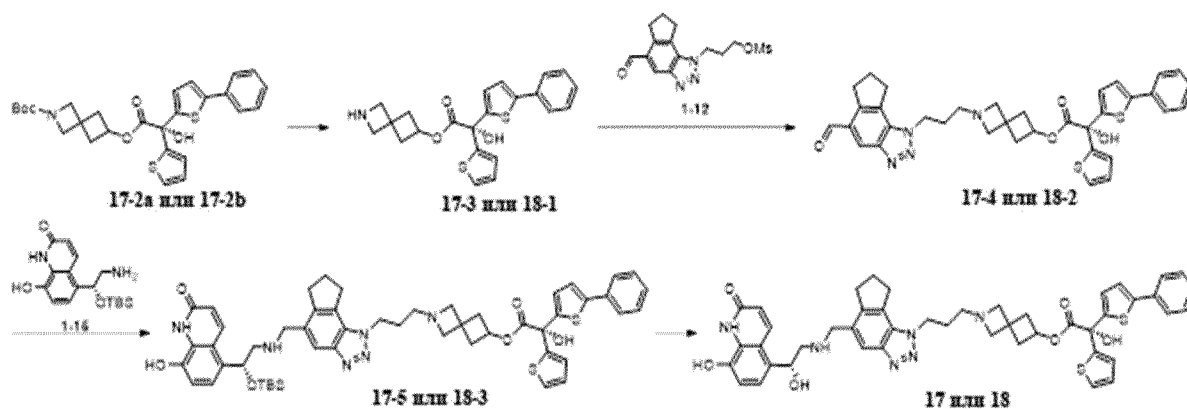
МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 861, получено 861.

Пример 17 и пример 18



Путь синтеза





Стадия 1: синтез соединения 17-1

Соединение 5-2 (1,3 г) и соединение 2-1-1 (1,00 г) растворяли в безводном толуоле (40 мл) и добавляли 4-диметиламинопиридин (859 мг) при комнатной температуре. Смесь нагревали до 120 °С и перемешивали в течение 14 ч. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, а остаток отделяли и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат/петролейный эфир, 0–25 %) с получением соединения 17-1.

МС-ИЭР расщ. $[M+H-56]^+$ 296, получено 295,9.

Стадия 2: синтез соединения 17-2

Соединение 2-бром-5-фенилтиофена (204 мг) растворяли в тетрагидрофуране (8 мл) и медленно по каплям добавляли раствор н-бутиллития (2,5 М в тетрагидрофуране, 0,34 мл) при -60 °С в атмосфере азота. Смесь перемешивали при -60 °С в течение 0,5 ч. Соединение 17-1 (200 мг) растворяли в тетрагидрофуране (3 мл) и медленно по каплям добавляли к реакционному раствору при -60 °С. После добавления по каплям смесь перемешивали при -50 °С в течение 1 ч. Реакционный раствор нагревали до 0 °С и реакцию гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (10 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (15 мл × 2). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, а остаток отделяли и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат/петролейный эфир, 0–25 %) с получением соединения 17-2.

МС-ИЭР расщ. $[M+H-18]^+$ 494, получено 494,4.

Стадия 3: получение соединений 17-2a и 17-2b посредством хирального разделения

Соединение 17-2 отделяли и очищали посредством хиральной жидкостной

хроматографии с получением соединения 17-2a и соединения 17-2b.

Способ отделения SFC: хроматографическая колонка: DAICEL CHIRALPAK AD 250 мм × 30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: А: диоксид углерода, В: этанол (содержащий 0,1 % гидроксида аммония); скорость потока: 70 мл/мин, температура колонки: 40 °С.

Время удерживания соединения 17-2a: 0,889 мин; МС-ИЭР расч. $[M+H-18]^+$ 494, получено 494,4.

Время удерживания соединения 17-2b: 1,302 мин; МС-ИЭР расч. $[M+H-18]^+$ 494, получено 494,4.

Стадия 4: синтез соединения 17-3

Соединение 17-2a (250,0 мг) растворяли в безводном тетрагидрофуране (10 мл) и добавляли водный раствор соляной кислоты (10 мл, 4 М). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Реакционный раствор доводили до рН около 9 насыщенным водным раствором карбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 17-3, которое непосредственно применяли на следующей стадии.

МС-ИЭР расч. $[M+H]^+$ 412, получено 411,9.

Стадия 5: синтез соединения 17-4

Соединение 17-3 (100 мг) растворяли в ацетонитриле (10 мл) и добавляли соединение 1-12 (78,5 мг), йодид калия (161 мг) и N,N-диизопропилэтиламин (94,2 мг) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 90 °С в течение 14 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, а остаток отделяли и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: метанол/дихлорметан, 0–5 %), с получением соединения 17-4.

МС-ИЭР расч. $[M+H]^+$ 639, получено 639,1.

Стадия 6: синтез соединения 17-5

Соединение 17-4 (77,7 мг) и соединение 1-15 (40,0 мг, ацетат) растворяли в безводном метаноле (4 мл) и безводном тетрагидрофуране (2 мл) и добавляли триацетоксиборогидрид натрия (107 мг) и N,N-диизопропилэтиламин (26,2 мг). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч и добавляли триацетоксиборогидрид натрия (107 мг). Смесь перемешивали еще в течение 5 ч. Добавляли 4 % водный раствор бикарбоната

натрия (5 мл), чтобы погасить реакцию, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 17-5, которое непосредственно на следующей стадии.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 957, получено 957,2.

Стадия 7: синтез формиатной соли соединения 17

Соединение 17-5 (35 мг) растворяли в тетрагидрофуране (3 мл) и добавляли тригидрофторид триэтиламина (29,5 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. После завершения реакции супернатант удаляли, а твердое вещество, выпавшее на дно, концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонок: Phenomenex Gemini-NX C18, длина $\times$ внутренний диаметр: 75 мм $\times$ 30 мм, 3 мкм; способ получения: неочищенный продукт растворяли в диметилсульфоксиде и фильтровали через фильтрующую мембрану 0,45 мкм с получением раствора образца; система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (содержащая 0,225 % муравьиной кислоты), способ градиентного элюирования: ацетонитрил, от 0 % до 30 % за 7 мин) с получением формиатной соли соединения 17.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 8,36 (s, 1H), 8,15–8,10 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,61–7,57 (m, 2H), 7,50–7,48 (m, 1H), 7,40–7,33 (m, 3H), 7,31–7,27 (m, 1H), 7,13–7,12 (m, 1H), 7,06–7,03 (m, 2H), 7,02–6,98 (m, 1H), 6,90–6,86 (m, 1H), 6,42–6,37 (m, 1H), 5,08–5,04 (m, 1H), 4,95–4,91 (m, 1H), 4,67–4,61 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,06 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,93–2,87 (m, 2H), 2,82–2,66 (m, 4H), 2,35–2,31 (m, 1H), 2,29–2,25 (m, 2H), 2,17–2,07 (m, 5H), 1,82–1,78 (m, 2H).

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 843, получено 843,2.

Формиатную соль соединения 18 получали в ходе 4-стадийной реакции с соединением 17-2b в качестве исходного материала по пути синтеза формиатной соли соединения 17.

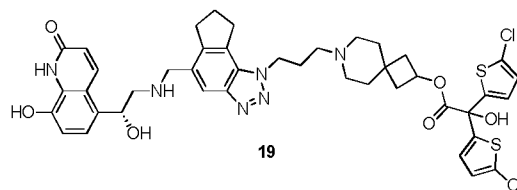
Формиатная соль соединения 18:

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 8,17 (s, 1H), 8,15–8,10 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,61–7,57 (m, 2H), 7,50–7,48 (m, 1H), 7,40–7,33 (m, 3H), 7,31–7,26 (m, 1H), 7,13–7,12 (m, 1H), 7,07–7,04 (m, 2H), 7,02–6,98 (m, 1H), 6,91–6,88 (m, 1H), 6,44–6,39 (m, 1H), 5,13–5,08 (m,

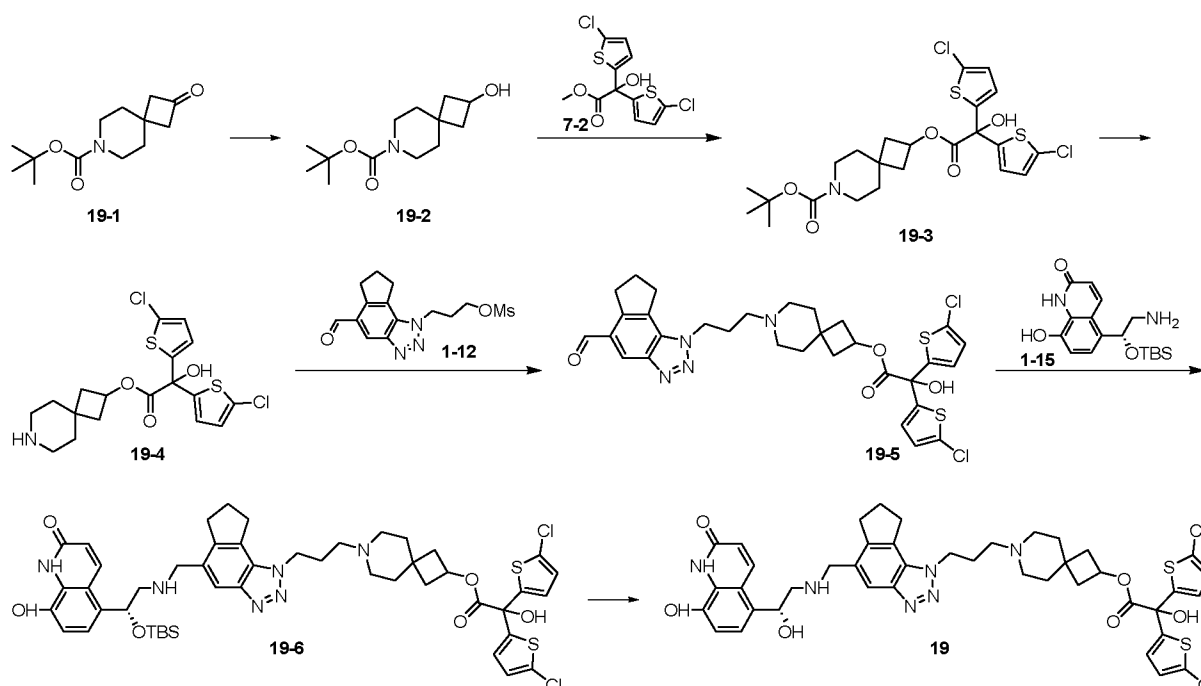
1H), 4,98–4,89 (m, 1H), 4,68–4,61 (m, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,16 (s, 2H), 3,09 (s, 2H), 2,95–2,72 (m, 6H), 2,39–2,30 (m, 3H), 2,20–2,07 (m, 5H), 1,85–1,80 (m, 2H);

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 843, получено 843,2.

Пример 19



Путь синтеза



Стадия 1: синтез соединения 19-2

Соединение 19-1 (500 мг) растворяли в метаноле (10 мл) и добавляли боргидрид натрия (158 мг) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 0,5 ч. Добавляли воду (15 мл), чтобы погасить реакцию, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 19-2, которое непосредственно на следующей стадии.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 4,37–4,29 (m, 1H), 3,36–3,29 (m, 4H), 2,32–2,257 (m, 2H), 1,70–1,68 (m, 2H), 1,55–1,50 (m, 4H), 1,45 (s, 9H).

Стадия 2: синтез соединения 19-3

Соединение 7-2 (300,0 мг) и соединение 19-2 (224 мг) растворяли в безводном

толуоле (10 мл) и добавляли порциями гидрид натрия (18,5 мг, чистота: 60 %) при комнатной температуре. Смесь нагревали до 120 °С и перемешивали в течение 2 ч. Параллельно подавали три порции. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и медленно добавляли к насыщенному водному раствору хлорида аммония (10 мл) при перемешивании на ледяной бане, чтобы погасить реакцию. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, а остаток отделяли и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат/петролейный эфир, 0–25 %) с получением соединения 19-3.

МС-ИЭР расщ. $[M+H-18-56]^+$ 458, получено 457,8.

Стадия 3: синтез соединения 19-4

Соединение 19-3 (360,0 г) растворяли в диоксане (2 мл) и добавляли раствор соляной кислоты/диоксана (10 мл, 4 М). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор доводили до рН около 9 насыщенным водным раствором карбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 19-4, которое непосредственно применяли на следующей стадии.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 432, получено 431,9.

Стадия 4: синтез соединения 19-5

Соединение 19-4 (120,0 мг) растворяли в ацетонитриле (15 мл) и добавляли соединение 1-12 (98,7 мг), йодид калия (230 мг) и N,N-диизопропилэтиламин (107,6 мг) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 90 °С в течение 14 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, а остаток отделяли и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: метанол/дихлорметан, 0–5 %), с получением соединения 19-5.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 659, получено 659.

Стадия 5: синтез соединения 19-6

Соединение 19-5 (83,6 мг) и соединение 1-15 (50,0 мг, ацетат) растворяли в

безводном метаноле (4 мл) и безводном тетрагидрофуране (2 мл) и добавляли N,N-диизопропилэтиламин (32,7 мг) и триацетоксиборгидрид натрия (134 мг). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 ч и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (134 мг). Смесь перемешивали еще в течение 5 ч. Добавляли 4 % водный раствор бикарбоната натрия (10 мл), чтобы погасить реакцию, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл × 2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 19-6, которое непосредственно на следующей стадии.

МС-ИЭР рассч. $[M+H]^+$ 977, получено 977.

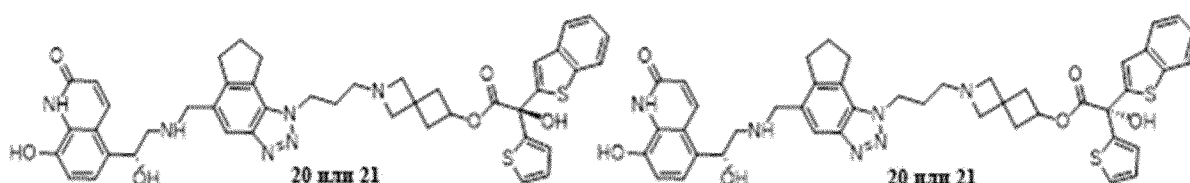
Стадия 6: синтез формиатной соли соединения 19

Соединение 19-6 (100 мг) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) и добавляли тригидрофторид триэтиламина (82,4 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. После завершения реакции супернатант удаляли, а твердое вещество, выпавшее на дно, концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонок: Phenomenex Gemini-NX C18, длина × внутренний диаметр: 75 мм × 30 мм, 3 мкм; способ получения: неочищенный продукт растворяли в диметилсульфоксиде и фильтровали через фильтрующую мембрану 0,45 мкм с получением раствора образца; система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (содержащая 0,225 % муравьиной кислоты), способ градиентного элюирования: ацетонитрил, от 0 % до 30 % за 7 мин) с получением формиатной соли соединения 19.

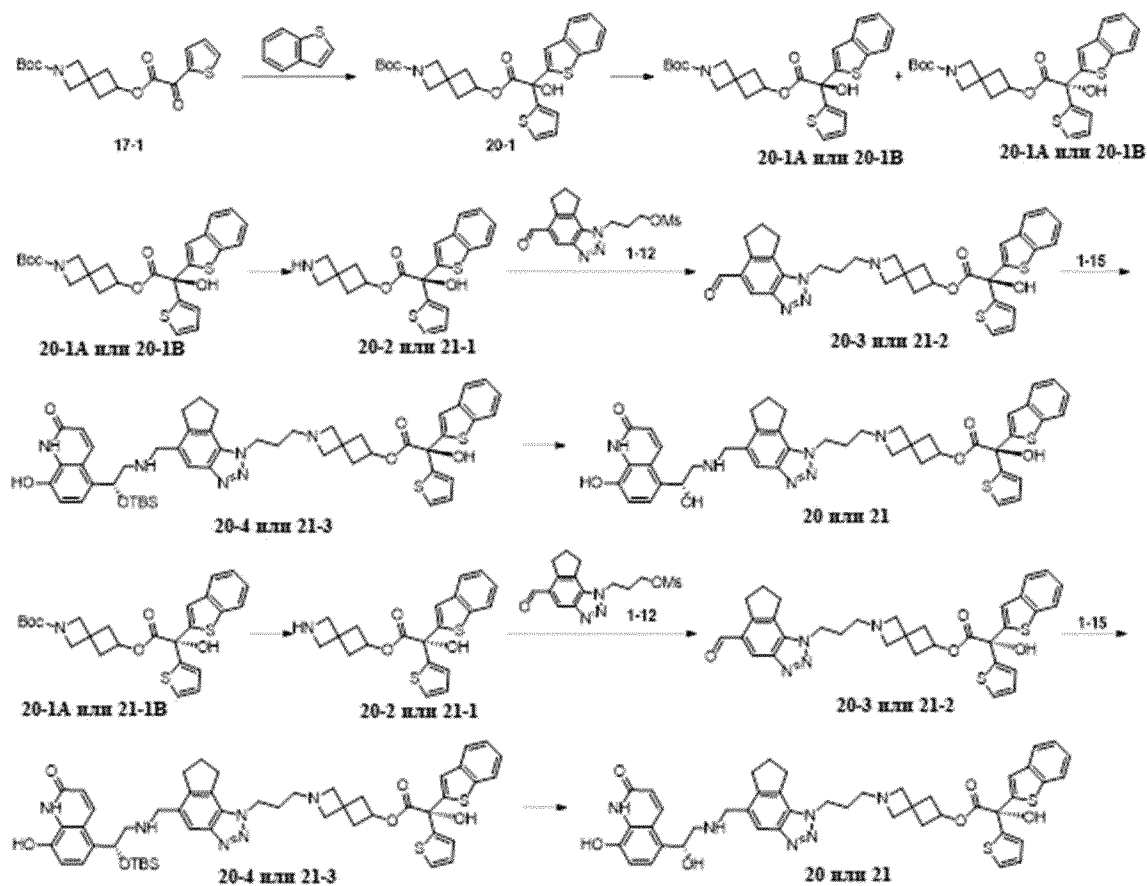
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,19 (s, 2H), 8,15–8,11 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,09–7,05 (m, 1H), 7,02–6,99 (m, 2H), 6,97–6,89 (m, 3H), 6,45–6,40 (m, 1H), 5,15–5,11 (m, 1H), 5,06–5,00 (m, 1H), 4,71–4,66 (m, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,32–3,27 (m, 2H), 2,97–2,90 (m, 2H), 2,87–2,79 (m, 2H), 2,30–2,14 (m, 10H), 2,06–1,98 (m, 2H), 1,76–1,68 (m, 2H), 1,49–1,41 (m, 4H).

МС-ИЭР рассч. $[M+H]^+$ 863, получено 863,1.

Пример 20 и пример 21



Путь синтеза



Стадия 1: синтез соединения 20-1

Соединение бензотиофена (198 мг) растворяли в тетрагидрофуране (20 мл) и медленно по каплям добавляли диизопропиламид лития (2,0 М в тетрагидрофуране, 0,8 мл) при -60°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при -60°C в течение 0,5 ч. Соединение 17-1 (400 мг) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) и медленно по каплям добавляли к реакционному раствору при -60°C . После добавления по каплям смесь перемешивали при -50°C в течение 1 ч. Реакционный раствор нагревали до 0°C и реакцию гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (10 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (15 мл $\times$ 2). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, а остаток отделяли и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат/петролейный эфир, 0–25 %) с получением соединения 20-1.

МС-ИЭР расч. $[\text{M}+\text{H}-56]^+$ 430, получено 429,8.

Стадия 2: получение соединений 20-1A и 20-1B

Соединение 20-1 отделяли и очищали посредством хиральной жидкостной

хроматографии с получением соединения 20-1А и соединения 20-1В.

Метод отделения SFC: хроматографическая колонка (DAICEL CHIRALPAK OJ 250 мм × 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: А: диоксид углерода, В: этанол (содержащий 0,1 % гидроксида аммония); скорость потока: 80 мл/мин, температура колонки: 40 °С.

Время удерживания соединения 20-1А: 5,680 мин; МС-ИЭР расч. $[M+H-56]^+$ 430, получено 429,8.

Время удерживания соединения 20-1В: 6,705 мин; МС-ИЭР расч. $[M+H-56]^+$ 430, получено 429,8.

Стадия 3: синтез соединения 20-2

Соединение 20-1А (200,0 мг) растворяли в безводном тетрагидрофуране (10 мл) и добавляли водный раствор соляной кислоты (10 мл, 4 М). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Реакционный раствор доводили до рН около 9 насыщенным водным раствором карбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 20-2, которое непосредственно применяли на следующей стадии.

МС-ИЭР расч. $[M+H]^+$ 386, получено 385,9.

Стадия 4: синтез соединения 20-3

Соединение 20-2 (83,9 мг) растворяли в ацетонитриле (20 мл) и добавляли соединение 1-12 (100 мг), йодид калия (215 мг) и N,N-диизопропилэтиламин (100 мг) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 90 °С в течение 14 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, а остаток отделяли и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: метанол/дихлорметан, 0–5 %), с получением соединения 20-3.

МС-ИЭР расч. $[M+H]^+$ 613, получено 613.

Стадия 5: синтез соединения 20-4

Соединение 20-3 (102,5 мг) и соединение 1-15 (60,0 мг, ацетат) растворяли в безводном метаноле (4 мл) и безводном тетрагидрофуране (2 мл) и добавляли триацетоксиборогидрид натрия (161 мг) и N,N-диизопропилэтиламин (39,3 мг). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч и добавляли триацетоксиборогидрид натрия (161 мг). Смесь перемешивали еще в течение 5 ч. Добавляли 4 % водный раствор бикарбоната

натрия (5 мл), чтобы погасить реакцию, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (8 мл × 2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 20-4, которое непосредственно на следующей стадии.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 931, получено 931,3.

Стадия 7: синтез формиатной соли соединения 20

Соединение 20-4 (125 мг) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) и добавляли тригидрофторид триэтиламина (108 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. После завершения реакции супернатант удаляли, а твердое вещество, выпавшее на дно, концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонок: Phenomenex Gemini-NX C18, длина × внутренний диаметр: 75 мм × 30 мм, 3 мкм; способ получения: неочищенный продукт растворяли в диметилсульфоксиде и фильтровали через фильтрующую мембрану 0,45 мкм с получением раствора образца; система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (содержащая 0,225 % муравьиной кислоты), способ градиентного элюирования: ацетонитрил, от 0 % до 30 % за 7 мин) с получением формиатной соли соединения 20.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 8,20 (s, 2H), 8,16–8,12 (m, 1H), 7,92–7,88 (m, 1H), 7,84–7,78 (m, 2H), 7,53–7,50 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,35–7,29 (m, 2H), 7,18–7,15 (m, 1H), 7,10–7,06 (m, 1H), 7,04–6,99 (m, 1H), 6,94–6,90 (m, 1H), 6,47–6,40 (m, 1H), 5,17–5,15 (m, 1H), 4,99–4,93 (m, 1H), 4,70–4,64 (m, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,32–3,11 (m, 6H), 2,98–2,83 (m, 4H), 2,44–2,38 (m, 3H), 2,22–2,02 (m, 5H), 1,87–1,80 (m, 2H).

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 817, получено 817,2.

Формиатную соль соединения 21 получали в ходе 4-стадийной реакции с соединением 20-1В в качестве исходного материала по пути синтеза формиатной соли соединения 20.

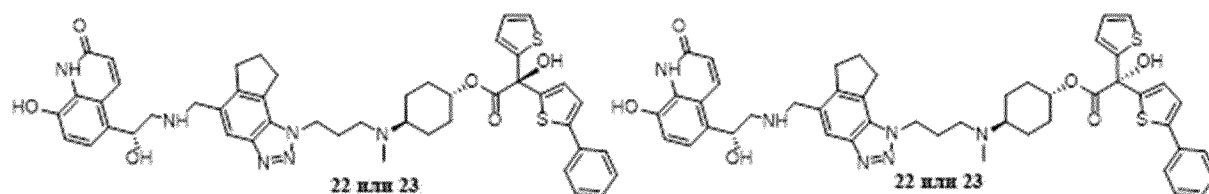
Формиатная соль соединения 21:

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 8,20 (s, 2H), 8,16–8,11 (m, 1H), 7,91–7,87 (m, 1H), 7,82–7,78 (m, 2H), 7,52–7,49 (m, 1H), 7,38–7,29 (m, 3H), 7,17–7,14 (m, 1H), 7,10–7,05 (m, 1H), 7,04–6,99 (m, 1H), 6,94–6,89 (m, 1H), 6,46–6,40 (m, 1H), 5,17–5,15 (m, 1H), 4,99–4,92 (m, 1H), 4,68–4,63 (m, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,32–3,11 (m, 6H), 2,98–2,83 (m, 4H), 2,44–2,38 (m,

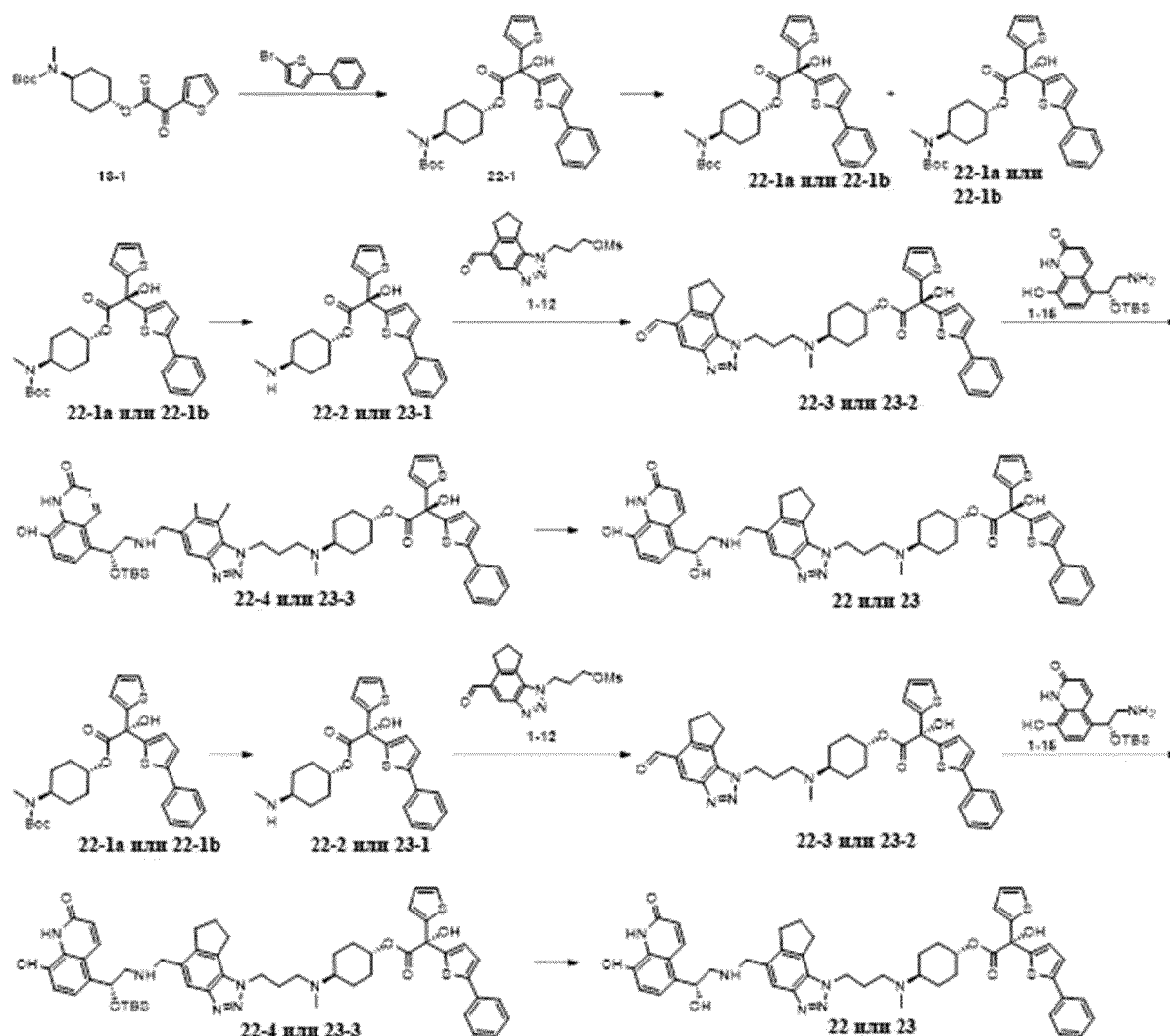
3H), 2,22–2,05 (m, 5H), 1,87–1,80 (m, 2H);

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 817, получено 817,2.

Пример 22 и пример 23



Путь синтеза



Стадия 1: синтез соединения 22-1

Соединение 2-бром-5-фенилтиофена (273 мг) растворяли в тетрагидрофуране (15 мл) и медленно по каплям добавляли раствор н-буллития (2,5 М в тетрагидрофуране, 0,49 мл) при $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ в атмосфере азота. Смесь перемешивали при $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 0,5 ч. Соединение 13-1 (300 мг) растворяли в тетрагидрофуране (4 мл) и медленно по каплям

добавляли к реакционному раствору при $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$. После добавления по каплям смесь перемешивали при $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 1 ч. Реакционный раствор нагревали до $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ и реакцию гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (20 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом ($30\text{ мл} \times 2$). Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, а остаток отделяли и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат/петролейный эфир, 0–25 %) с получением соединения 22-1.

МС-ИЭР расщ. $[\text{M}+\text{H}-18]^+$ 510, получено 510,3.

Стадия 2: получение соединений 22-1a и 22-1b

Соединение 22-1 отделяли и очищали посредством хиральной жидкостной хроматографии с получением соединения 22-1a и соединения 22-1b.

Метод отделения SFC: хроматографическая колонка (DAICEL CHIRALPAK AD 250 мм $\times$ 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: А: диоксид углерода, В: этанол (содержащий 0,1 % гидроксида аммония); скорость потока: 50 мл/мин, температура колонки: $40\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Время удерживания соединения 22-1a: 2,290 мин; МС-ИЭР расщ. $[\text{M}+\text{H}-18]^+$ 510, получено 509,9.

Время удерживания соединения 22-1b: 2,724 мин; МС-ИЭР расщ. $[\text{M}+\text{H}-18]^+$ 510, получено 509,9.

Стадия 3: синтез соединения 22-2

Соединение 22-1a (260,0 г) растворяли в диоксане (2 мл) и добавляли раствор соляной кислоты/диоксана (10 мл, 4 М). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор доводили до pH около 9 насыщенным водным раствором карбоната натрия и экстрагировали этилацетатом ($20\text{ мл} \times 3$). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 22-2, которое непосредственно применяли на следующей стадии.

МС-ИЭР расщ. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 428, получено 428.

Стадия 4: синтез соединения 22-3

Соединение 22-2 (99,2 мг) растворяли в ацетонитриле (15 мл) и добавляли соединение 1-12 (75 мг), йодид калия (192 мг) и N,N-диизопропилэтиламин (89,9 мг) при

комнатной температуре. Смесь перемешивали при 90 °С в течение 14 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, а остаток отделяли и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: метанол/дихлорметан, 0–5 %), с получением соединения 22-3.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 655, получено 655,1.

Стадия 5: синтез соединения 22-4

Соединение 22-3 (89,6 мг) и соединение 1-15 (45,0 мг, ацетат) растворяли в безводном метаноле (4 мл) и безводном тетрагидрофуране (2 мл) и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (36 мг). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (121 мг). Смесь перемешивали еще в течение 5 ч. Добавляли 4 % водный раствор бикарбоната натрия (5 мл), чтобы погасить реакцию, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл × 2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 22-4, которое непосредственно на следующей стадии.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 973, получено 973,2.

Стадия 6: синтез формиатной соли соединения 22

Соединение 22-4 (85 мг) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) и добавляли тригидрофторид триэтиламина (70,4 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. После завершения реакции супернатант удаляли, а твердое вещество, выпавшее на дно, концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонок: Phenomenex Gemini-NX C18, длина × внутренний диаметр: 75 мм × 30 мм, 3 мкм; способ получения: неочищенный продукт растворяли в диметилсульфоксиде и фильтровали через фильтрующую мембрану 0,45 мкм с получением раствора образца; система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (содержащая 0,225 % муравьиной кислоты), способ градиентного элюирования: ацетонитрил, от 0 % до 30 % за 7 мин) с получением формиатной соли соединения 22.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,19 (s, 2H), 8,15–8,11 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,62–7,58 (m, 2H), 7,51–7,46 (m, 1H), 7,41–7,29 (m, 4H), 7,14–7,11 (m, 1H), 7,08–7,04 (m, 2H), 7,01–6,97 (m, 1H), 6,93–6,89 (m, 1H), 6,44–6,40 (m, 1H), 5,15–5,11 (m, 1H), 4,70–4,66 (m,

2H), 3,89 (s, 3H), 3,32–3,25 (m, 3H), 2,98–2,75 (m, 5H), 2,21–2,11 (m, 6H), 2,01–1,91 (m, 4H), 1,70–1,65 (m, 2H), 1,41–1,30 (m, 4H).

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 859, получено 859,2.

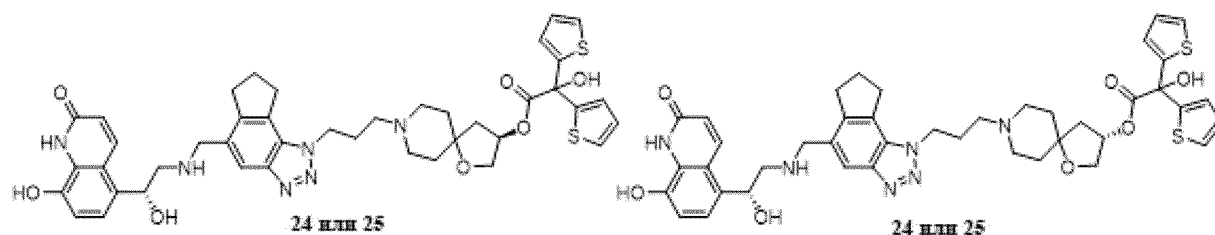
Формиатную соль соединения 23 получали в ходе 4-стадийной реакции с соединением 22-1b в качестве исходного материала по пути синтеза формиатной соли соединения 22.

Формиатная соль соединения 23:

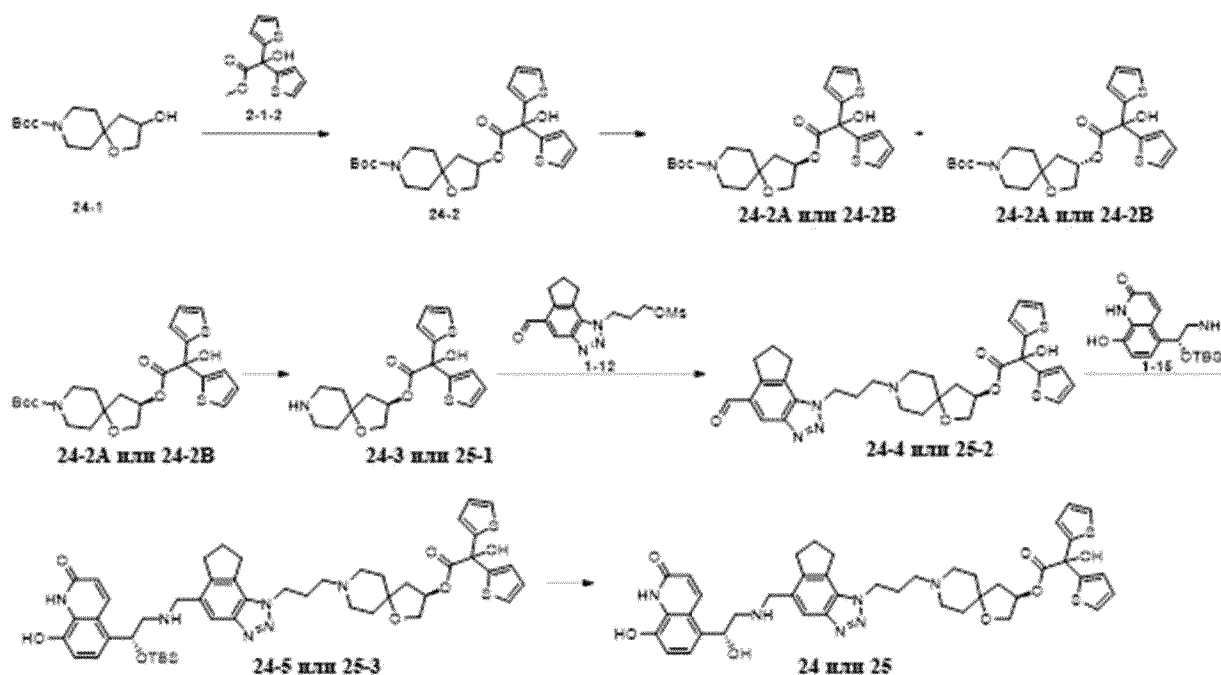
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,19 (s, 2H), 8,15–8,11 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,62–7,58 (m, 2H), 7,51–7,46 (m, 1H), 7,41–7,29 (m, 4H), 7,14–7,11 (m, 1H), 7,09–7,04 (m, 2H), 7,01–6,97 (m, 1H), 6,93–6,89 (m, 1H), 6,45–6,40 (m, 1H), 5,16–5,11 (m, 1H), 4,71–4,66 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,32–3,25 (m, 3H), 2,98–2,77 (m, 5H), 2,21–2,11 (m, 6H), 2,02–1,91 (m, 4H), 1,70–1,65 (m, 2H), 1,39–1,29 (m, 4H);

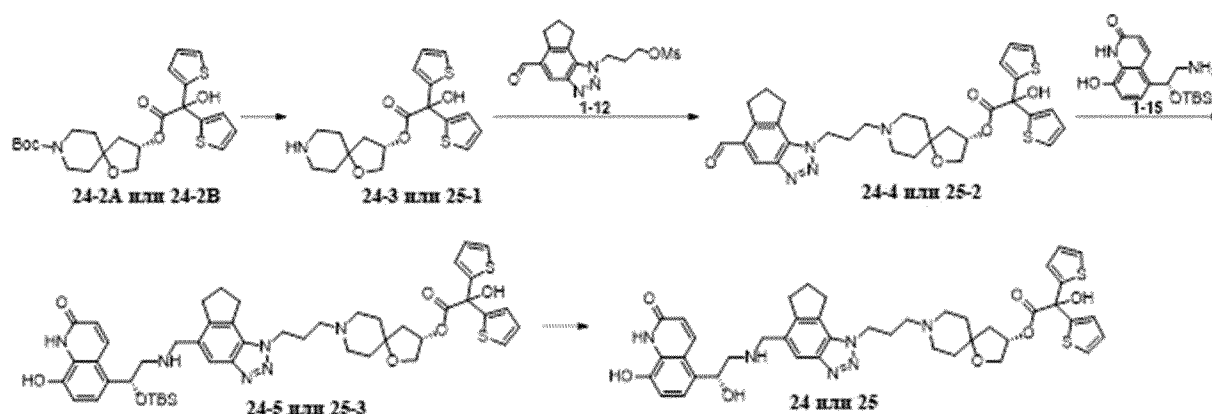
МС-ИЭР рассч. $[M+H]^+$ 859, получено 859,2.

Пример 24 и пример 25



Путь синтеза





Стадия 1: синтез соединения 24-2

Соединение 2-1-2 (200,0 мг) и соединение 24-1 (202 мг) растворяли в безводном толуоле (5 мл) и добавляли порциями гидрид натрия (15,7 мг, чистота: 60 %) при комнатной температуре. Смесь нагревали до 120 °С и перемешивали в течение 2 ч. Параллельно подавали три порции. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и медленно добавляли к насыщенному водному раствору хлорида аммония (30 мл) при перемешивании на ледяной бане, чтобы погасить реакцию. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл × 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, а остаток отделяли и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат/петролейный эфир, 0–25 %) с получением соединения 24-2.

МС-ИЭР расщ. $[M+H-18-56]^+$ 406, получено 405,8.

Стадия 2: получение соединений 24-2A и 24-2B

Соединение 24-2 отделяли и очищали посредством хиральной жидкостной хроматографии с получением соединения 24-2A и соединения 24-2B.

Метод отделения SFC: хроматографическая колонка (DAICEL CHIRALPAK AD 250 мм × 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: А: диоксид углерода, В: этанол (содержащий 0,1 % гидроксида аммония); скорость потока: 70 мл/мин, температура колонки: 40 °С.

Время удерживания соединения 24-2A: 3,843 мин; МС-ИЭР расщ. $[M+H-18-56]^+$ 406, получено 405,8.

Время удерживания соединения 24-2B: 4,425 мин; МС-ИЭР расщ. $[M+H-18-56]^+$ 406, получено 405,8.

Стадия 3: синтез соединения 24-3

Соединение 24-2А (240,0 г) растворяли в диоксане (3 мл) и добавляли раствор соляной кислоты/диоксана (6 мл, 4 М). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор доводили до pH около 9 насыщенным водным раствором карбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 24-3, которое непосредственно применяли на следующей стадии.

МС-ИЭР расч. $[M+H]^+$ 380, получено 380.

Стадия 4: синтез соединения 24-4

Соединение 24-3 (60,0 мг) растворяли в ацетонитриле (15 мл) и добавляли соединение 1-12 (59,85 мг), йодид калия (154 мг) и N,N-диизопропилэтиламин (71,94 мг) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 90 °С в течение 14 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, а остаток отделяли и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: метанол/дихлорметан, 0–5 %), с получением соединения 24-4.

МС-ИЭР расч. $[M+H]^+$ 607, получено 607.

Стадия 5: синтез соединения 24-5

Соединение 24-4 (89,5 мг) и соединение 1-15 (60,0 мг, ацетат) растворяли в безводном метаноле (6 мл) и безводном тетрагидрофуране (3 мл) и добавляли N,N-диизопропилэтиламин (39,3 мг) и триацетоксиборгидрид натрия (161 мг). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (161 мг). Смесь перемешивали еще в течение 5 ч. Добавляли 4 % водный раствор бикарбоната натрия (20 мл), чтобы погасить реакцию, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 24-5, которое непосредственно на следующей стадии.

МС-ИЭР расч. $[M+H]^+$ 925, получено 925.

Стадия 6: синтез формиатной соли соединения 24

Соединение 24-5 (120 мг) растворяли в тетрагидрофуране (6 мл) и добавляли тригидрофторид триэтиламина (104,5 мг). Смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение 14 ч. После завершения реакции супернатант удаляли, а твердое вещество, выпавшее на дно, концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонок: Phenomenex Gemini-NX C18, длина × внутренний диаметр: 75 мм × 30 мм, 3 мкм; способ получения: неочищенный продукт растворяли в диметилсульфоксиде и фильтровали через фильтрующую мембрану 0,45 мкм с получением раствора образца; система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (содержащая 0,225 % муравьиной кислоты), способ градиентного элюирования: ацетонитрил, от 0 % до 30 % за 7 мин) с получением формиатной соли соединения 24.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 8,23 (s, 2H), 8,16 (d, $J=12$ Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,53–7,43 (m, 2H), 7,12–6,90 (m, 6H), 6,46 (d, $J=12$ Гц, 1H), 5,34–5,29 (m, 1H), 5,26–5,20 (m, 1H), 4,75–4,68 (m, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,97–3,88 (m, 1H), 3,77–3,70 (m, 1H), 3,35–3,28 (m, 2H), 3,08–2,85 (m, 4H), 2,43–2,29 (m, 5H), 2,24–1,91 (m, 6H), 1,80–1,71 (m, 1H), 1,53–1,30 (m, 4H).

МС-ИЭР расщ. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 811, получено 811.

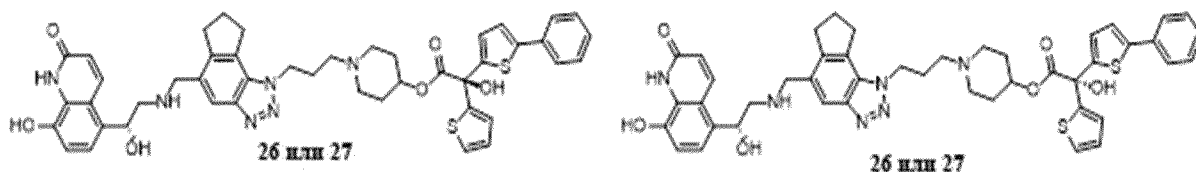
Формиатную соль соединения 25 получали в ходе 4-стадийной реакции с соединением 24-2В в качестве исходного материала по пути синтеза формиатной соли соединения 24.

Формиатная соль соединения 25:

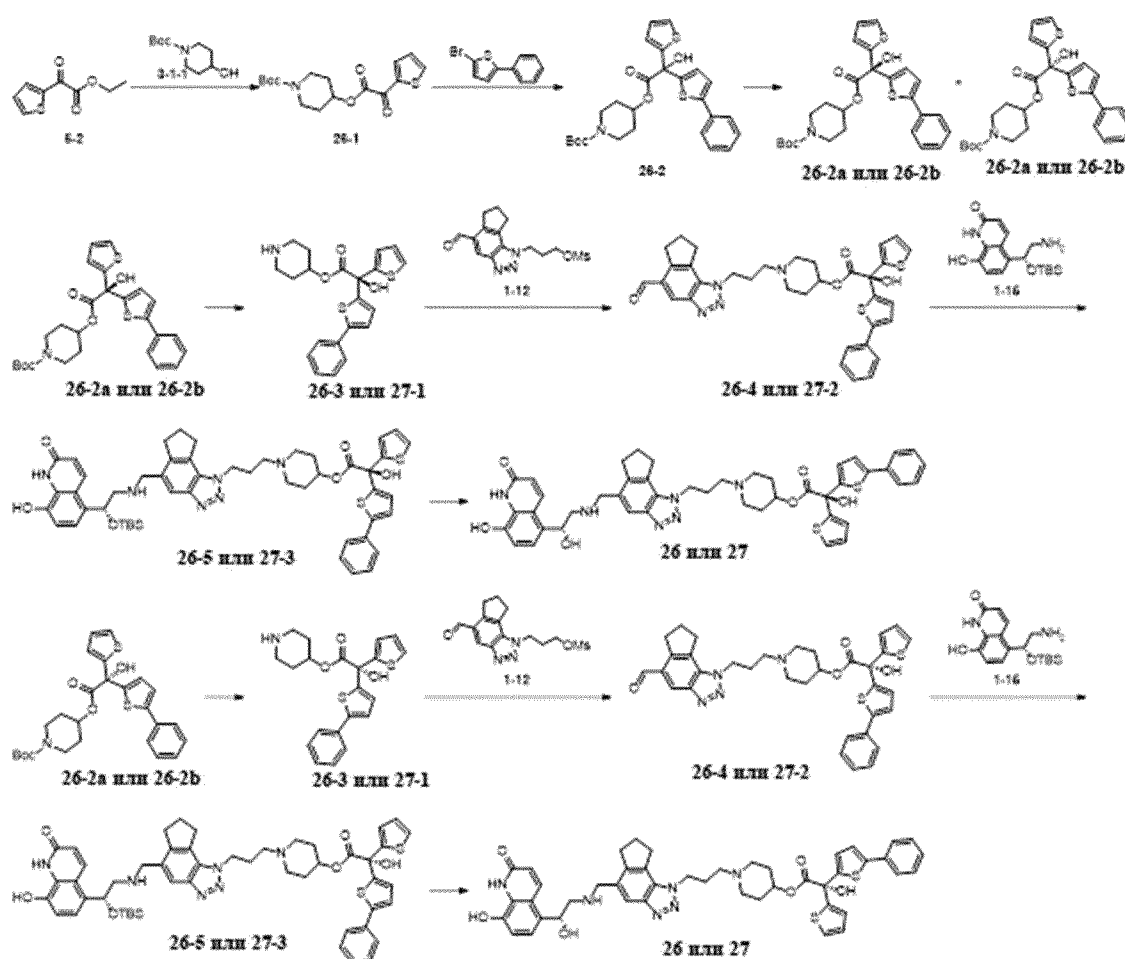
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 8,18 (s, 2H), 8,14 (d, $J=8$ Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,51–7,44 (m, 2H), 7,11–6,90 (m, 6H), 6,44 (d, $J=8$ Гц, 1H), 5,33–5,28 (m, 1H), 5,19–5,13 (m, 1H), 4,74–4,66 (m, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,93–3,88 (m, 1H), 3,76–3,70 (m, 1H), 3,35–3,26 (m, 2H), 3,00–2,83 (m, 4H), 2,38–2,26 (m, 5H), 2,21–1,94 (m, 6H), 1,77–1,71 (m, 1H), 1,50–1,28 (m, 4H);

МС-ИЭР расщ. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 811, получено 811.

Пример 26 и пример 27



Путь синтеза



Стадия 1: синтез соединения 26-1

Соединение 5-2 (3 г) и соединение 3-1-1 (2,98 г) растворяли в безводном толуоле (30 мл) и добавляли 4-метиламинопиридин (2,62 г). Смесь перемешивали при 120 °С в течение 18 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, а остаток отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат, 1:0–5:1) с получением соединения 26-1.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч/млн: 8,11–8,10 (m, 1 H), 7,89–7,83 (m, 1 H), 7,23–7,20 (m, 1 H), 5,23–5,17 (m, 1 H), 3,83–3,77 (m, 2 H), 3,33–3,26 (m, 2 H), 2,02–1,98 (m, 2 H), 1,84–1,77 (m, 2 H), 1,48 (s, 9 H).

Стадия 2: синтез соединения 26-2

Соединение 2-бром-5-фенилтиофена (986 мг) растворяли в безводном тетрагидрофуране (30 мл) и медленно по каплям добавляли раствор н-бутиллития (2,5 М, 1,65 мл) при -78 °С. Смесь перемешивали при указанной температуре в течение 0,5 ч. Соединение 26-1 (1 г) растворяли в безводном тетрагидрофуране (30 мл) и раствор по

каплям добавляли к реакционному раствору при $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Насыщенный водный раствор хлорида аммония (20 мл) добавляли к реакционному раствору при $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$, чтобы погасить реакцию. Полученную смесь разводили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл $\times$ 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, а остаток отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат, 1:0–4:1) с получением соединения 26-2.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ч/млн: 7,59–7,57 (m, 2 H), 7,39–7,32 (m, 2 H), 7,31–7,29 (m, 2 H), 7,25–7,24 (m, 1 H), 7,23–7,19 (m, 1 H), 7,17–7,13 (m, 1 H), 7,02–6,99 (m, 1 H), 5,19–5,13 (m, 1 H), 4,78 (s, 1 H), 3,49–3,35 (m, 4 H), 1,91–1,85 (m, 2 H), 1,76–1,69 (m, 2 H), 1,46 (s, 9 H);

МС-ИЭР расщ. $[\text{M}+\text{H}-18]^+$ 482, получено 481,9.

Стадия 3: получение соединений 26-2a и 26-2b

Соединение 26-2 (520 мг) отделяли и очищали посредством хиральной жидкостной хроматографии с получением соединения 26-2a и соединения 26-2b.

Способ отделения SFC (хроматографическая колонка: DAICEL CHIRALCEL IC (250 мм $\times$ 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: А: диоксид углерода, В: 40%–40% этанол (содержащий 0,1 % гидроксида аммония); скорость потока: 70 мл/мин, температура колонки: $40\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Время удерживания соединения 26-2a: 1,240 мин; МС-ИЭР расщ. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 482, получено 481,9.

Время удерживания соединения 26-2b: 1,501 мин; МС-ИЭР расщ. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 482, получено 481,9.

Стадия 4: получение соединения 26-3

Соединение 26-2a (210 мг) растворяли в безводном диоксане (2 мл) и добавляли раствор соляной кислоты/диоксана (5,7 мл, 4 М). Смесь перемешивали при $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 3 ч. Реакционный раствор доводили до рН около 8 насыщенным водным раствором карбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (30 мл $\times$ 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении

с получением неочищенного соединения 26-3.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 400, получено 400.

Стадия 5: получение соединения 26-4

Соединение 26-3 (160 мг) растворяли в ацетонитриле (4 мл) и добавляли соединение 1-12 (129,4 мг), N,N-диизопропилэтиламин (155,2 мг) и йодид калия (264 мг) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 90 °C в течение 18 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, а остаток отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол, 1:0–20:1) с получением соединения 26-4.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 627, получено 627,1.

Стадия 6: получение соединения 26-5

Соединение 26-4 (210 мг) и соединение 1-15 (112 мг, ацетат) растворяли в безводном метаноле (4 мл) и безводном тетрагидрофуране (2 мл) и добавляли N,N-диизопропилэтиламин (82,1 мг) и триацетоксиборгидрид натрия (129 мг). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 24 ч и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (129 мг). Смесь перемешивали еще в течение 24 ч и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (129 мг). Смесь перемешивали еще в течение 24 ч. Добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (30 мл), чтобы погасить реакцию, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали водой (20 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 26-5.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 946, получено 946,3.

Стадия 7: получение трифторацетатной соли соединения 26.

Соединение 26-5 (249 мг) растворяли в безводном тетрагидрофуране (2 мл) и добавляли тригидрофторид триэтиламина (300 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, а остаток отделяли посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии (тип колонки: Welch Xitimate C18, длина × внутренний диаметр: 100 мм × 40 мм, 3 мкм; способ получения: неочищенный продукт растворяли в диметилсульфоксиде и фильтровали через фильтрующую мембрану 0,45 мкм с получением раствора образца;

система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (содержащая 0,075 % трифторуксусной кислоты); способ градиентного элюирования: ацетонитрил, от 24 % до 54 % за 8 мин) с получением трифторацетатной соли соединения 26.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч/млн: 10,54–10,49 (m, 2 H), 10,30–10,17 (m, 1 H), 9,38 (s, 1 H), 9,17 (m, 1 H), 8,18–8,16 (m, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,62–7,60 (m, 2 H), 7,49 (s, 1 H), 7,41–7,36 (m, 5 H), 7,16–7,13 (m, 3 H), 7,00–6,98 (m, 2 H), 6,54–6,51 (m, 1 H), 6,25 (s, 1 H), 5,47–5,44 (m, 1 H), 5,15–4,98 (m, 1 H), 4,78 (s, 2 H), 4,37 (s, 2 H), 3,53 (s, 3 H), 3,18 (s, 2 H), 3,11–3,08 (m, 5 H), 2,54 (s, 2 H), 2,33 (s, 2 H), 2,23–2,20 (m, 2 H), 2,11 (s, 1 H), 1,97 (s, 1 H), 1,87–1,81 (m, 1 H);

МС-ИЭР расщ. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 831, получено 831.

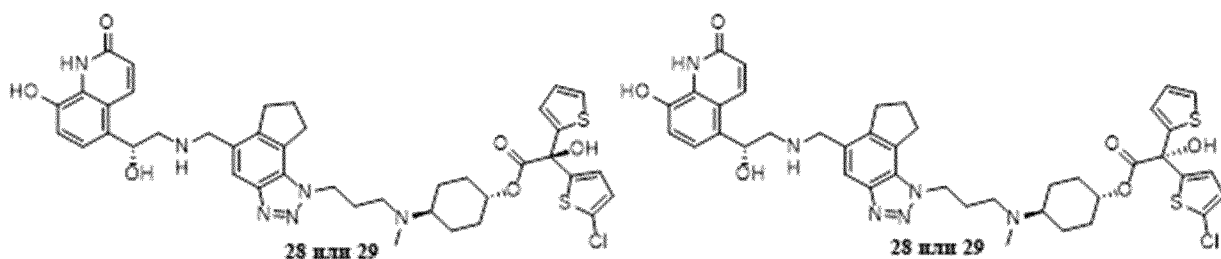
Трифторацетатную соль соединения 27 получали в ходе 4-стадийной реакции с соединением 26-2b в качестве исходного материала по пути синтеза соединения 26.

Трифторацетатная соль соединения 27:

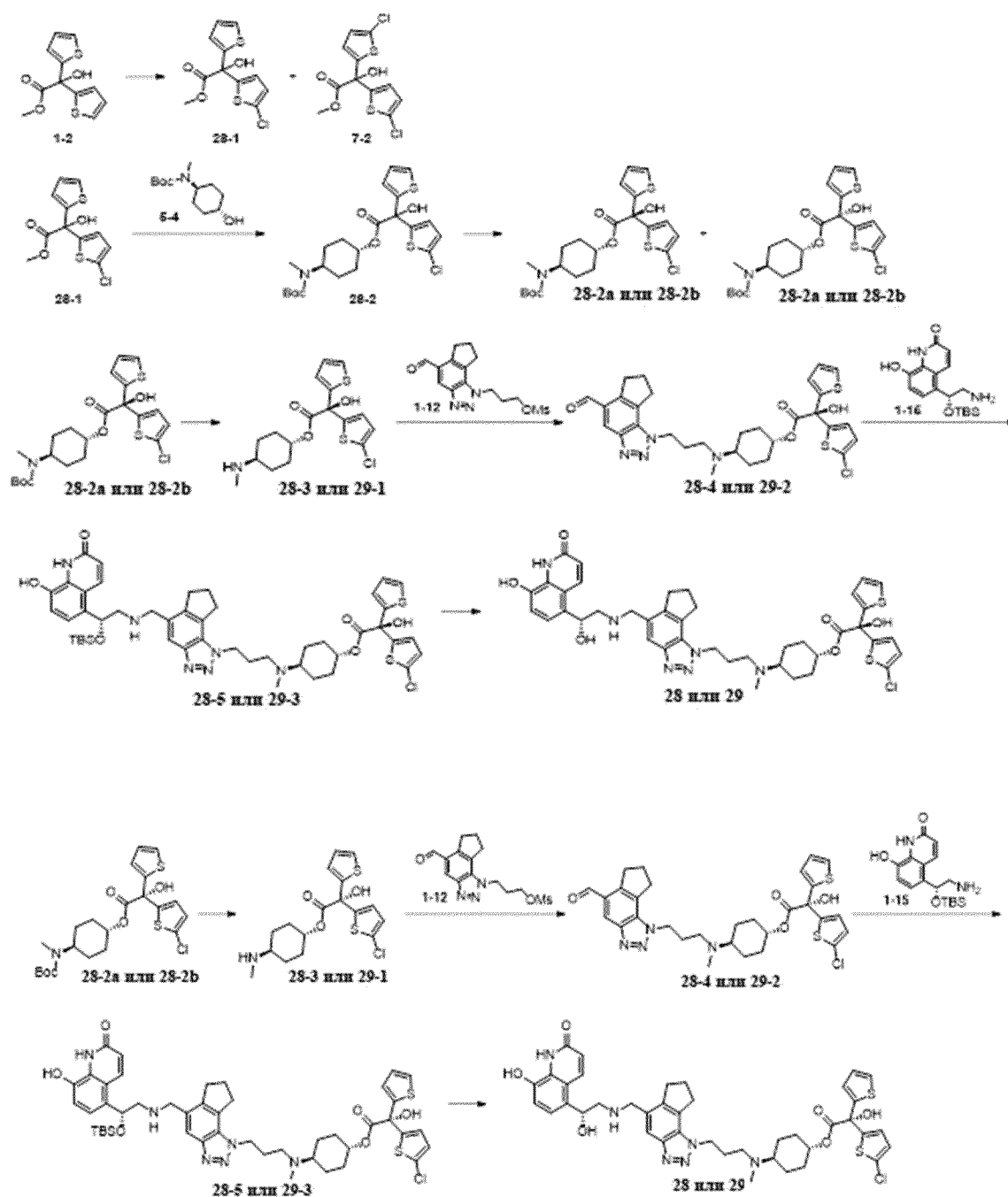
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч/млн: 10,51 (s, 2 H), 9,75–9,62 (m, 1 H), 9,14 (s, 2 H), 8,14–8,09 (m, 2 H), 7,63–7,61 (m, 2 H), 7,50–7,48 (m, 2 H), 7,43–7,37 (m, 3 H), 7,33–7,30 (m, 1 H), 7,18–7,08 (m, 3 H), 6,99–6,97 (m, 2 H), 6,56–6,53 (m, 1 H), 6,25 (s, 1 H), 5,42–5,40 (m, 1 H), 5,16–4,99 (m, 1 H), 4,78 (s, 2 H), 4,38 (s, 2 H), 3,36 (s, 3 H), 3,19–3,08 (m, 7 H), 2,82 (s, 1 H), 2,33–2,20 (m, 3 H), 2,25–2,21 (m, 2 H), 2,15 (s, 1 H), 1,98 (m, 2 H), 1,78 (s, 1 H);

МС-ИЭР расщ. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 831, получено 831.

Пример 28 и пример 29



Путь синтеза



Стадия 1: синтез соединения 28-1

Соединение 1-2(3 г) растворяли в безводном дихлорметане (20 мл) и добавляли N-хлорсукцинимид (2,84 г). Смесь нагревали до 60 °С и перемешивали в течение 18 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, а остаток отделяли и очищали посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии с получением соединения 28-1 и соединения 7-2.

МС-ИЭР расщ. $[M+H-18]^+$ 271, получено 270,2.

Стадия 2: синтез соединения 28-2

Соединение 28-1 (630 мг) и соединение 5-4 (500 мг) растворяли в безводном ксилоле (6 мл) и гидриде натрия (87,2 мг, чистота: 60 %). Смесь перемешивали при 120 °C в течение 4 ч. Реакционный раствор охлаждали до 0 °C и добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (20 мл), чтобы погасить реакцию. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, а остаток отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат, 1:0–5:1) с получением соединения 28-2.

МС-ИЭР рассч. $[M+H-18]^+$ 468, получено 467,9.

Стадия 3: получение соединений 28-2a и 28-2b

Соединение 28-2 (453 мг) отделяли и очищали посредством хиральной жидкостной хроматографии с получением соединения 28-2a и соединения 28-2b.

Способ отделения SFC (хроматографическая колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм × 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: А: диоксид углерода, В: 50%–50% этанол (содержащий 0,1 % гидроксида аммония); скорость потока: 70 мл/мин, температура колонки: 40 °C).

Время удерживания соединения 28-2a: 1,803 мин; МС-ИЭР рассч. $[M+H-18]^+$ 468, получено 468.

Время удерживания соединения 28-2b: 1,345 мин; МС-ИЭР рассч. $[M+H-18]^+$ 468, получено 467,9.

Стадия 4: синтез соединения 28-3

Соединение 28-2a (130 мг) растворяли в безводном диоксане (3 мл) и добавляли диоксановый раствор соляной кислоты (4 мл, 4 М). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 4 ч. Реакционный раствор доводили до рН около 8 насыщенным водным раствором карбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 28-3.

МС-ИЭР рассч. $[M+H]^+$ 386, получено 385,8.

Стадия 5: синтез соединения 28-4

Соединение 28-3 (90 мг) растворяли в ацетонитриле (5 мл) и добавляли соединение 1-12 (75,4 мг), N,N-диизопропилэтиламин (120,4 мг) и йодид калия (154,8 мг) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 90 °С в течение 18 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, а остаток отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол, 1:0–20:1) с получением соединения 28-4.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 613, получено 613.

Стадия 6: синтез соединения 28-5

Соединение 28-4 (110 мг) и соединение 1-15 (60 мг, ацетат) растворяли в безводном метаноле (3 мл) и безводном тетрагидрофуране (1,5 мл) и добавляли N,N-диизопропилэтиламин (2,7 мг) и триацетоксиборгидрид натрия (114,1 мг). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 24 ч и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (114,1 мг). Смесь перемешивали еще в течение 24 ч и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (114,1 мг). Смесь перемешивали еще в течение 24 ч. Добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (30 мл), чтобы погасить реакцию, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором (20 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 28-5.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 931, получено 931,4.

Стадия 7: синтез трифторацетатной соли соединения 28.

Соединение 28-5 (120 мг) растворяли в безводном тетрагидрофуране (2 мл) и добавляли тригидрофторид триэтиламина (120,4 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, а остаток отделяли посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии (тип колонки: Welch Xitimate C18, длина × внутренний диаметр: 100 мм × 40 мм, 3 мкм; способ получения: неочищенный продукт растворяли в диметилсульфоксиде и фильтровали через фильтрующую мембрану 0,45 мкм с получением раствора образца; система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (содержащая 0,075 % трифторуксусной кислоты); способ градиентного элюирования: ацетонитрил, от 22 % до 52 % за 8 мин) с получением трифторацетатной соли соединения 28.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч/млн: 10,51 (s, 2 H), 9,60 (s, 1 H), 9,14 (s, 2 H), 8,14–8,07 (m, 2 H), 7,51–7,50 (m, 2 H), 7,17–7,08 (m, 2 H), 7,00–6,97 (m, 3 H), 6,93–6,92 (m, 1 H), 6,55–6,52 (m, 1 H), 6,25 (s, 1 H), 5,42–5,40 (m, 1 H), 4,78–4,77 (m, 3 H), 4,38 (s, 2 H), 3,38–3,36 (m, 3 H), 3,18–3,09 (m, 5 H), 2,72–2,67 (m, 3 H), 2,33–2,21 (m, 5 H), 2,07–1,94 (m, 4 H), 1,68–1,57 (m, 2 H), 1,49–1,46 (m, 2 H);

МС-ИЭР расщ. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 817, получено 817,3.

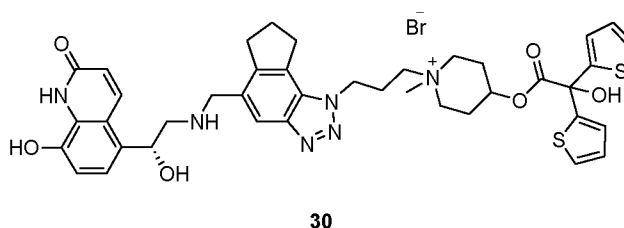
Трифторацетатную соль соединения 29 получали в ходе 4-стадийной реакции с соединением 28-2b в качестве исходного материала по пути синтеза трифторацетатной соли соединения 28.

Трифторацетатная соль соединения 29:

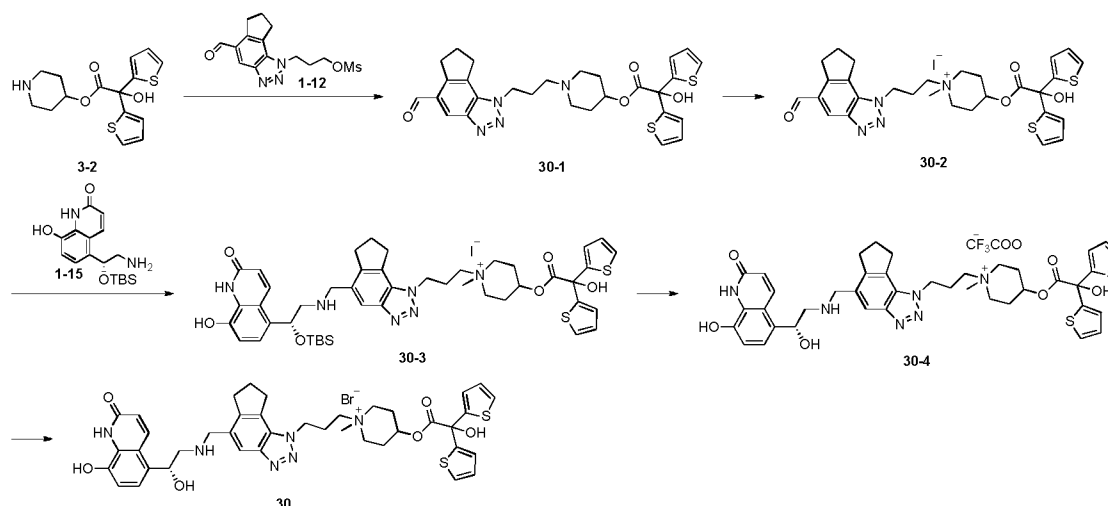
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч/млн: 10,53–10,50 (m, 2 H), 9,56 (s, 1 H), 9,15 (s, 2 H), 8,15–8,08 (m, 2 H), 7,52–7,50 (m, 2 H), 7,17–7,09 (m, 1 H), 7,08–7,07 (m, 1 H), 7,00–6,98 (m, 3 H), 6,97–6,92 (m, 1 H), 6,55–6,52 (m, 1 H), 6,26 (s, 1 H), 5,43–5,40 (m, 1 H), 4,81–4,77 (m, 3 H), 4,38 (s, 2 H), 3,19–3,08 (m, 6 H), 2,72–2,71 (m, 3 H), 2,33–2,22 (m, 5 H), 2,01–1,97 (m, 5 H), 1,68–1,44 (m, 5 H);

МС-ИЭР расщ. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 817, получено 817,4.

Пример 30



Путь синтеза



Стадия 1: синтез соединения 30-1

Соединение 3-2 (100 мг) растворяли в ацетонитриле (10 мл) и добавляли диизопропилэтиламин (119,88 мг), йодид калия (128,31 мг) и соединение 1-12 (99,98 мг). Смесь нагревали до 90 °С и перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакции реакционный раствор выливали в 30 мл воды и полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (50 мл × 2) с последующим отделением жидкости. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали досуха при пониженном давлении, отделяли и очищали с помощью препаративной пластины ТСХ с силикагелем (элюент: метанол/дихлорметан = 1/20) с получением соединения 30-1.

МС-ИЭР расч. $[M+H]^+$ 551, получено 551,2.

Стадия 2: синтез соединения 30-2

Соединение 30-1 (79 мг) растворяли в смешанном растворе ацетонитрила (10 мл) и добавляли йодметан (101,81 мг). Смесь нагревали до 40 °С и перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 30-2.

МС-ИЭР расч. $[M-127+H]^+$ 565, получено 565,2.

Стадия 3: синтез соединения 30-3

Соединение 30-2 (99 мг) и соединение 1-15 (47,81 мг) растворяли в метаноле (5 мл) и тетрагидрофуране (4 мл) и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (151,47 мг). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (151,47 мг). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 72 ч. Реакционный раствор концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 30-3.

МС-ИЭР расч. $[M-127+H]^+$ 883, получено 883,4.

Стадия 4: синтез соединения 30-4

Соединение 30-3 (144 мг) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) и добавляли тригидрофторид триэтиламина (229,59 мг). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали досуха при пониженном давлении, отделяли и очищали посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии (способ с трифторуксусной кислотой, препаративная колонка: Welch

Xtimate C18, длина × внутренний диаметр: 100 мм × 40 мм, 3 мкм; способ получения: неочищенный продукт растворяли в диметилсульфоксиде и фильтровали через фильтрующую мембрану 0,45 мкм с получением раствора образца; система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (содержащая 0,075 % трифторуксусной кислоты); способ градиентного элюирования: ацетонитрил, от 15 % до 45 % за 9 мин) с получением соединения 30-4.

МС-ИЭР расщ. $[M-114+H]^+$ 769, получено 769,1.

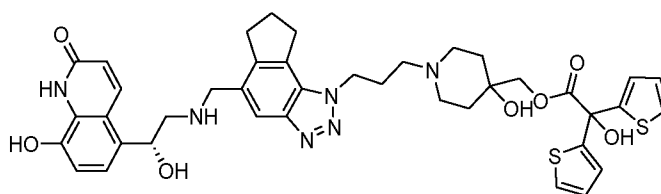
Стадия 5: синтез бромистоводородной соли соединения 30

Соединение 30-4 (14,5 мг) растворяли в воде (1 мл) и добавляли водный раствор бромистоводородной кислоты (16,61 мг, чистота: 40 %). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 0,5 ч. После завершения реакции реакционный раствор подвергали прямой лиофилизации с получением бромистоводородной соли соединения 30.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 10,51 (s, 2H), 9,39–9,01 (m, 2H), 8,20–8,00 (m, 2H), 7,81–7,46 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,20–7,10 (m, 3H), 7,05–6,95 (m, 3H), 6,59–6,48 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,50–5,30 (m, 1H), 5,15–5,00 (m, 1H), 4,90–4,75 (m, 2H), 4,45–4,30 (m, 2H), 3,47–3,43 (m, 2H), 3,41–3,37 (m, 2H), 3,32–3,26 (m, 2H), 3,22–3,15 (m, 2H), 3,12–3,07 (m, 2H), 3,06–3,00 (m, 3H), 2,43–2,31 (m, 4H), 2,28–2,16 (m, 4H), 2,02–1,88 (m, 2H);

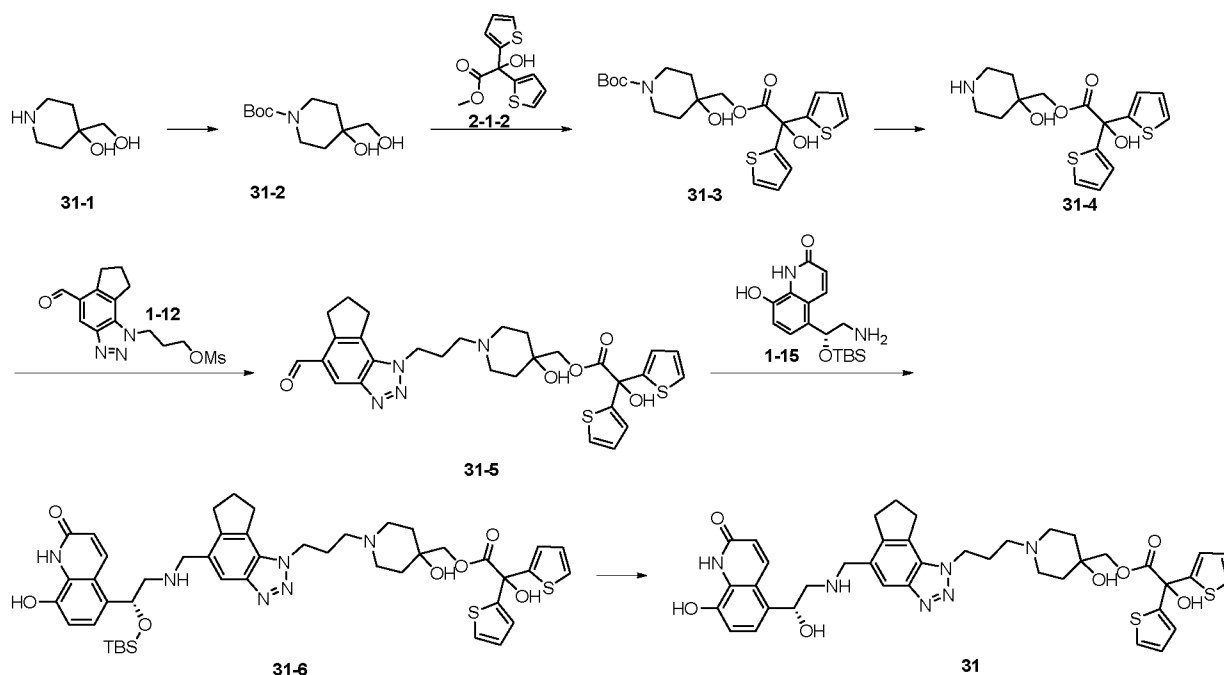
МС-ИЭР расщ. $[M-79+H]^+$ 769, получено 769,2.

Пример 31



31

Путь синтеза



Стадия 1: синтез соединения 31-2

Соединение 31-1 (1,07 г) растворяли в дихлорметане (10 мл) и добавляли карбонат натрия (2,59 г) и ангидрид ВОО (2,13 г). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 ч. После завершения реакции реакционный раствор выливали в 50 мл воды и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Дополнительно водную фазу экстрагировали смешанным растворителем дихлорметан/изопропанол (25 мл × 4, об./об. = 3/1). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении. Добавляли 20 мл толуола и полученную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении. Остатки объединяли с получением соединения 31-2.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 3,90–3,80 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,25–3,15 (m, 2H), 1,95–1,70 (m, 2H), 1,65–1,55 (m, 2H), 1,54–1,48 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

Стадия 2: синтез соединения 31-3

Соединение 31-2 (250 мг) и соединение 2-1-2 (274,9 мг) растворяли в толуоле (5 мл) и добавляли цианид натрия (21,62 мг, чистота: 60 %). Смесь нагревали до 120 °С и перемешивали в течение 2 ч. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и выливали в 100 мл холодного насыщенного водного раствора хлорида аммония, чтобы погасить реакцию. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным

солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении, отделяли и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат/петролейный эфир, 0–40 %) с получением соединения 31-3.

МС-ИЭР расщ. $[M-100+H]^+$ 354, получено 353,8.

Стадия 3: синтез соединения 31-4

Соединение 31-3 (260 мг) растворяли в диоксане (2 мл) и добавляли раствор хлороводорода/диоксана (4 М, 7,17 мл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 ч. После завершения реакции pH реакционного раствора доводили до 11–12 с помощью насыщенного раствора карбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением соединения 31-4.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 354, получено 353,8.

Стадия 4: синтез соединения 31-5

Соединение 31-4 (85,48 мг) растворяли в ацетонитриле (10 мл) и добавляли диизопропилэтиламин (93,76 мг), йодид калия (120,43 мг) и соединение 1-12 (77,96 мг). Смесь нагревали до 90 °С и перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакции реакционный раствор выливали в 50 мл воды и полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (50 мл × 2) с последующим отделением жидкости. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали досуха при пониженном давлении, отделяли и очищали с помощью препаративной пластины ТСХ с силикагелем (элюент: метанол/дихлорметан = 1/10) с получением соединения 31-5.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 581, получено 580,9.

Стадия 5: синтез соединения 31-6

Соединение 31-5 (81 мг) и соединение 1-15 (46,65 мг) растворяли в метаноле (5 мл) и тетрагидрофуране (4 мл) и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (147,81 мг). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч. Реакционный раствор добавляли к воде (50 мл) и полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (50 мл × 2). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали досуха при пониженном давлении, отделяли и

очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: метанол/дихлорметан, 0–10 %) с получением соединения 31-6.

МС-ИЭР рассч. $[M+H]^+$ 899, получено 899,2.

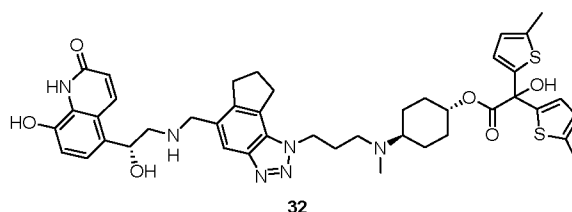
Стадия 6: синтез формиатной соли соединения 31

Соединение 31-6 (60 мг) растворяли в тетрагидрофуране (3 мл) и добавляли тригидрофторид триэтиламина (53,78 мг). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали досуха при пониженном давлении, отделяли и очищали посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии (способ с муравьиной кислотой, препаративная колонка: Phenomenex Gemini-NX C18, длина × внутренний диаметр: 75 мм × 30 мм, 3 мкм; способ получения: неочищенный продукт растворяли в диметилсульфоксиде и фильтровали через фильтрующую мембрану 0,45 мкм с получением раствора образца; система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (0,225 % муравьиной кислоты), способ градиентного элюирования: ацетонитрил, от 0 % до 30 % за 7 мин) с получением формиатной соли соединения 31.

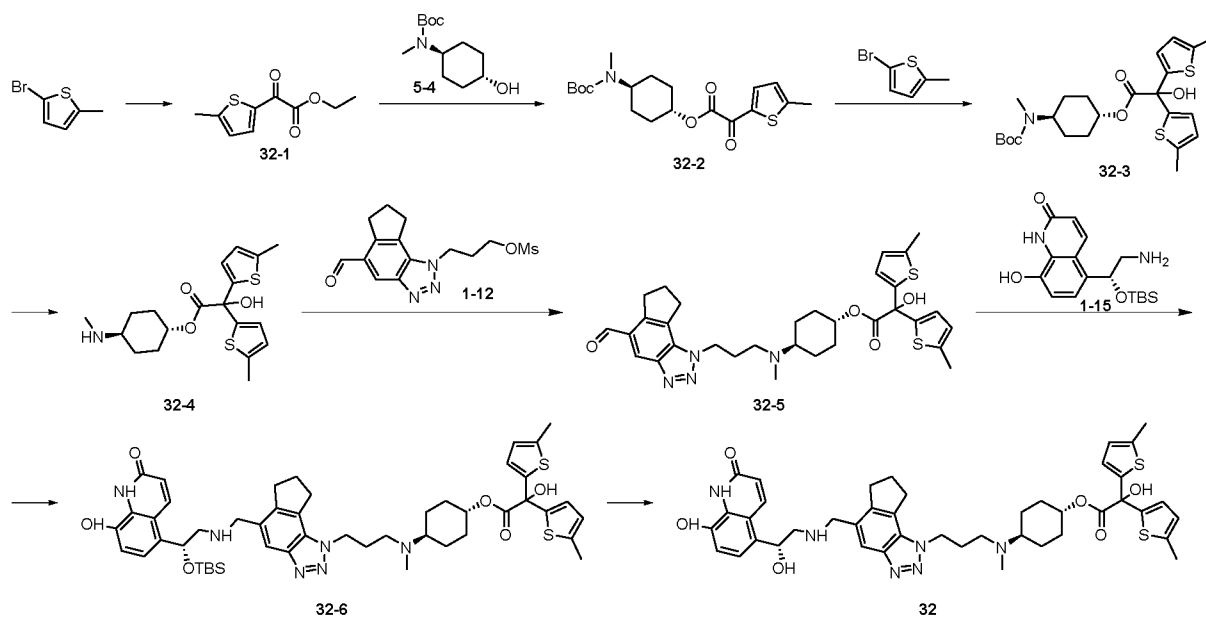
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 10,36 (s, 1H), 8,20 (s, 2H), 8,14 (d, $J=10,0$ Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,46 (d, $J=4,8$ Гц, 2H), 7,13 (d, $J=3,2$ Гц, 2H), 7,08 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,97 (t, $J=4,4$ Гц, 2H), 6,92 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,44 (d, $J=10,0$ Гц, 1H), 5,17 (t, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,71 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,99–3,91 (m, 6H), 3,30 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,95 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,90–2,84 (m, 2H), 2,41–2,28 (m, 4H), 2,21–2,12 (m, 2H), 2,08–1,98 (m, 2H), 1,51–1,33 (m, 4H);

МС-ИЭР рассч. $[M+H]^+$ 785, получено 785,4.

Пример 32



Путь синтеза



Стадия 1: синтез соединения 32-1

Соединение 2-бром-5-метилтиофена (2,0 г) растворяли в тетрагидрофуране (30 мл) и медленно по каплям добавляли раствор изопропилмагнийхлорида хлорида лития (1,3 М в тетрагидрофуране, 9,6 мл) при 0 °С в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 20 °С в течение 3 ч. Реакционный раствор охлаждали до -78 °С. Диэтилоксалат (1,82 г) растворяли в тетрагидрофуране (4 мл) и раствор медленно по каплям добавляли к реакционному раствору при -78 °С. После добавления по каплям смесь перемешивали при -78 °С в течение 1 ч. Реакционный раствор нагревали до 0 °С и реакцию гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (100 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат/петролейный эфир, 0–10 %) и концентрировали, а избыточный диэтилоксалат выпаривали с помощью масляного насоса при 70 °С на водяной бане с получением соединения 32-1.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,97–7,95 (m, 1H), 6,90–6,86 (m, 1H), 4,42 (q, $J=8,0$ Гц, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,43 (t, $J=8,0$ Гц, 3H).

Стадия 2: синтез соединения 32-2

Соединение 32-1 (0,2 г) и соединение 5-4 (462 мг) растворяли в ксилоле (5 мл) и добавляли 4-диметиламинопиридин (184 мг) при комнатной температуре. Смесь нагревали до 140 °С и перемешивали в течение 14 ч. После завершения реакции реакционный

раствор концентрировали при пониженном давлении, а остаток отделяли и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат/петролейный эфир, 0–25 %) с получением соединения 32-2.

МС-ИЭР расщ. $[M+Na]^+$ 404, получено 403,9.

Стадия 3: синтез соединения 32-3

Соединение 2-бром-5-метилтиофена (169 мг) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл) и медленно по каплям добавляли раствор н-бутиллития (2,5 М в тетрагидрофуране, 0,41 мл) при $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ в атмосфере азота. Смесь перемешивали при $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 0,5 ч. Соединение 32-2 (280 мг) растворяли в тетрагидрофуране (4 мл) и медленно по каплям добавляли к реакционному раствору при $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$. После добавления по каплям смесь перемешивали при $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 2 ч. Реакционный раствор нагревали до $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ и реакцию гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (20 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл $\times$ 2). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, а остаток отделяли и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат/петролейный эфир, 0–25 %) с получением соединения 32-3.

МС-ИЭР расщ. $[M+H-18]^+$ 462, получено 462.

Стадия 4: синтез соединения 32-4

Соединение 32-3 (70,0 мг) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) и добавляли водный раствор соляной кислоты (5 мл, 4 М). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Реакционный раствор доводили до pH около 9 насыщенным водным раствором карбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (20 мл $\times$ 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 32-4, которое непосредственно применяли на следующей стадии.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 380, получено 380.

Стадия 5: синтез соединения 32-5

Соединение 32-4 (45,8 мг) растворяли в ацетонитриле (20 мл) и добавляли соединение 1-12 (39 мг), йодид калия (100 мг) и N,N-диизопропилэтиламин (46,7 мг) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 14 ч. Реакционный

раствор концентрировали при пониженном давлении, а остаток отделяли и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: метанол/дихлорметан, 0–5 %), с получением соединения 32-5.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 607, получено 607.

Стадия 6: синтез соединения 32-6

Соединение 32-5 (36,9 мг) и соединение 1-15 (24,0 мг, ацетат) растворяли в безводном метаноле (4 мл) и безводном тетрагидрофуране (2 мл) и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (64,5 мг) и диизопропилэтиламин (15,7 мг). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 ч и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (64,5 мг). Смесь перемешивали еще в течение 5 ч. Добавляли 4 % водный раствор бикарбоната натрия (5 мл), чтобы погасить реакцию, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл × 2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 32-6, которое непосредственно на следующей стадии.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 925, получено 925.

Стадия 7: синтез формиатной соли соединения 32

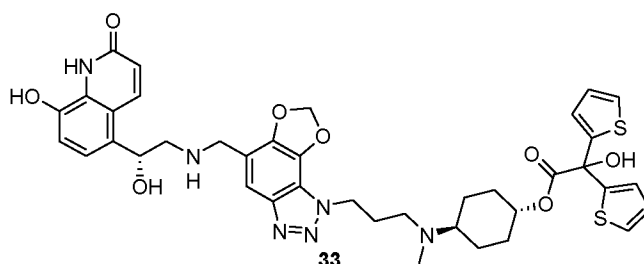
Соединение 32-6 (52 мг) растворяли в тетрагидрофуране (4 мл) и добавляли тригидрофторид триэтиламина (45,3 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. После завершения реакции супернатант удаляли, а твердое вещество, выпавшее на дно, концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонок: Phenomenex Gemini-NX C18, длина × внутренний диаметр: 75 мм × 30 мм, 3 мкм; способ получения: неочищенный продукт растворяли в диметилсульфоксиде и фильтровали через фильтрующую мембрану 0,45 мкм с получением раствора образца; система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (содержащая 0,225 % муравьиной кислоты), способ градиентного элюирования: ацетонитрил, от 0 % до 30 % за 7 мин) с получением формиатной соли соединения 32.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,19 (s, 1H), 8,15–8,10 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,08–7,04 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,92–6,88 (m, 1H), 6,82–6,79 (m, 2H), 6,64–6,60 (m, 2H), 6,43–6,37 (m, 1H), 5,10–5,05 (m, 1H), 4,72–4,61 (m, 3H), 3,83 (s, 2H), 2,95–2,89 (m, 2H), 2,82–2,63 (m, 4H), 2,42–2,35 (m, 9H), 2,18–2,12 (m, 5H), 2,01–1,95 (m, 2H), 1,93–1,86 (m, 2H), 1,68–

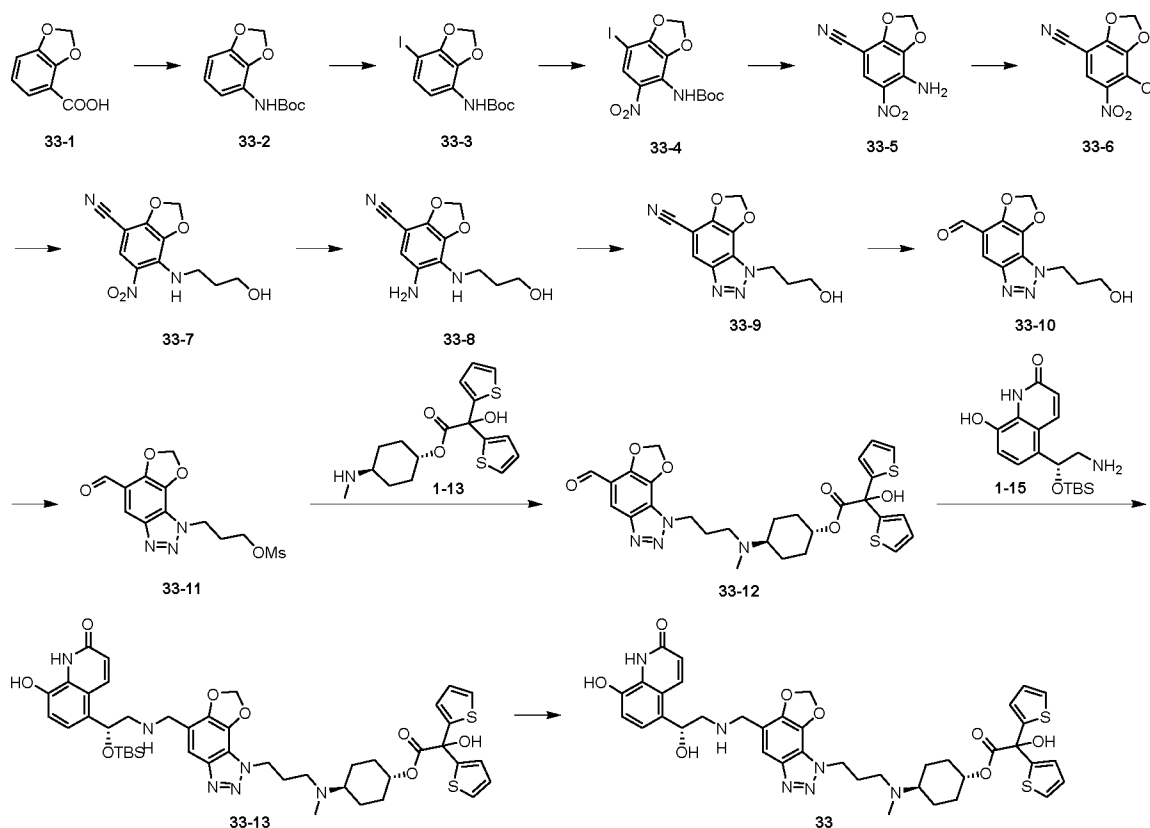
1,62 (m, 2H), 1,87–1,29 (m, 4H);

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 811, получено 811.

Пример 33



Путь синтеза



Стадия 1: синтез соединения 33-2

Соединение 33-1 (2,50 г) растворяли в безводном трет-бутаноле (5 мл) и добавляли триэтиламин (3,05 г) при комнатной температуре. Смесь нагревали до 90 °С. К смеси при перемешивании порциями добавляли дифенилфосфоразид (4,14 г). Полученную смесь перемешивали при 90 °С в течение 14 ч. После завершения реакции реакционный раствор фильтровали, пока он был еще горячий, концентрировали при пониженном давлении, остаток отделяли и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат/петролейный эфир, 0–10 %) с получением соединения 33-2.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,48 (s, 1H), 6,83–6,77 (m, 1H), 6,59–6,55 (m, 1H), 6,44–

6,42 (m, 1H), 5,94 (s, 2H), 1,52 (s, 9H).

Стадия 2: синтез соединения 33-3

Соединение 33-2 (250 мг) растворяли в этаноле (10 мл) и добавляли йодид натрия (315 мг) и бис(трифторацетокси)йодбензол (679 мг). Смесь перемешивали при 50 °С в течение 14 ч в атмосфере воздуха. Реакцию гасили насыщенным водным раствором тиосульфата натрия (15 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, а остаток разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат/петролейный эфир, 0–10 %) с получением соединения 33-3.

МС-ИЭР расщ. $[M+H-56]^+$ 308, получено 307,8.

Стадия 3: синтез соединения 33-4

В реакционную колбу добавляли уксусный ангидрид (8 мл) и медленно добавляли концентрированную азотную кислоту (200 мг, содержание: 65 %) при -78 °С. Соединение 33-3 (500 мг) растворяли в уксусном ангидриде (5 мл) и раствор медленно по каплям добавляли в реакционную колбу при -78 °С. После добавления по каплям смесь нагревали до 0 °С и перемешивали в течение 1 ч. Реакционный раствор медленно выливали в воду со льдом (100 мл) при перемешивании и полученную смесь перемешивали в течение 10 мин. Реакционный раствор фильтровали, а твердое вещество растворяли в этилацетате (50 мл), дважды промывали водой (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат/петролейный эфир, 0–30 %) с получением соединения 33-4.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,23 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 6,29 (s, 2H), 1,38 (s, 9H).

Стадия 4: синтез соединения 33-5

Соединение 33-4 (0,2 г) растворяли в N,N-диметилформамиде (4 мл) и добавляли трис(дипалладиат)дипалладиин (44,8 мг), 2-дициклогексилфосфин-2,4,6-триизопропилбифенил (23,3 мг) и цианид цинка (115 мг). Смесь перемешивали при 100 °С в течение 14 ч в атмосфере азота. К реакционному раствору добавляли воду (10 мл) и этилацетат (15 мл), а полученную смесь фильтровали. Фильтрат экстрагировали этилацетатом (15 мл × 2). Органические фазы промывали

насыщенным соевым раствором (30 мл × 3), объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, а остаток отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат/петролейный эфир, 0–50 %) с получением соединения 33-5.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,21 (s, 1H), 7,55 (s, 2H), 6,34 (s, 2H).

Стадия 5: синтез соединения 33-6

Смесь хлорида меди (90,8 мг) и ацетонитрила (5 мл) нагревали до 60 °С и одной порцией добавляли трет-бутилнитрит (87,1 мг). Соединение 33-5 (70 мг) растворяли в ацетонитриле (5 мл) и раствор порциями добавляли к реакционному раствору. Смесь перемешивали при 60 °С в течение 0,5 ч. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (10 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (15 мл × 2). Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, а остаток отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат/петролейный эфир, 0–30 %) с получением соединения 33-6.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,31 (s, 1H), 6,51 (s, 2H).

Стадия 6: синтез соединения 33-7

Соединение 33-6 (760 мг) растворяли в тетрагидрофуране (15 мл) и добавляли триэтиламин (1,02 г) и 3-аминопропанол (756 мг). Смесь нагревали до 60 °С и перемешивали в течение 14 ч. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (30 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (35 мл × 2). Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (50 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, а остаток отделяли и очищали посредством колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: метанол/дихлорметан, 0–5 %) с получением соединения 33-7.

МС-ИЭР расщ. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 266, получено 266.

Стадия 7: синтез соединения 33-8

Соединение 33-7 (330 мг) растворяли в этаноле (10 мл) и добавляли влажный палладий на угле (300 мг, чистота: 10 %). Смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение 14 ч в атмосфере водорода (15 фунтов/кв. дюйм). После завершения реакции реакционный раствор фильтровали и осадок на фильтре промывали этанолом. Фильтрат собирали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением соединения 33-8, которое непосредственно применяли на следующей стадии.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 236, получено 235,9.

Стадия 8: синтез соединения 33-9

Соединение 33-8 (260 мг) растворяли в водном растворе соляной кислоты (6 М, 10 мл) и медленно по каплям добавляли раствор нитрита натрия (114 мг) в воде (4 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали при 15 °С в течение 2 ч. После завершения реакции реакционный раствор подвергали отделению жидкости в дихлорметане (20 мл) и воде (15 мл). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением соединения 33-9, которое непосредственно применяли на следующей стадии.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 247, получено 246,8.

Стадия 9: синтез соединения 33-10

Соединение 33-9 (250 мг) растворяли в растворе муравьиной кислоты (20 мл, чистота: 75 %) и добавляли никель-алюминиевый сплав (434 мг). Смесь нагревали до 90 °С и перемешивали в течение 14 ч. Реакционный раствор фильтровали, фильтрат собирали и концентрировали досуха при пониженном давлении. К концентрату добавляли этанол (8 мл) и водный раствор гидроксида натрия (4 М, 8 мл). Смесь перемешивали при 15 °С в течение 1 ч. После завершения реакции реакционный раствор экстрагировали дихлорметаном (30 мл × 2). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении, а остаток отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: метанол/дихлорметан, 0–5 %) с получением соединения 33-10.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 250, получено 249,9.

Стадия 10: синтез соединения 33-11

Соединение 31-10 (110 мг) растворяли в дихлорметане (6 мл) и добавляли триэтиламин (223 мг) и метансульфонилхлорид (101 мг). Смесь перемешивали при 15 °С в

течение 1 ч. После завершения реакции реакционный раствор подвергали отделению жидкости в дихлорметане (15 мл) и воде (10 мл). Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении, а остаток отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: метанол/дихлорметан, 0–5 %) с получением соединения 33-11.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 328, получено 327,9.

Стадия 11: синтез соединения 33-12

Соединение 33-11 (50 мг) растворяли в ацетонитриле (20 мл) и добавляли диизопропилэтиламин (59,2 мг), йодид калия (126 мг) и соединение 1-13 (53,7 мг). Смесь нагревали до 90 °С и перемешивали в течение 14 ч. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали досуха при пониженном давлении, а остаток отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: метанол/дихлорметан, 0–5 %) с получением соединения 33-12.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 583, получено 583.

Стадия 12: синтез соединения 33-13

Соединение 1-15 (44 мг, ацетат) и соединение 33-12 (64,9 мг) растворяли в метаноле (4 мл) и тетрагидрофуране (2 мл) и добавляли диизопропилэтиламин (28,8 мг) и триацетоксиборгидрид натрия (118,2 мг). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 ч и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (118,2 мг). Смесь перемешивали при 20 °С в течение еще 5 ч. К реакционному раствору добавляли 5 % водный раствор бикарбоната натрия (10 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (15 мл × 2). Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 33-13, которое непосредственно применяли на следующей стадии.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 901, получено 901.

Стадия 13: синтез формиатной соли соединения 33

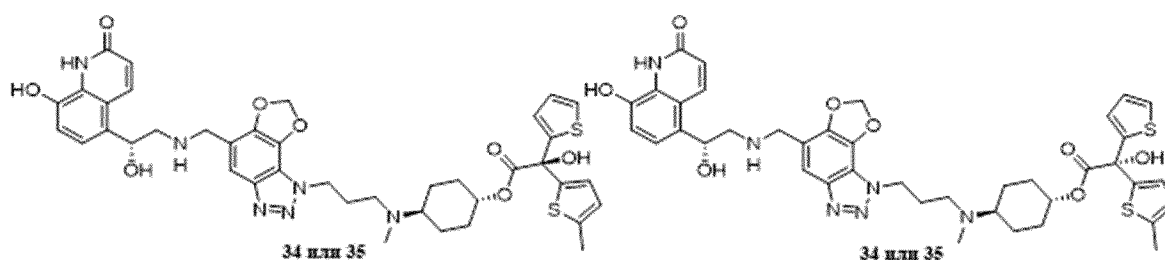
Соединение 33-13 (62 мг) растворяли в тетрагидрофуране (4 мл) и добавляли тригидрофторид триэтиламина (55,4 мг). Смесь перемешивали при 15 °С в течение 14 ч. После завершения реакции реакционный раствор оставляли стоять, а супернатант

отбрасывали. Твердое вещество промывали 5 мл тетрагидрофурана, а остаток отделяли посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонок: Phenomenex Gemini-NX C18, длина × внутренний диаметр: 75 мм × 30 мм, 3 мкм; способ получения: неочищенный продукт растворяли в диметилсульфоксиде и фильтровали через фильтрующую мембрану 0,45 мкм с получением раствора образца; система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (содержащая 0,225 % муравьиной кислоты), способ градиентного элюирования: ацетонитрил, от 0 % до 30 % за 7 мин) с получением формиатной соли соединения 33.

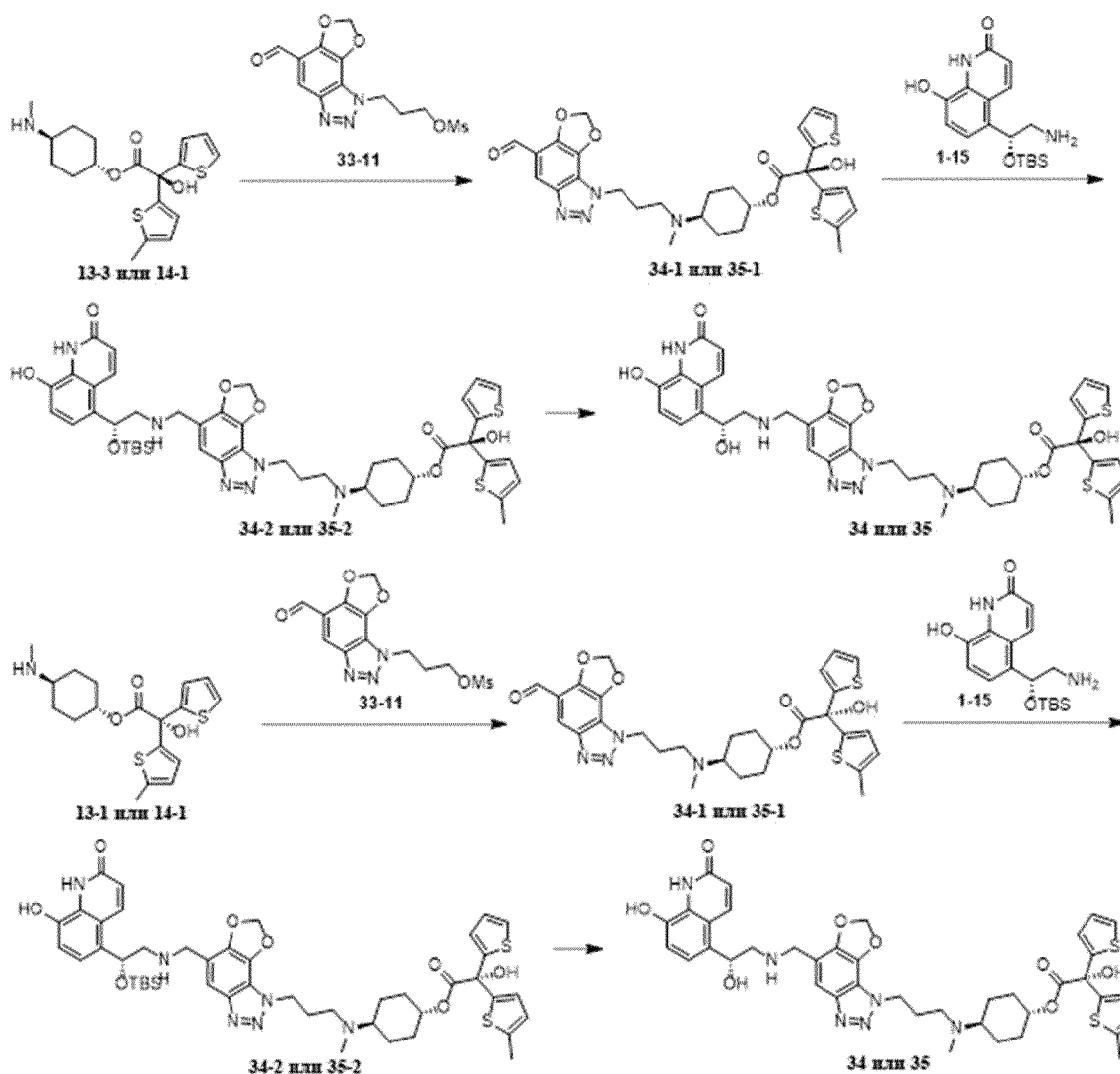
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,17 (s, 1H), 8,15–8,10 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,48–7,44 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,07–7,03 (m, 3H), 6,99–6,95 (m, 2H), 6,92–6,88 (m, 1H), 6,45–6,40 (m, 1H), 6,22–6,18 (m, 2H), 5,10–5,04 (m, 1H), 4,67–4,59 (m, 3H), 3,85 (s, 2H), 2,76–2,70 (m, 2H), 2,42–2,32 (m, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,06–2,01 (m, 2H), 1,92–1,86 (m, 2H), 1,66–1,60 (m, 2H), 1,31–1,24 (m, 4H);

МС-ИЭР расч. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 787, получено 787,2.

Пример 34 и пример 35



Путь синтеза



Стадия 1: синтез соединения 34-1

Соединение 33-11 (31 мг) растворяли в ацетонитриле (10 мл) и добавляли диизопропилэтиламин (36,7 мг), йодид калия (78,6 мг) и соединение 13-3 (34,6 мг). Смесь нагревали до 90 °С и перемешивали в течение 14 ч. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали досуха при пониженном давлении, а остаток отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: метанол/дихлорметан, 0–5 %) с получением соединения 34-1.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 597, получено 597.

Стадия 2: синтез соединения 34-2

Соединение 1-15 (30 мг, ацетат) и соединение 34-1 (45,3 мг) растворяли в метаноле (4 мл) и тетрагидрофуране (2 мл) и добавляли диизопропилэтиламин (19,6 мг) и триацетоксиборгидрид натрия (80,5 мг). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 ч и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (80,5 мг). Смесь перемешивали при 20 °С в

течение еще 5 ч. К реакционному раствору добавляли 5 % водный раствор бикарбоната натрия (10 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (15 мл × 2). Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 34-2, которое непосредственно применяли на следующей стадии.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 915, получено 915.

Стадия 3: синтез формиатной соли соединения 34

Соединение 34-2 (60 мг) растворяли в тетрагидрофуране (4 мл) и добавляли тригидрофторид триэтиламина (52,8 мг). Смесь перемешивали при 15 °С в течение 14 ч. После завершения реакции реакционный раствор оставляли стоять, а супернатант отбрасывали. Твердое вещество промывали 5 мл тетрагидрофурана, а остаток отделяли посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонок: Phenomenex Gemini-NX C18, длина × внутренний диаметр: 75 мм × 30 мм, 3 мкм; способ получения: неочищенный продукт растворяли в диметилсульфоксиде и фильтровали через фильтрующую мембрану 0,45 мкм с получением раствора образца; система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (содержащая 0,225 % муравьиной кислоты), способ градиентного элюирования: ацетонитрил, от 0 % до 30 % за 7 мин) с получением формиатной соли соединения 34.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 8,18 (s, 1H), 8,15–8,10 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,46–7,42 (m, 2H), 7,07–7,04 (m, 2H), 6,98–6,94 (m, 1H), 6,92–6,88 (m, 1H), 6,83–6,80 (m, 1H), 6,64–6,62 (m, 1H), 6,45–6,40 (m, 1H), 6,22–6,19 (m, 2H), 5,08–5,05 (m, 1H), 4,66–4,60 (m, 3H), 3,85 (s, 2H), 2,76–2,68 (m, 2H), 2,42–2,33 (m, 6H), 2,11 (s, 3H), 2,06–2,00 (m, 2H), 1,90–1,86 (m, 2H), 1,66–1,61 (m, 2H), 1,35–1,26 (m, 4H);

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 801, получено 801.

Формиатную соль соединения 35 получали в ходе 3-стадийной реакции с соединениями 33-11 и 14-1 в качестве исходных материалов по пути синтеза формиатной соли соединения 34.

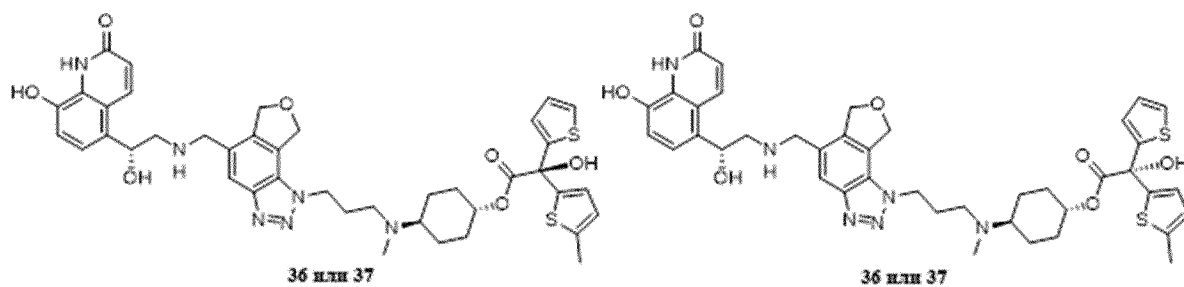
Формиатная соль соединения 35:

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 8,17 (s, 1H), 8,15–8,10 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,46–7,42 (m, 2H), 7,07–7,04 (m, 2H), 6,98–6,94 (m, 1H), 6,92–6,88 (m, 1H), 6,83–6,80 (m, 1H),

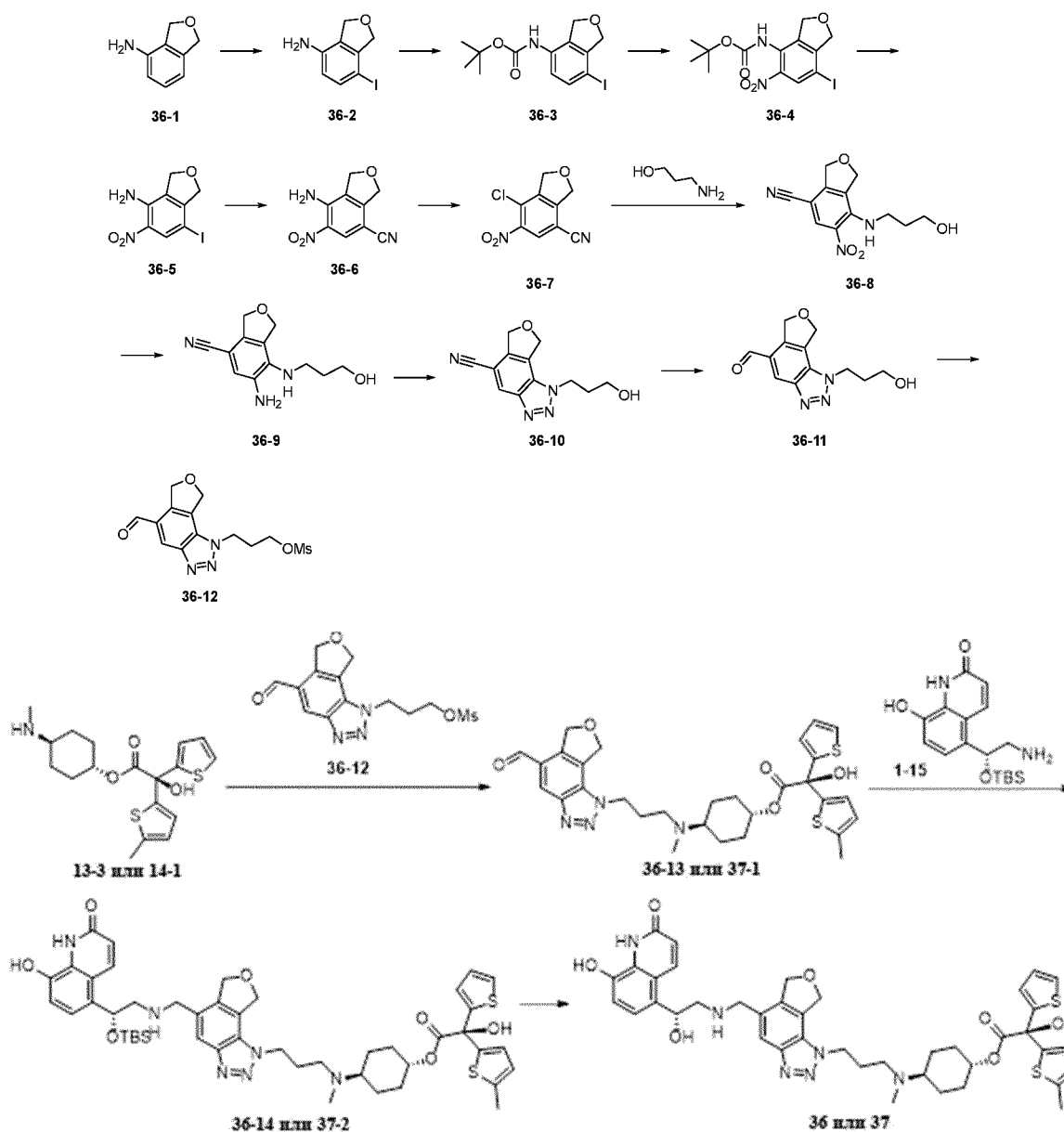
6,64–6,62 (m, 1H), 6,45–6,40 (m, 1H), 6,22–6,19 (m, 2H), 5,08–5,05 (m, 1H), 4,66–4,60 (m, 3H), 3,86 (s, 2H), 2,76–2,68 (m, 2H), 2,42–2,33 (m, 6H), 2,11 (s, 3H), 2,06–2,00 (m, 2H), 1,90–1,86 (m, 2H), 1,66–1,61 (m, 2H), 1,35–1,26 (m, 4H);

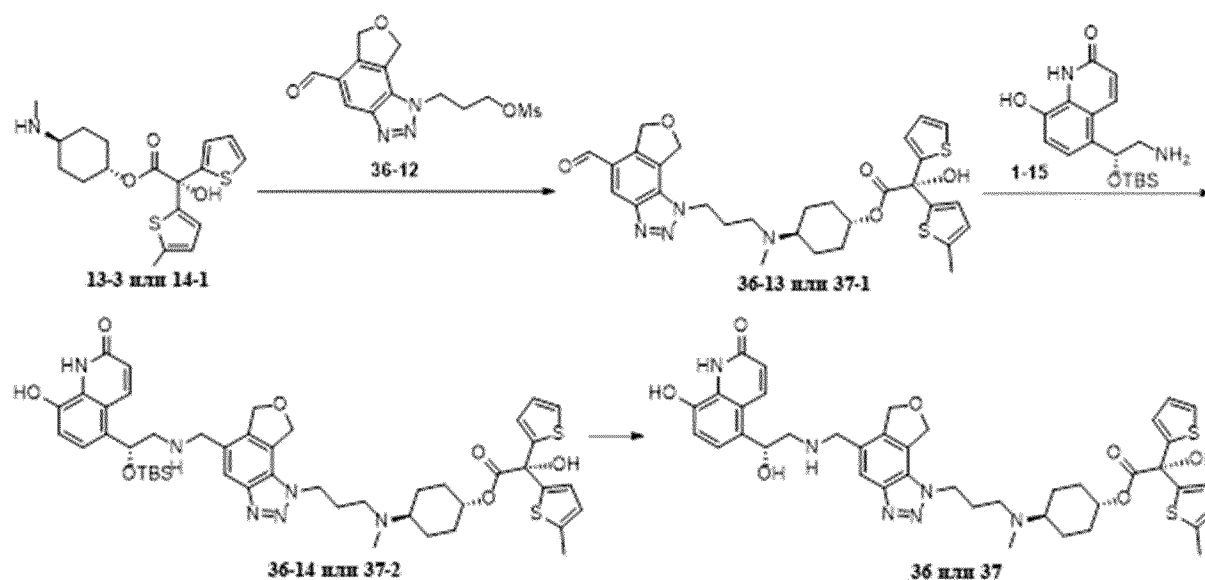
МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 801, получено 801.

Пример 36 и пример 37



Путь синтеза





Стадия 1: синтез соединения 36-2

Соединение 36-1 (1 г) растворяли в N,N-диметилформамиде (20 мл) и добавляли N-йодосукцинимид (7,22 г) при 0 °С. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. После завершения реакции к реакционному раствору добавляли 200 мл воды и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором соли (100 мл × 1), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, разделяли и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат/петролейный эфир, 0–20 %) с получением соединения 36-2.

¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 7,37 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,38 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,15 (d, J=2,0 Гц, 2H), 5,00 (t, J=2,0 Гц, 2H), 3,55 (s, 2H).

Стадия 2: синтез соединения 36-3

Соединение 36-2 (3,25 г) растворяли в тетрагидрофуране (60 мл) и добавляли триэтиламин (3,15 г) и ангидрид ВОС (4,75 г). Смесь перемешивали при 70 °С в течение 2 ч. После завершения реакции реакционный раствор выливали в 500 мл воды и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (500 мл × 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (500 мл × 1), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, а остаток отделяли и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат/петролейный эфир, 0–20 %) с получением соединения 36-3.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9,04 (s, 1H), 7,54 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,25 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,84 (s, 2H), 1,45 (s, 9H).

Стадия 3: синтез соединения 36-4

Соединение 36-3 (1 г) растворяли в уксусном ангидриде (15 мл) и раствор охлаждали до -78°C . При этой температуре добавляли концентрированную азотную кислоту (402,60 мг, чистота: 65 %). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Параллельно проводили 10 реакций. После завершения реакции реакционную смесь выливали в 2000 мл воды и экстрагировали этилацетатом (500 мл $\times$ 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (500 мл $\times$ 1), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, а остаток отделяли и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат/петролейный эфир, 0–5 %) с получением соединения 36-4.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9,46 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 1,40 (s, 9H).

Стадия 4: синтез соединения 36-5

Соединение 36-4 (1,02 г) растворяли в этилацетате (10 мл) и добавляли раствор соляной кислоты/этилацетата (4 М, 31,39 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 4 ч. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали досуха при пониженном давлении, pH остатка доводили до 7 с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (100 мл $\times$ 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (100 мл $\times$ 1), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 36-5, которое непосредственно применяли на следующей стадии.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 8,23 (s, 1H), 7,35 (s, 2H), 5,11 (t, $J=2,4$ Гц, 2H), 4,89 (t, $J=2,8$ Гц, 2H).

Стадия 5: синтез соединения 36-6

Соединение 36-5 (1,12 г) растворяли в N,N-диметилформамиде (25 мл) и добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (167,85 мг), 2-дициклогексилфосфин-2',4',6'-триизопропилбифенил (174,77 мг) и цианид цинка (516,60 мг) в атмосфере азота. Смесь нагревали до 80°C в атмосфере азота и перемешивали в

течение 16 ч. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и выливали в 250 мл воды и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл $\times$ 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (200 мл $\times$ 1), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, а остаток отделяли и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат/петролейный эфир, 0–50 %) с получением соединения 36-6.

Стадия 6: синтез соединения 36-7

Смесь хлорида меди (897,78 мг) и ацетонитрила (50 мл) нагревали до 65 °С, одной порцией добавляли трет-бутилнитрит (860,72 мг) и порциями добавляли соединение 36-6 (685 мг). Смесь перемешивали при 65 °С в течение 0,5 ч. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха при пониженном давлении. К остатку добавляли этилацетат (75 мл) и раствор соляной кислоты (6 М, 30 мл) с последующим отделением жидкости. Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением соединения 36-7, которое непосредственно применяли на следующей стадии.

Стадия 7: синтез соединения 36-8

Соединение 36-7 (750 мг) растворяли в тетрагидрофуране (45 мл) и добавляли триэтиламин (844,75 мг) и 3-аминопропанол (752,43 мг). Смесь нагревали до 65 °С и перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и выливали в 50 мл воды и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (75 мл $\times$ 2). Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (100 мл $\times$ 1), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 36-8, которое непосредственно применяли на следующей стадии.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 264, получено 263,9.

Стадия 8: синтез соединения 36-9

Соединение 36-8 (747 мг) растворяли в этаноле (75 мл) и добавляли влажный палладий на угле (75 мг, чистота: 10 %). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч в атмосфере водорода (15 фунтов/кв. дюйм). После завершения реакции реакционный

раствор фильтровали и осадок на фильтре промывали 100 мл этанола. Фильтрат собирали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением соединения 36-9.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 234, получено 233,9.

Стадия 9: синтез соединения 36-10

Соединение 36-9 (660 мг) диспергировали в растворе соляной кислоты (6 М, 4,72 мл) и систему охлаждали до 0 °С. Медленно по каплям добавляли раствор нитрита натрия (292,84 мг) в воде (6 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0–25 °С в течение 1 ч. После завершения реакции реакционный раствор подвергали отделению жидкости в дихлорметане (500 мл) и воде (50 мл). Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали досуха при пониженном давлении, отделяли и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: метанол/дихлорметан, 0–5 %) с получением соединения 36-10.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 245, получено 244,9.

Стадия 10: синтез соединения 36-11

Соединение 36-10 (645,00 мг) растворяли в растворе муравьиной кислоты (40 мл, чистота: 75 %) и добавляли никель-алюминиевый сплав (1,13 г). Смесь нагревали до 90 °С и перемешивали в течение 16 ч. Реакционный раствор фильтровали, фильтрат собирали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток растворяли в 30 мл этанола и при перемешивании добавляли водный раствор гидроксида натрия (1 М, 13,22 мл). Смесь перемешивали при 15 °С в течение 1 ч. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении для удаления большей части метанола и экстрагировали этилацетатом (250 мл × 2). Органическую фазу концентрировали досуха при пониженном давлении с получением соединения 36-11, которое непосредственно применяли на следующей стадии.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 248, получено 247,9.

Стадия 11: синтез соединения 36-12

Соединение 36-11 (650 мг) растворяли в дихлорметане (50 мл) и добавляли триэтиламин (1,33 г) и метансульфонилхлорид (619,48 мг). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 0,5 ч. После завершения реакции реакционный раствор подвергали отделению жидкости в дихлорметане (100 мл) и воде (50 мл). Органическую фазу

промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали досуха при пониженном давлении, отделяли и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: метанол/дихлорметан, 0–5 %) с получением соединения 36-12.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 326, получено 325,8.

Стадия 12: синтез соединения 36-13

Соединение 13-3 (60 мг) растворяли в ацетонитриле (10 мл) и добавляли диизопропилэтиламин (50,92 мг), йодид калия (65,40 мг) и соединение 36-12 (47,00 мг). Смесь нагревали до 90 °С и перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакции реакционный раствор выливали в 50 мл воды и полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (50 мл × 2) с последующим отделением жидкости. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали досуха при пониженном давлении, отделяли и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: метанол/дихлорметан, 0–5 %) с получением соединения 36-13.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 595, получено 595,1.

Стадия 13: синтез соединения 36-14

Соединение 36-13 (50,5 мг) и соединение 1-15 (28,40 мг, ацетат) растворяли в метаноле (3 мл) и тетрагидрофуране (2 мл) и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (89,98 мг). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (89,98 мг) и смесь перемешивали при 25 °С в течение 24 ч. Реакционный раствор добавляли к воде (50 мл) и полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (50 мл × 2). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали досуха при пониженном давлении, отделяли и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: метанол/дихлорметан, 0–5 %) с получением соединения 36-14.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 913, получено 913,4.

Стадия 14: синтез формиатной соли соединения 36

Соединение 36-14 (30 мг) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) и добавляли тригидрофторид триэтиламина (26,48 мг). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч.

После завершения реакции реакционный раствор оставляли стоять, а супернатант отбрасывали. Твердое вещество промывали 10 мл тетрагидрофурана, отделяли и очищали посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии (способ с муравьиной кислотой, тип препаративной колонки: Phenomenex C18, длина × внутренний диаметр: 150 мм × 40 мм, 5 мкм). способ получения: неочищенный продукт растворяли в диметилсульфоксиде и фильтровали через фильтрующую мембрану 0,45 мкм с получением раствора образца; система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (содержащая муравьиную кислоту); способ градиентного элюирования: ацетонитрил, от 1 % до 30 % за 10 мин) и подвергали лиофилизации с получением формиатной соли соединения 36.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 10,32 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,11 (d, $J=10,0$ Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,48–7,48 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,07–7,01 (m, 2H), 6,98–6,94 (m, 1H), 6,89 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,81 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,63 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,39 (d, $J=10,0$ Гц, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 5,11–5,05 (m, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,59 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,86 (s, 2H), 2,84–2,68 (m, 2H), 2,54 (s, 1H), 2,47–2,43 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,04–1,95 (m, 2H), 1,89 (s, 2H), 1,66 (s, 2H), 1,38–1,28 (m, 4H);

МС-ИЭР расщ. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 799, получено 799,6.

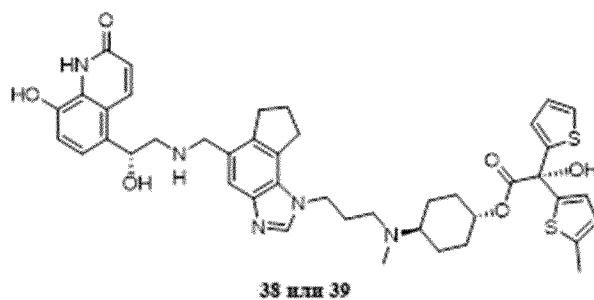
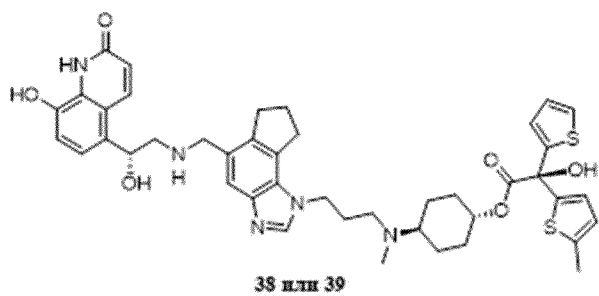
Формиатную соль соединения 37 получали в ходе 3-стадийной реакции с соединениями 36-12 и 14-1 в качестве исходных материалов по пути синтеза формиатной соли соединения 36.

Формиатная соль соединения 37:

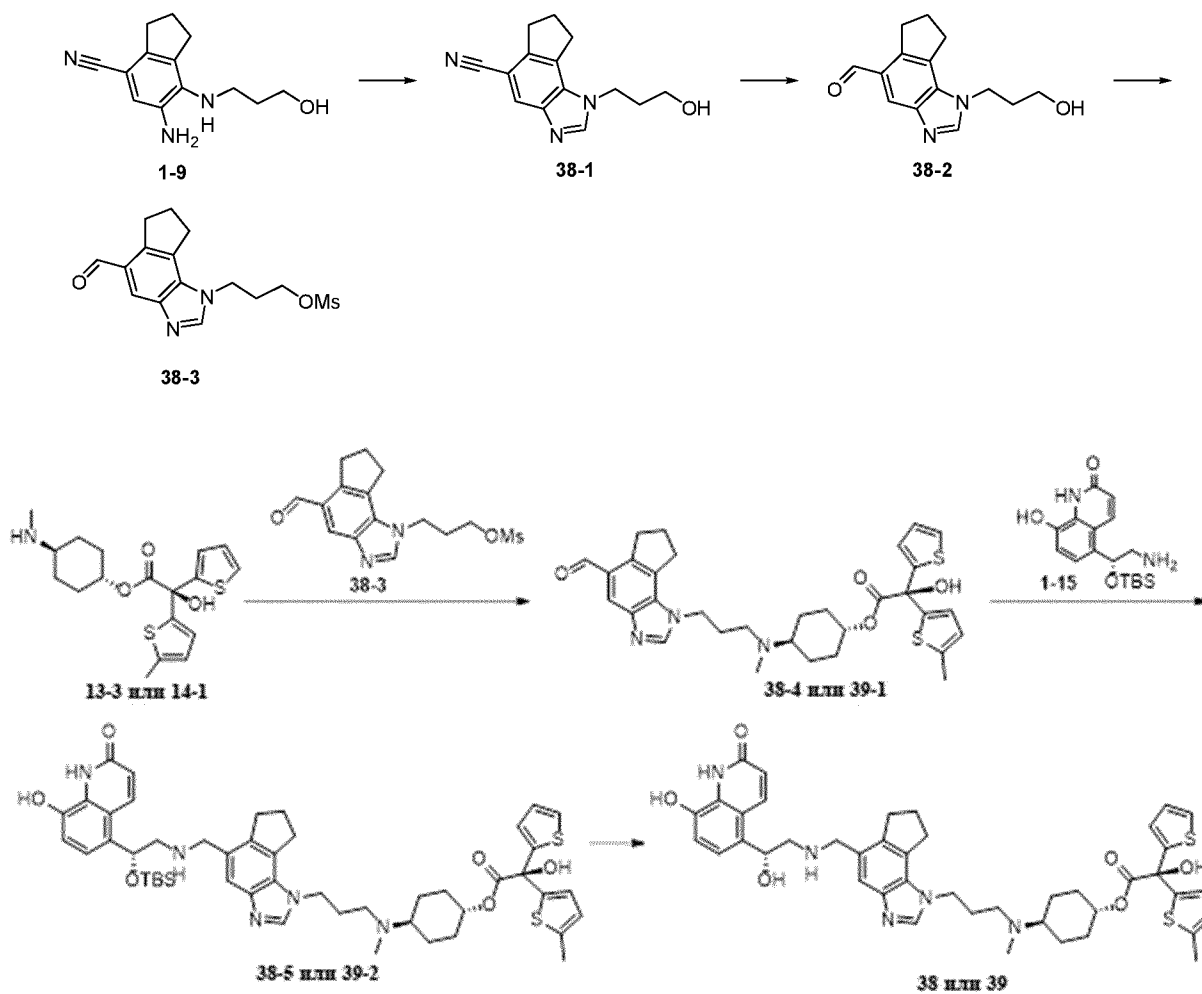
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 10,31 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,11 (d, $J=10,0$ Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,44 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,06–6,99 (m, 2H), 6,98–6,92 (m, 1H), 6,89 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,81 (d, $J=3,2$ Гц, 1H), 6,63 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,39 (d, $J=10,0$ Гц, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 5,11–5,05 (m, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,59 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,85 (s, 2H), 2,84–2,67 (m, 2H), 2,54 (s, 1H), 2,47–2,43 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,03–1,96 (m, 2H), 1,89 (s, 2H), 1,66 (s, 2H), 1,38–1,28 (m, 4H);

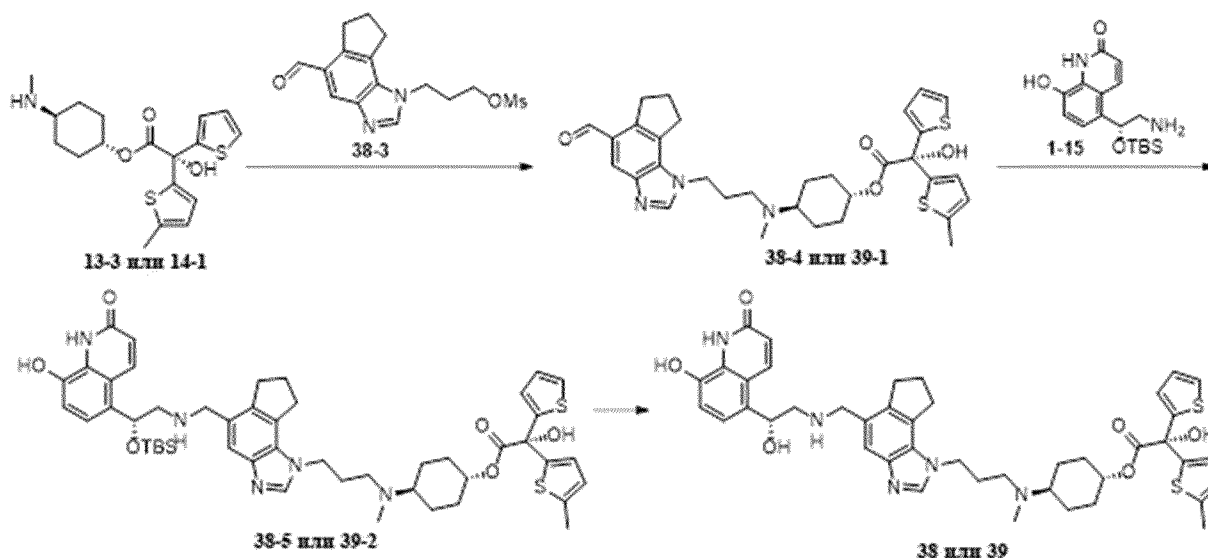
МС-ИЭР расщ. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 799, получено 799,3.

Пример 38 и пример 39



Путь синтеза





Стадия 1: синтез соединения 38-1

Соединение 1-9 (698 мг) растворяли в толуоле (25 мл) и добавляли триметилортоформиат (480,38 мг) и п-толуолсульфоновую кислоту (77,95 мг). Смесь перемешивали при 120 °С в течение 16 ч. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали досуха при пониженном давлении, растворяли в 50 мл ацетонитрила и отфильтровывали твердое вещество. Органическую фазу концентрировали досуха при пониженном давлении, разделяли и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: метанол/дихлорметан, 0–5 %) с получением соединения 38-1.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 242, получено 241,9.

Стадия 2: синтез соединения 38-2

Соединение 38-1 (304 мг) растворяли в растворе муравьиной кислоты (50 мл, чистота: 75 %) и добавляли никель-алюминиевый сплав (539,71 мг). Смесь нагревали до 90 °С и перемешивали в течение 16 ч. Реакционный раствор фильтровали, фильтрат собирали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток растворяли в 30 мл этанола и при перемешивании добавляли водный раствор гидроксида натрия (1 М, 6,24 мл). Смесь перемешивали при 15 °С в течение 1 ч. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали досуха при пониженном давлении, растворяли в 100 мл этанола и отфильтровывали твердое вещество. Органическую фазу концентрировали досуха при пониженном давлении, разделяли и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: метанол/дихлорметан, 0–5 %) с получением соединения 38-2.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 245, получено 244,9.

Стадия 3: синтез соединения 38-3

Соединение 38-2 (138 мг) растворяли в дихлорметане (25 мл) и добавляли триэтиламин (285,81 мг) и метансульфонилхлорид (133,11 мг). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 0,5 ч. После завершения реакции реакционный раствор подвергали отделению жидкости в дихлорметане (50 мл) и воде (50 мл). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали досуха при пониженном давлении, отделяли и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: метанол/дихлорметан, 0–5 %) с получением соединения 38-3.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 323, получено 322,9.

Стадия 4: синтез соединения 38-4

Соединение 13-3 (60 мг) растворяли в ацетонитриле (10 мл) и добавляли диизопропилэтиламин (50,92 мг), йодид калия (65,40 мг) и соединение 38-3 (46,57 мг). Смесь нагревали до 90 °С и перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакции реакционный раствор выливали в 50 мл воды и полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (50 мл × 2) с последующим отделением жидкости. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали досуха при пониженном давлении, отделяли и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: метанол/дихлорметан, 0–5 %) с получением соединения 38-4.

МС-ИЭР расщ. $[M+Na]^+$ 614, получено 614,1.

Стадия 5: синтез соединения 38-5

Соединение 38-4 (46,9 мг) и соединение 1-15 (26,51 мг, ацетат) растворяли в метаноле (3 мл) и тетрагидрофуране (2 мл) и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (83,98 мг). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (83,98 мг) и смесь перемешивали при 25 °С в течение 24 ч. Реакционный раствор добавляли к воде (50 мл) и полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (50 мл × 2). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали досуха при пониженном давлении, отделяли и очищали посредством

колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: метанол/дихлорметан, 0–5 %) с получением соединения 38-5.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 910, получено 910,5.

Стадия 6: синтез формиатной соли соединения 38

Соединение 38-5 (33,5 мг) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) и добавляли тригидрофторид триэтиламина (29,66 мг). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч. После завершения реакции реакционный раствор оставляли стоять, а супернатант отбрасывали. Твердое вещество промывали 10 мл тетрагидрофурана, отделяли и очищали посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии (способ с муравьиной кислотой, тип препаративной колонки: Phenomenex C18, длина × внутренний диаметр: 150 мм × 40 мм, 5 мкм); способ получения: неочищенный продукт растворяли в диметилсульфоксиде и фильтровали через фильтрующую мембрану 0,45 мкм с получением раствора образца; система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (содержащая муравьиную кислоту); способ градиентного элюирования: ацетонитрил, от 1 % до 30 % за 10 мин) и подвергали лиофилизации с получением формиатной соли соединения 38.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 10,39 (s, 1H), 8,20 (s, 2H), 8,09 (d, $J=10,0$ Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,44 (dd, $J=1,2, 5,2$ Гц, 1H), 7,11–7,03 (m, 2H), 6,98–6,94 (m, 1H), 6,91 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,81 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,63 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,44 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,26 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,24 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,92 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,86 (s, 2H), 2,54 (s, 1H), 2,46–2,38 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,12–2,05 (s, 2H), 1,91 (s, 2H), 1,88–1,82 (m, 2H), 1,69 (s, 2H), 1,40–1,31 (m, 4H).

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 796, получено 796,5.

Формиатную соль соединения 39 получали в ходе 3-стадийной реакции с соединениями 38-3 и 14-1 в качестве исходных материалов по пути синтеза формиатной соли соединения 38.

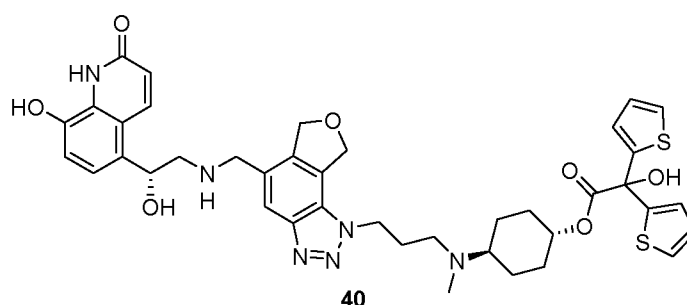
Формиатная соль соединения 39:

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 10,35 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,09 (d, $J=10,0$ Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,48–7,42 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,08–7,04 (m, 2H), 6,96 (dd, $J=3,6, 5,2$ Гц, 1H), 6,91 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,82 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,64 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,43 (d, $J=10,0$ Гц, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,30–4,22 (m, 2H), 3,92–3,85 (m, 2H), 3,28–3,06 (m, 2H), 2,90 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,84–2,78 (m, 2H), 2,54 (s, 1H), 2,45–2,39 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,37–2,34 (m,

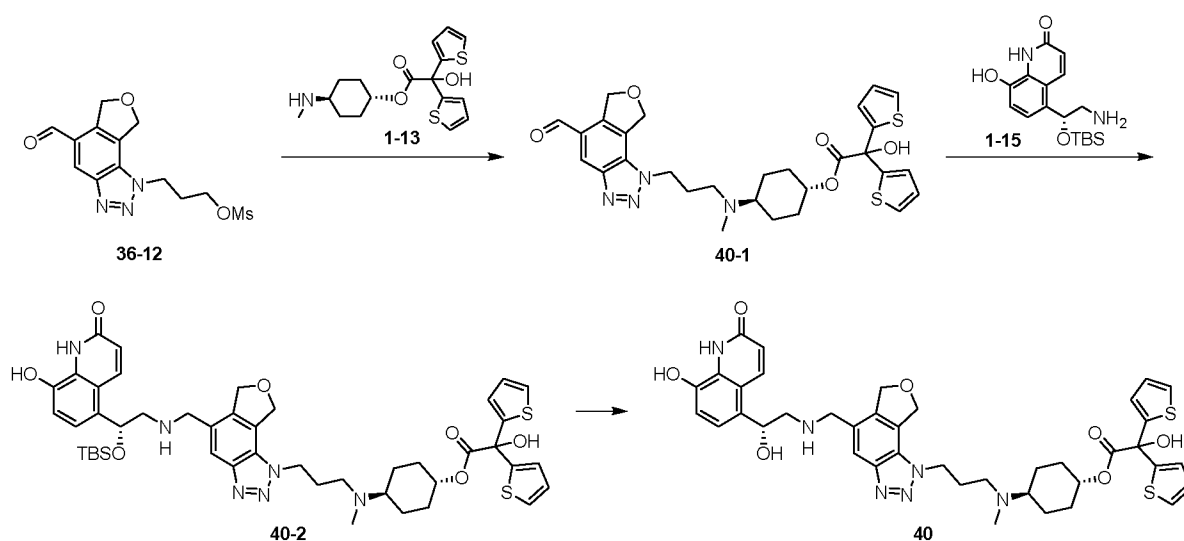
2H), 2,13 (s, 3H), 2,10 (s, 2H), 1,91 (s, 2H), 1,88–1,81 (m, 2H), 1,70 (s, 2H), 1,41–1,31 (m, 4H);

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 796, получено 796,4.

Пример 40



Путь синтеза



Стадия 1: синтез соединения 40-1

Соединение 36-12 (40 мг) растворяли в ацетонитриле (10 мл) и добавляли диизопропилэтиламин (47,7 мг), йодид калия (102 мг) и соединение 1-13 (43,2 мг). Смесь нагревали до 90 °С и перемешивали в течение 14 ч. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: метанол/дихлорметан, 0–5 %) с получением соединения 40-1.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 581, получено 581.

Стадия 2: синтез соединения 40-2

Соединение 1-15 (27 мг, ацетат) и соединение 40-1 (39,7 мг) растворяли в метаноле (4 мл) и тетрагидрофуране (2 мл) и добавляли диизопропилэтиламин (17,7 мг) и триацетоксиборгидрид натрия (72,5 мг). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 ч и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (72,5 мг). Смесь перемешивали при 20 °С в

течение еще 5 ч. К реакционному раствору добавляли 5 % водный раствор бикарбоната натрия (10 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (15 мл × 2). Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 40-2, которое непосредственно применяли на следующей стадии.

МС-ИЭР рассч. $[M+H]^+$ 899, получено 899.

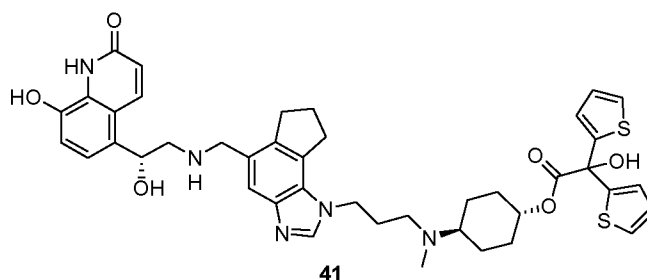
Стадия 3: синтез формиатной соли соединения 40

Соединение 40-2 (60 мг) растворяли в тетрагидрофуране (4 мл) и добавляли тригидрофторид триэтиламина (53,8 мг). Смесь перемешивали при 15 °С в течение 14 ч. После завершения реакции реакционный раствор оставляли стоять, а супернатант отбрасывали. Осажденное на дне твердое вещество промывали 5 мл тетрагидрофурана и концентрировали при пониженном давлении, а остаток отделяли посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18, длина × внутренний диаметр: 75 мм × 30 мм, 3 мкм; способ получения: неочищенный продукт растворяли в диметилсульфоксиде и фильтровали через фильтрующую мембрану 0,45 мкм с получением раствора образца; система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (содержащая 0,225 % муравьиной кислоты), способ градиентного элюирования: ацетонитрил, от 0 % до 30 % за 7 мин) с получением формиатной соли соединения 40.

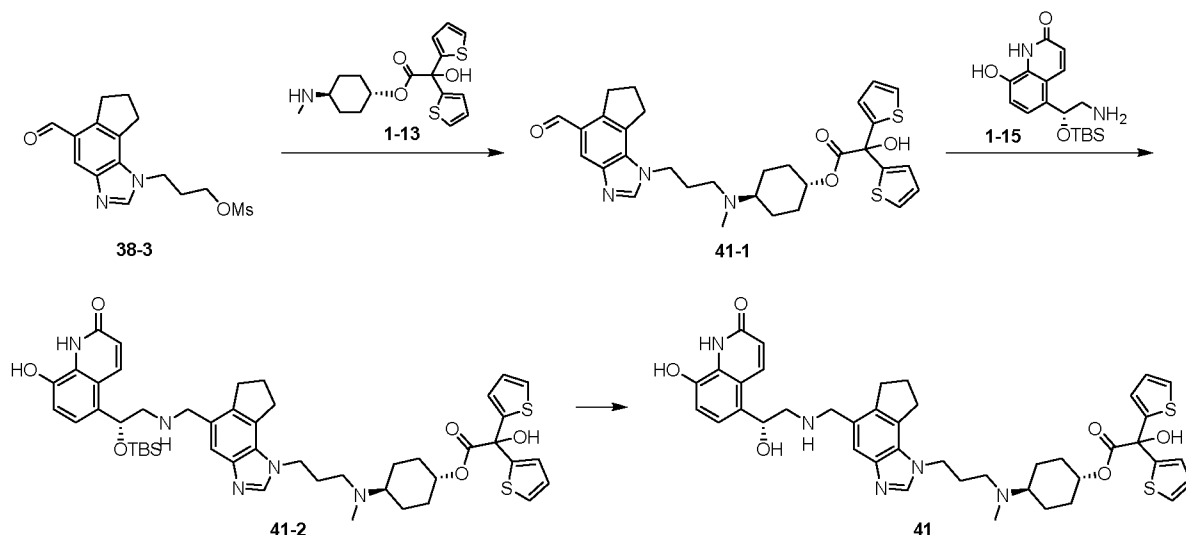
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,18 (s, 2H), 8,13–8,08 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,47–7,44 (m, 2H), 7,09–7,00 (m, 3H), 6,99–6,95 (m, 2H), 6,91–6,87 (m, 1H), 6,41–6,37 (m, 1H), 5,48–5,41 (m, 2H), 5,16–5,05 (m, 3H), 4,68–4,56 (m, 3H), 3,91–3,77 (m, 2H), 2,81–2,66 (m, 2H), 2,46–2,41 (m, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,05–1,96 (m, 2H), 1,92–1,85 (m, 2H), 1,69–1,63 (m, 2H), 1,37–1,28 (m, 4H);

МС-ИЭР рассч. $[M+H]^+$ 785, получено 785.

Пример 41



Путь синтеза



Стадия 1: синтез соединения 41-1

Соединение 38-3 (40 мг) растворяли в ацетонитриле (10 мл) и добавляли диизопропилэтиламин (48,1 мг), йодид калия (103 мг) и соединение 1-13 (43,6 мг). Смесь нагревали до 90 °С и перемешивали в течение 14 ч. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, отделяли и очищали посредством колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: метанол/дихлорметан, 0–5 %) с получением соединения 41-1.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 578, получено 578.

Стадия 2: синтез соединения 41-2

Соединение 1-15 (30 мг, ацетат) и соединение 41-1 (43,9 мг) растворяли в метаноле (4 мл) и тетрагидрофуране (2 мл) и добавляли диизопропилэтиламин (19,6 мг) и триацетоксиборгидрид натрия (80,6 мг). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 ч и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (80,6 мг). Смесь перемешивали при 20 °С в течение еще 5 ч. К реакционному раствору добавляли 5 % водный раствор бикарбоната натрия (10 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (15 мл × 2). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 41-2, которое непосредственно применяли на следующей стадии.

МС-ИЭР расщ. $[M+H]^+$ 896, получено 896.

Стадия 3: синтез формиатной соли соединения 41

Соединение 41-2 (65 мг) растворяли в тетрагидрофуране (4 мл) и добавляли тригидрофторид триэтиламина (58,5 мг). Смесь перемешивали при 15 °С в течение 14 ч. После завершения реакции реакционный раствор оставляли стоять, а супернатант отбрасывали. Осажденное на дне твердое вещество промывали 5 мл тетрагидрофурана и концентрировали при пониженном давлении, а остаток отделяли посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18, длина × внутренний диаметр: 75 мм × 30 мм, 3 мкм; способ получения: неочищенный продукт растворяли в диметилсульфоксиде и фильтровали через фильтрующую мембрану 0,45 мкм с получением раствора образца; система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (содержащая 0,225 % муравьиной кислоты), способ градиентного элюирования: ацетонитрил, от 0 % до 30 % за 7 мин) с получением формиатной соли соединения 41.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,24 (s, 2H), 8,13–8,06 (m, 2H), 7,50–7,45 (m, 3H), 7,09–7,06 (m, 3H), 6,99–6,95 (m, 2H), 6,95–6,91 (m, 1H), 6,47–6,43 (m, 1H), 5,20–5,15 (m, 1H), 4,71–4,67 (m, 1H), 4,31–4,22 (m, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,29–3,21 (m, 2H), 2,96–2,84 (m, 4H), 2,42–2,37 (m, 3H), 2,17–2,10 (m, 5H), 1,96–1,83 (m, 4H), 1,74–1,68 (m, 2H), 1,42–1,31 (m, 4H);

МС-ИЭР расщ. [M+H]⁺ 782, получено 782.

Анализ биоактивности

Пример теста 1. Анализ агонистического действия соединений в отношении рецептора β1 способом HTRF цАМФ

Цель эксперимента:

Рецептор β1 представляет собой рецептор, связанный с G-белком, который в основном связан с G_s-белком и может активировать активность аденилатциклазы через G_s-белок после активации путем связывания с лигандом, тем самым повышая уровень внутриклеточного цАМФ. В этом эксперименте агонистическую активность соединений в отношении рецептора β1 *in vitro* анализировали с помощью набора цАМФ.

Способ эксперимента:

Клетки β1 (экспрессирующие человеческий ген ADRB1) от ICE Bioscience Inc. выращивали в стандартных условиях. Клетки собирали и разбавляли 1 × буфером для стимуляции, а 9 мкл клеточного разбавления добавляли в белый малообъемный 384-луночный планшет с 4000 высевными клетками в каждую лунку. Соединения

серийно разбавляли в ДМСО с 5-кратным градиентом для получения 10 концентраций. Перед тестированием соединения, которые были серийно разбавлены в ДМСО, подвергали 100-кратному разбавлению с помощью $1 \times$ буфера для стимуляции для получения рабочих растворов соединений. Концентрация носителя ДМСО составляла 0,1 %. Eu-цАМФ и ULight™-анти-цАМФ разбавляли до рабочей концентрации буфером для обнаружения. В соответствующие экспериментальные лунки последовательно добавляли 5 мкл разбавителя Eu-цАМФ и 5 мкл разбавителя ULight™-анти-цАМФ. После 1 ч инкубации при комнатной температуре измеряли показания при 665 нм и 620 нм при длине волны возбуждения 330 нм с помощью устройства для считывания микропланшетов Biotek. Активность соединений получали путем построения графика отношения (665/620) в зависимости от концентрации соединений, аппроксимации кривой способом нелинейной регрессии с помощью программного обеспечения GraphPad Prism 7 и расчета EC_{50} .

Результаты эксперимента приведены в Таблице 1.

Таблица 1. Агонистическая активность соединений по настоящему изобретению в отношении рецептора $\beta 1$ in vitro

Номер соединения	EC_{50} (нМ)	Номер соединения	EC_{50} (нМ)
Трифторацетатная соль соединения 1	84,54	Формиатная соль соединения 24	155,1
Формиатная соль соединения 2	157,1	Формиатная соль соединения 25	193,3
Формиатная соль соединения 4	303,9	Трифторацетатная соль соединения 28	253,2
Формиатная соль соединения 5	231,2	Трифторацетатная соль соединения 29	432,2
Формиатная соль соединения 6	277,6	Гидробромидная соль соединения 30	94,9
Трифторацетатная соль соединения 8	394,9	Формиатная соль соединения 32	145,2
Трифторацетатная соль	696,3	Формиатная соль соединения	53,13

соединения 9		33	
Трифторацетатная соль соединения 10	269,0	Формиатная соль соединения 34	37,31
Соединение 11	33,7	Формиатная соль соединения 35	55,58
Формиатная соль соединения 12	127,2	Формиатная соль соединения 36	50,49
Трифторацетатная соль соединения 13	141,7	Формиатная соль соединения 37	48,02
Трифторацетатная соль соединения 14	127,2	Формиатная соль соединения 38	337,6
Трифторацетатная соль соединения 15	381,5	Формиатная соль соединения 39	299,5
Трифторацетатная соль соединения 16	276,1	Формиатная соль соединения 40	56,67
Формиатная соль соединения 19	1436	Формиатная соль соединения 41	228,9
Формиатная соль соединения 21	275,8		

Вывод: соединения по настоящему изобретению обладают определенным агонистическим действием в отношении рецептора $\beta 1$.

Пример теста 2. Анализ агонистического действия соединений в отношении рецептора $\beta 2$ способом HTRF цАМФ

Цель эксперимента:

Рецептор $\beta 2$ представляет собой рецептор, связанный с G-белком, который в основном связан с Gs-белком и может активировать активность аденилатциклазы через Gs-белок после активации путем связывания с лигандом, тем самым повышая уровень внутриклеточного цАМФ. В этом эксперименте агонистическую активность соединений в отношении рецептора $\beta 2$ in vitro анализировали с помощью набора цАМФ.

Способ эксперимента:

Клетки $\beta 2$ (экспрессирующие человеческий ген ADRB2) от ICE Bioscience Inc.

выращивали в стандартных условиях. Клетки собирали и разбавляли 1 × буфером для стимуляции, а 9 мкл клеточного разбавления добавляли в белый малообъемный 384-луночный планшет с 1000 высевными клетками в каждую лунку. Соединения серийно разбавляли в ДМСО с 5-кратным градиентом для получения 10 концентраций. Перед тестированием соединения, которые были серийно разбавлены в ДМСО, подвергали 100-кратному разбавлению с помощью 1 × буфера для стимуляции для получения рабочих растворов соединений. Концентрация носителя ДМСО составляла 0,1 %. Eu-цАМФ и ULight™-анти-цАМФ разбавляли до рабочей концентрации буфером для обнаружения. В соответствующие экспериментальные лунки последовательно добавляли 5 мкл разбавителя Eu-цАМФ и 5 мкл разбавителя ULight™-анти-цАМФ. После 1 ч инкубации при комнатной температуре измеряли показания при 665 нм и 620 нм при длине волны возбуждения 330 нм с помощью устройства для считывания микропланшетов Biotek. Активность соединений получали путем построения графика отношения (665/620) в зависимости от концентрации соединений, аппроксимации кривой способом нелинейной регрессии с помощью программного обеспечения GraphPad Prism 7 и расчета EC₅₀.

Результаты эксперимента приведены в Таблице 2.

Таблица 2. Агонистическая активность соединений по настоящему изобретению в отношении рецептора β_2 in vitro

Номер соединения	EC ₅₀ (нМ)	Номер соединения	EC ₅₀ (нМ)
Трифторацетатная соль соединения 1	3,472	Формиатная соль соединения 23	16,77
Формиатная соль соединения 2	0,8889	Формиатная соль соединения 24	157,6
Формиатная соль соединения 4	2,148	Формиатная соль соединения 25	0,3881
Формиатная соль соединения 5	2,635	Трифторацетатная соль соединения 28	1,411
Формиатная соль соединения 6	0,6244	Трифторацетатная соль соединения 29	2,73

Трифторацетатная соль соединения 8	1,618	Гидробромидная соль соединения 30	1,714
Трифторацетатная соль соединения 9	6,736	Формиатная соль соединения 32	1,571
Трифторацетатная соль соединения 10	1,357	Формиатная соль соединения 33	0,7418
Соединение 11	1,122	Формиатная соль соединения 34	0,4045
Формиатная соль соединения 12	2,038	Формиатная соль соединения 35	0,6714
Трифторацетатная соль соединения 13	1,726	Формиатная соль соединения 36	2,452
Трифторацетатная соль соединения 14	1,397	Формиатная соль соединения 37	1,933
Трифторацетатная соль соединения 15	1,892	Формиатная соль соединения 38	13,52
Трифторацетатная соль соединения 16	2,161	Формиатная соль соединения 39	21,9
Формиатная соль соединения 19	5,139	Формиатная соль соединения 40	2,802
Формиатная соль соединения 21	2,113	Формиатная соль соединения 41	13,76
Формиатная соль соединения 22	20,82		

Вывод: соединения по настоящему изобретению обладают сильным или очень сильным агонистическим действием в отношении рецептора $\beta 2$.

Пример теста 3. Тест на аффинность к рецептору M3

Цель эксперимента:

Рецептор M3 представляет собой рецептор, связанный с G-белком. В этом эксперименте активность испытуемых соединений в отношении рецептора M3 *in vitro* анализировали путем конкуренции NMS, меченных радиоизотопом, и немеченных изотопами испытуемых соединений за сайт связывания M3.

Способ эксперимента:

Эксперимент проводили с помощью радиоизотопного анализа аффинности. Мембранный белок рецептора МЗ был получен в концентрации 10 мкг/мл отделом биологии WuXi AppTec, и соединения серийно разводили в 2,5-кратном градиенте в ДМСО для получения 10 концентраций. Радиоизотоп 3H-NMS получали в концентрации 0,2 нМ в буфере для анализа (10 mM HEPES, 1 mM MgCl₂, pH 7,40). При формальном тестировании экспериментальную систему, содержащую 1 мкл тестируемого соединения, 100 мкл мембранного белка рецептора МЗ и 100 мкл радиоизотопа, встряхивали в шейкере при 300 об/мин в течение 2 ч при комнатной температуре. Планшет GF/C (Perkin Elmer, № по каталогу 6055690) предварительно вспенивали 0,3% PEI, а мембранные белки в реакционном растворе собирали путем фильтрации на планшет GF/C. Значения сигнала считывали с помощью прибора Perkin Elmer Microbeta2, а степень ингибирования для каждой точки концентрации отображали в процентах.

Результаты эксперимента приведены в Таблице 3.

Таблица 3. Активность соединений по настоящему изобретению в отношении рецептора МЗ in vitro

Номер соединения	IC ₅₀ (нМ)	Номер соединения	IC ₅₀ (нМ)
Трифторацетатная соль соединения 1	0,384	Формиатная соль соединения 21	1,529
Формиатная соль соединения 2	0,347	Формиатная соль соединения 24	0,22
Формиатная соль соединения 3	1,113	Формиатная соль соединения 25	0,1787
Формиатная соль соединения 4	0,3426	Трифторацетатная соль соединения 28	0,136
Формиатная соль соединения 5	13,78	Трифторацетатная соль соединения 29	0,324
Формиатная соль соединения 6	3,861	Гидробромидная соль соединения 30	1,102

Трифторацетатная соль соединения 7	5,572	Формиатная соль соединения 31	0,6547
Трифторацетатная соль соединения 8	2,77	Формиатная соль соединения 32	1,197
Трифторацетатная соль соединения 9	4,162	Формиатная соль соединения 33	0,4938
Трифторацетатная соль соединения 10	1,267	Формиатная соль соединения 34	0,6572
Соединение 11	0,6384	Формиатная соль соединения 35	0,2126
Трифторацетатная соль соединения 13	0,6873	Формиатная соль соединения 36	0,7921
Трифторацетатная соль соединения 14	0,6606	Формиатная соль соединения 37	0,8714
Трифторацетатная соль соединения 15	0,1977	Формиатная соль соединения 38	0,5552
Трифторацетатная соль соединения 16	0,255	Формиатная соль соединения 39	0,5333
Формиатная соль соединения 18	9,361	Формиатная соль соединения 40	0,3627
Формиатная соль соединения 19	0,281	Формиатная соль соединения 41	0,2013
Формиатная соль соединения 20	31,07		

Вывод: соединения по настоящему изобретению обладают сильным или очень сильным связывающим действием в отношении рецептора M3.

Пример теста 4. Тест на аффинность к рецептору M2

Цель эксперимента:

Рецептор M2 представляет собой рецептор, связанный с G-белком. В этом эксперименте активность испытуемых соединений в отношении рецептора M2 *in vitro* анализировали путем конкуренции NMS, меченных радиоизотопом, и немеченных

изотопами испытуемых соединений за сайт связывания M2.

Способ эксперимента:

Мембранный белок рецептора M2 был получен в концентрации 100 мкг/мл отделом биологии WuXi AppTec, и соединения серийно разводили в 2,5-кратном градиенте в ДМСО для получения 10 концентраций. Радиоизотоп ^3H -NMS получали в концентрации 0,2 нМ в буфере для анализа (10 мМ HEPES, 1 мМ MgCl_2 , pH 7,40). При формальном тестировании экспериментальную систему, содержащую 1 мкл тестируемого соединения, 100 мкл мембранного белка рецептора M2 и 100 мкл радиоизотопа, встряхивали в шейкере при 300 об/мин в течение 2 ч при комнатной температуре. Планшет GF/C (Perkin Elmer, № по каталогу 6055690) предварительно вспенивали 0,3% PEI, а мембранные белки в реакционном растворе собирали путем фильтрации на планшет GF/C. Значения сигнала считывали с помощью прибора Perkin Elmer Microbeta2, а степень ингибирования для каждой точки концентрации отображали в процентах.

Результаты эксперимента приведены в Таблице 4.

Таблица 4. Активность соединений по настоящему изобретению в отношении рецептора M2 in vitro

Номер соединения		IC ₅₀ (нМ)	Номер соединения		IC ₅₀ (нМ)
Трифторацетатная соединения 1	соль	0,06196	Формиатная соединения 33	соль	0,1535
Трифторацетатная соединения 13	соль	0,2403	Формиатная соединения 34	соль	0,2481
Трифторацетатная соединения 14	соль	0,3754	Формиатная соединения 35	соль	0,5879
Трифторацетатная соединения 15	соль	0,1303	Формиатная соединения 36	соль	1,742
Трифторацетатная соединения 16	соль	0,104	Формиатная соединения 37	соль	2,012
Формиатная соль соединения 24		0,014	Формиатная соединения 38	соль	0,8423

Формиатная соль соединения 25	0,03	Формиатная соль соединения 39	1,245
Трифторацетатная соль соединения 28	0,0825	Формиатная соль соединения 40	0,2282
Трифторацетатная соль соединения 29	0,146	Формиатная соль соединения 41	0,2676
Формиатная соль соединения 32	0,8137		

Вывод: соединения по настоящему изобретению обладают сильным связывающим действием в отношении рецептора M2.

Пример теста 5. Фармакокинетическая оценка соединений

Цель эксперимента:

проверить фармакокинетику тестируемых соединений на крысах SD.

Материалы для эксперимента:

Крысы SD (самцы, 200–250 г, возраст 7–9 недель, Beijing Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd.)

Процедуры:

Композицию, содержащую 10 % водный раствор HP β CD в качестве носителя, вводили с помощью внутривенной инъекции (2 мг/кг), а композицию, содержащую 10 % водный раствор HP β CD в качестве носителя, вводили интратрахеально (5 мг/кг) с помощью иглы небулайзера. До эксперимента на животных всех животных кормили нормально; и всем животным был предоставлен свободный доступ к воде. Моменты времени сбора крови были следующими: группа внутривенного введения: 0,083 ч, 0,25 ч, 0,5 ч, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 8 ч и 24 ч; группа введения с помощью иглы небулайзера: 0,083 ч, 0,25 ч, 0,5 ч, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 8 ч и 24 ч.

Образцы цельной крови (0,25 мл) собирали через яремную вену (или другое подходящее место сбора) в установленные моменты времени, и все образцы крови добавляли в маркированные пластиковые центрифужные пробирки, содержащие антикоагулянт K2-ЭДТА. После сбора крови плазму отделяли центрифугированием и быстро помещали в сухой лед, а образцы хранили при низкой температуре. Все образцы анализировали посредством ЖХ-МС/МС с пределом обнаружения 4 нМ. Среднюю

концентрацию в плазме крови обрабатывали с использованием некомпартментной модели фармакокинетического программного обеспечения WinNonlin™ Version 6.3 (Pharsight, Mountain View, Калифорния), а фармакокинетические параметры рассчитывали линейным логарифмически-трапецевидным способом. Результаты эксперимента представлены на фиг. 5:

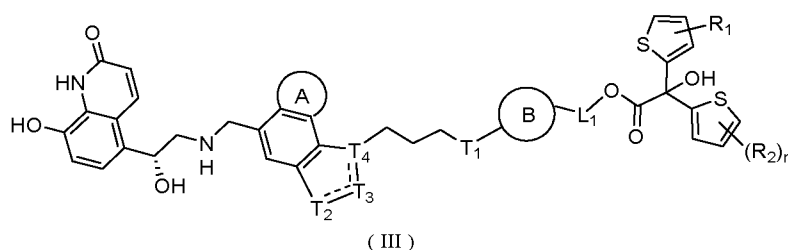
Таблица 5. Результаты фармакокинетического теста

Тестовый образец (соединения, полученные в примерах)	Скорость клиренса (мл/мин/кг) при введении внутривенной инъекцией	Интеграция концентрации AUC (нМ·ч) при введении внутривенной инъекцией	Период полувыведения $T_{1/2}$ (ч) при внутритрахеальном введении с помощью иглы небулайзера	Интеграция концентрации и AUC (нМ·ч) при внутритрахеальном введении с помощью иглы небулайзера	Биодоступность F (%) при внутритрахеальном введении с помощью иглы небулайзера
Гидрофтористая соль AZD8871	35	1271	0,515	2437	76,7
Трифторацетатная соль соединения 1	62,8	681	1,38	2611	153

Вывод: соединения по настоящему изобретению могут значительно улучшить один показатель или часть показателей фармакокинетики у мышей.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение по формуле (III) или его фармацевтически приемлемая соль,



где

R_1 выбран из группы, состоящей из H, галогена, C_{1-4} алкила и фенила;

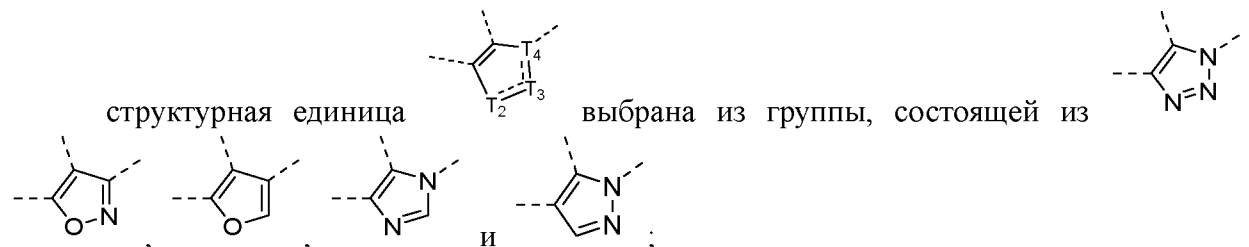
каждый R_2 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена и C_{1-4} алкила;

или два R_2 вместе с тиафеновым кольцом, к которому они присоединены, образуют бензотиофен;

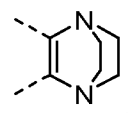
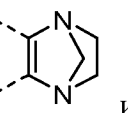
n выбрано из группы, состоящей из 1 и 2;

T_1 выбран из группы, состоящей из одинарной связи, $-NH-$ и $-N(CH_3)-$;

L_1 выбран из группы, состоящей из одинарной связи и $-CH_2-$;



кольцо A выбрано из группы, состоящей из следующих групп, необязательно замещенных 1 или 2 R_b : C_{4-6} циклоалкенил, 4–6-членный гетероциклоалкенил, 5–

6-членный гетероарил, ,  и фенил;

каждый R_b независимо выбран из группы, состоящей из $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CH_3$ и $-CH_2CH_3$;

кольцо B выбрано из группы, состоящей из цикlopentила, циклогексила и 6–10-членного гетероциклоалкила, причем 6–10-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1 R_a ;

R_a выбран из группы, состоящей из $-F$, $-Cl$, метила, $-OH$ и $-CN$;

где «гетеро» в «6–10-членном гетероциклоалкиле» включает 1, 2 или 3 гетероатома

или группы гетероатомов, независимо выбранные из группы, состоящей из O, S, NH и N, где атом азота необязательно кватернизирован метилгалогенидом.

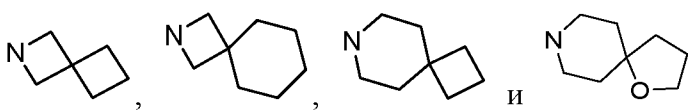
2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где R_1 выбран из группы, состоящей из H, -Cl, -Br, метила, трет-бутила и фенила.

3. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где каждый R_2 независимо выбран из группы, состоящей из H, -Cl, -Br, метила и трет-бутила.

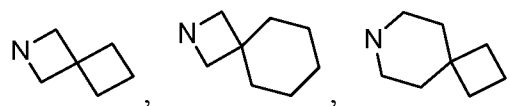
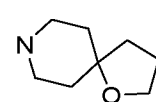
4. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где T_1 выбран из группы, состоящей из одинарной связи и $-N(CH_3)-$.

5. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где кольцо В выбрано из группы, состоящей из циклогексила и 6–10-членного гетероциклоалкила, причем 6–10-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1 R_a .

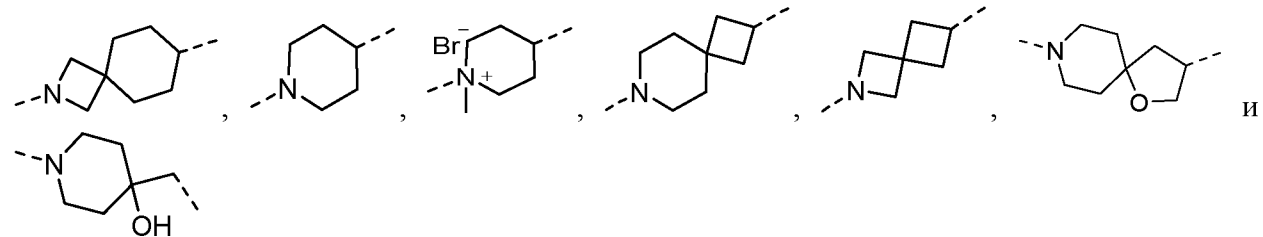
6. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 5, где кольцо В выбрано из группы, состоящей из циклогексила и следующих групп, необязательно замещенных 1 R_a : пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, диоксанил, дитианил, тетрагидрооксазинил, тетрагидротиазинил, гексагидропиридазинил, гомопиперазинил,

гомопиперидинил, диоксепанил, .

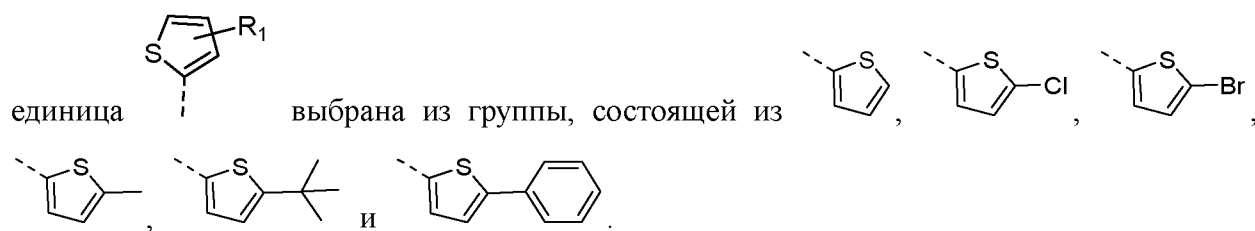
7. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 6, где кольцо В выбрано из группы, состоящей из циклогексила и следующих групп, необязательно

замещенных 1 R_a : пиперидинил, пиперазинил,  и .

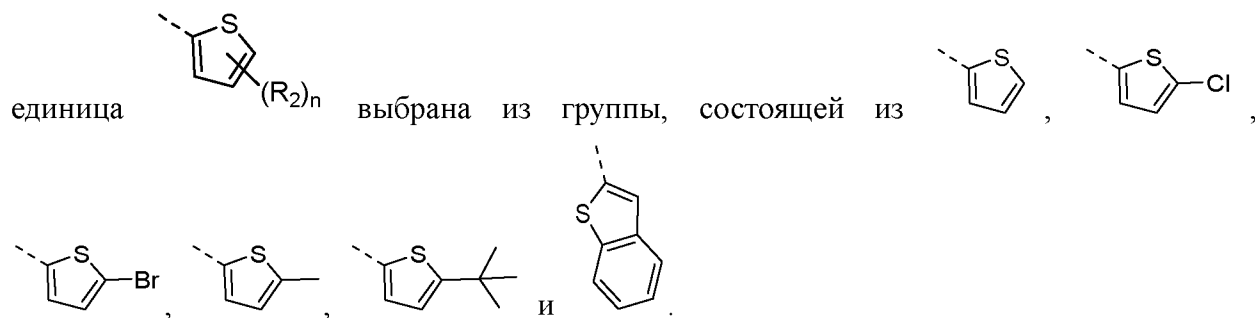
8. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где структурная

единица  выбрана из группы, состоящей из .

9. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где структурная



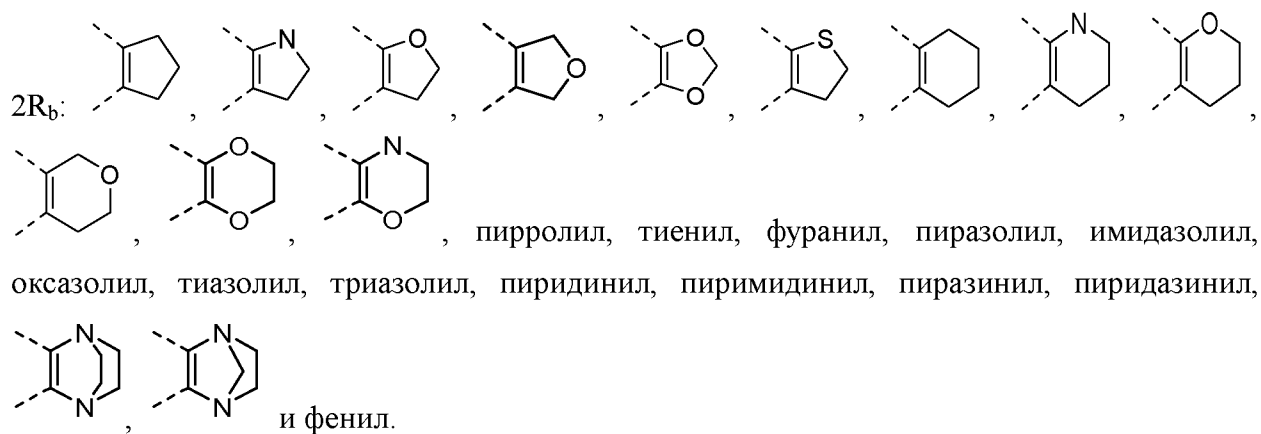
10. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где структурная



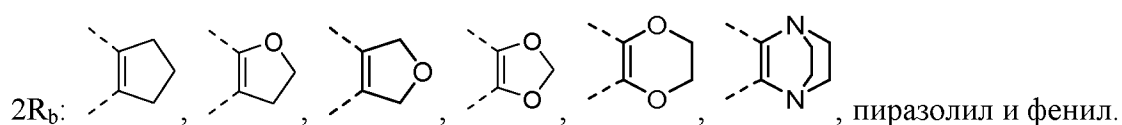
11. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где R_a выбран из группы, состоящей из -F, -CH₃, -OH и -CN.

12. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где каждый R_b независимо выбран из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I и -CH₃.

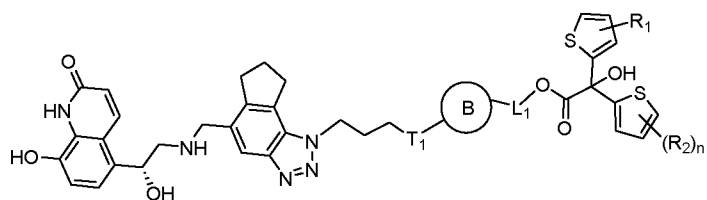
13. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где кольцо А выбрано из группы, состоящей из следующих групп, необязательно замещенных 1 или



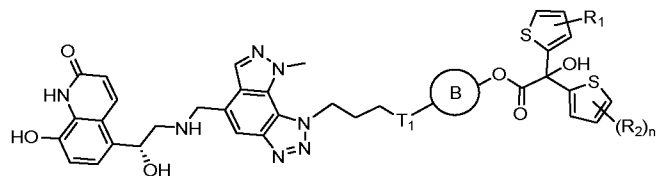
14. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где кольцо А выбрано из группы, состоящей из следующих групп, необязательно замещенных 1 или



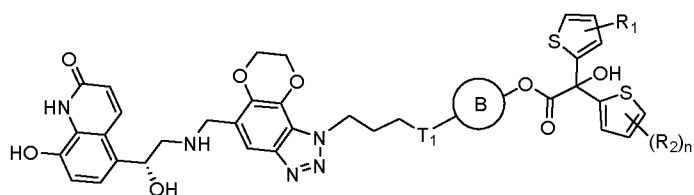
15. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–11, причем соединение выбрано из группы, состоящей из структур (III-1), (III-2), (III-3), (IV-1), (IV-2) и (V-1),



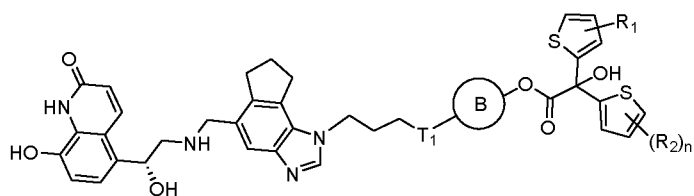
(III-1)



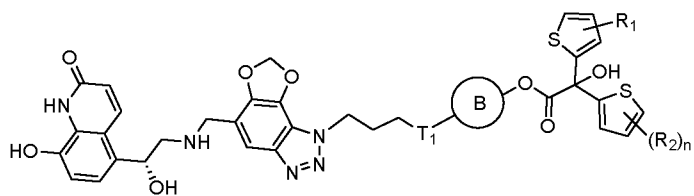
(III-2)



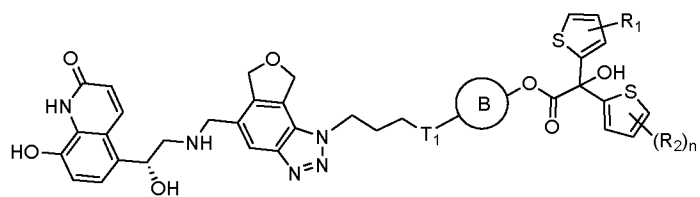
(III-3)



(IV-1)



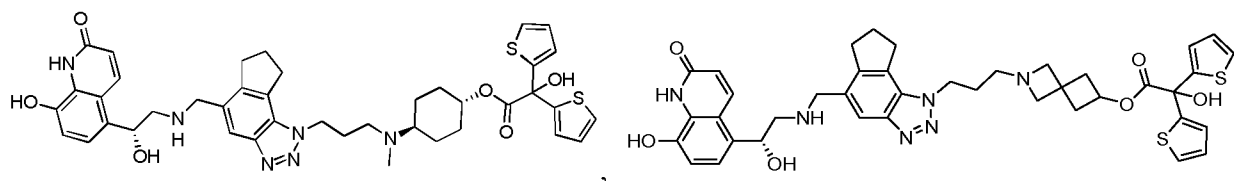
(IV-2)

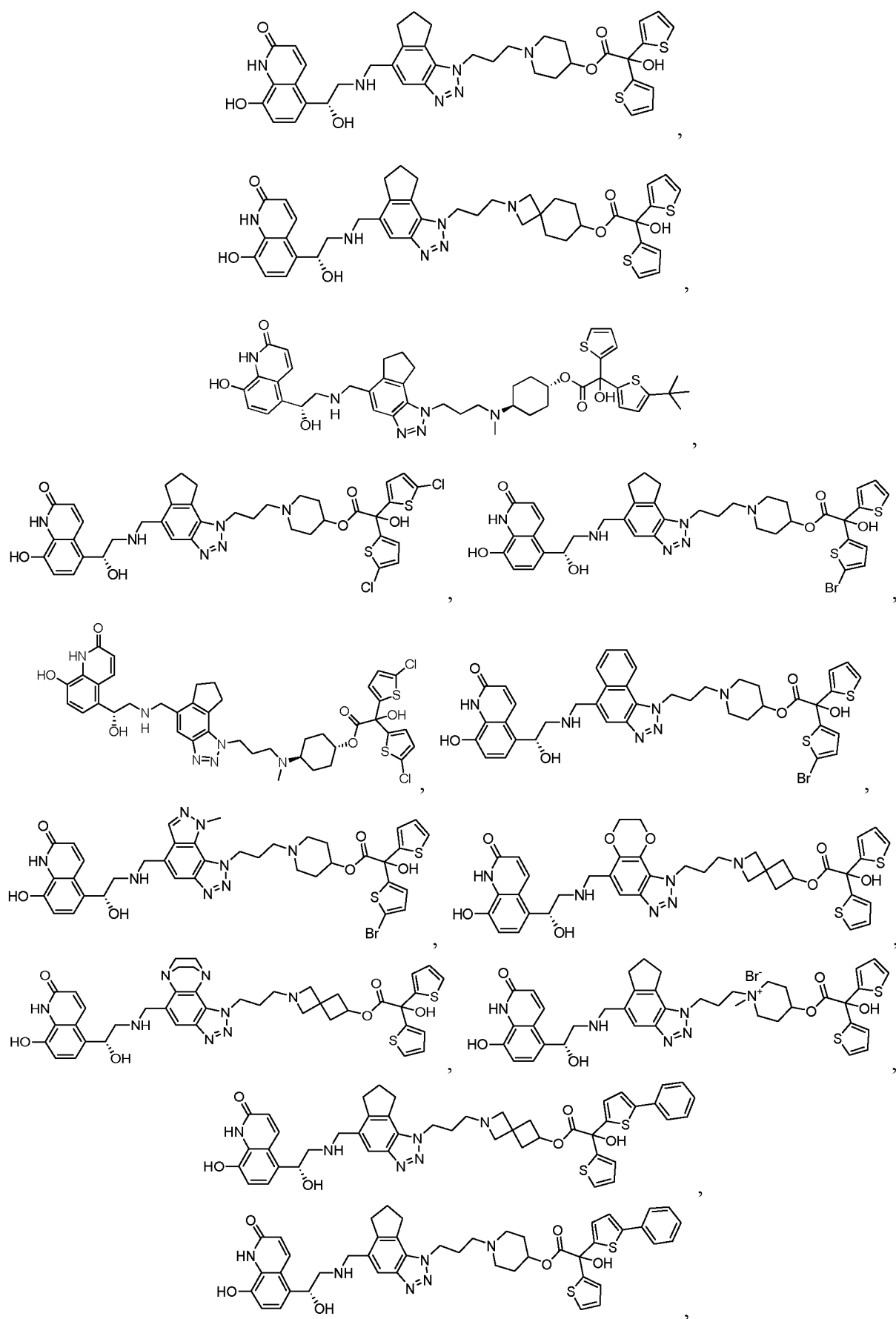


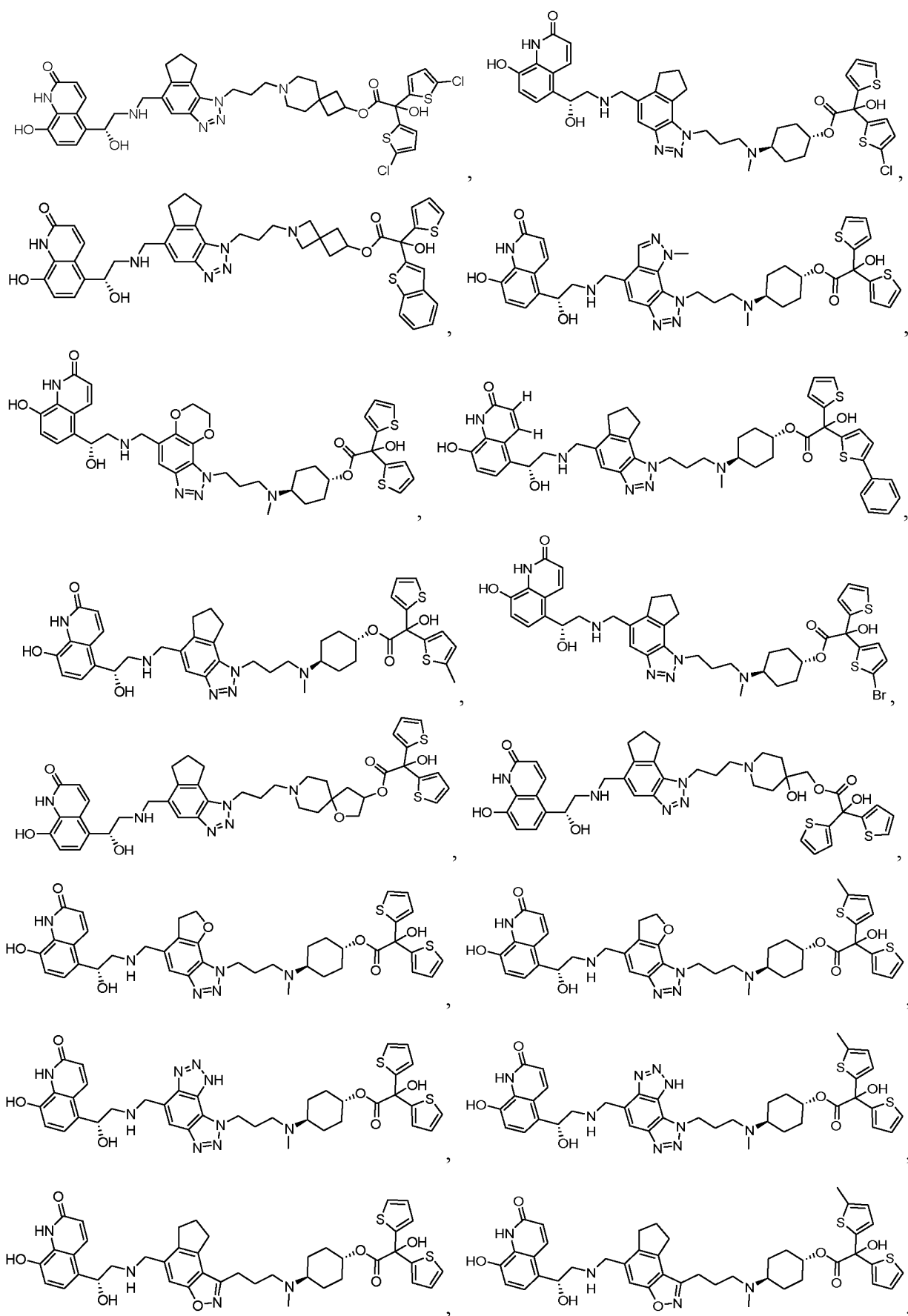
(V-1)

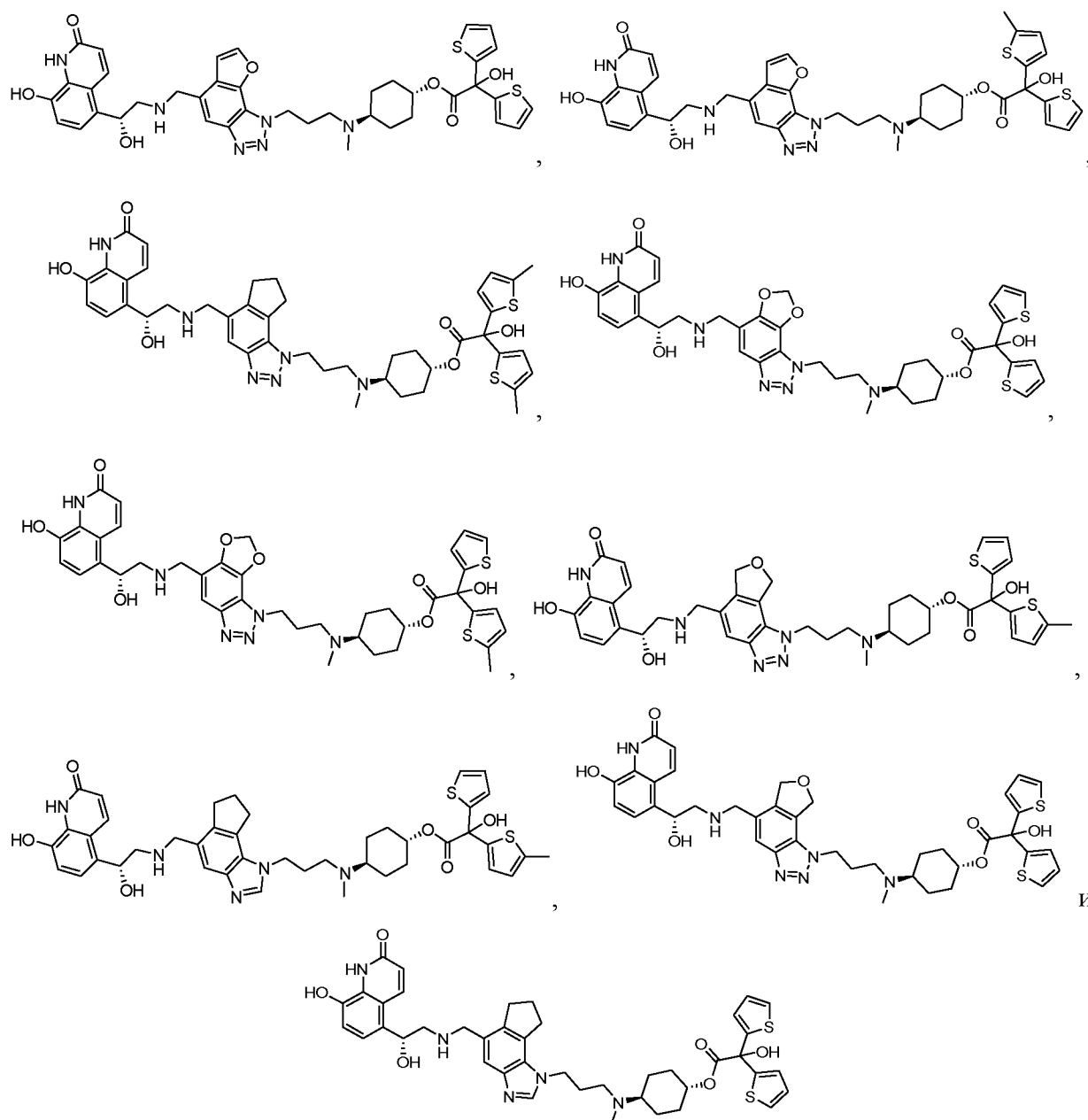
где R_1 , R_2 , T_1 , n , L_1 и кольцо B имеют значения, определенные в любом из пп. 1–11.

16. Соединения, как показано ниже, или их фармацевтически приемлемые соли,

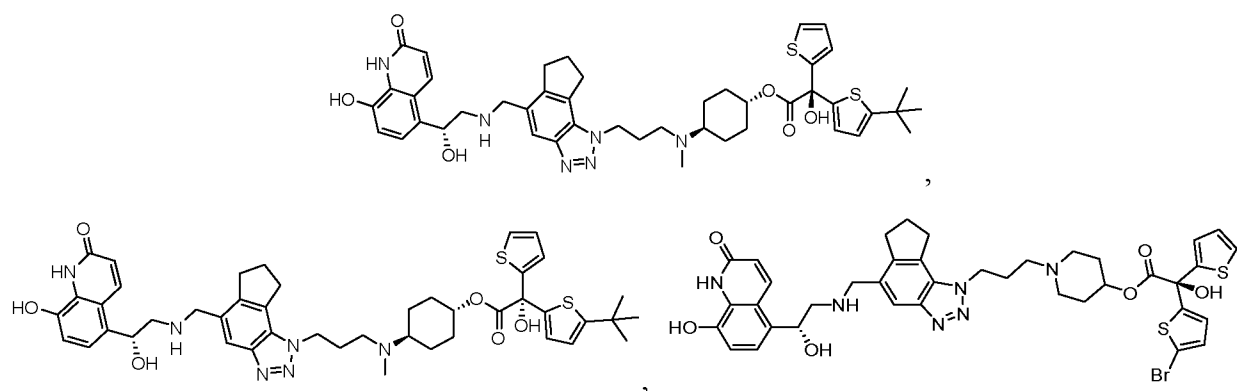


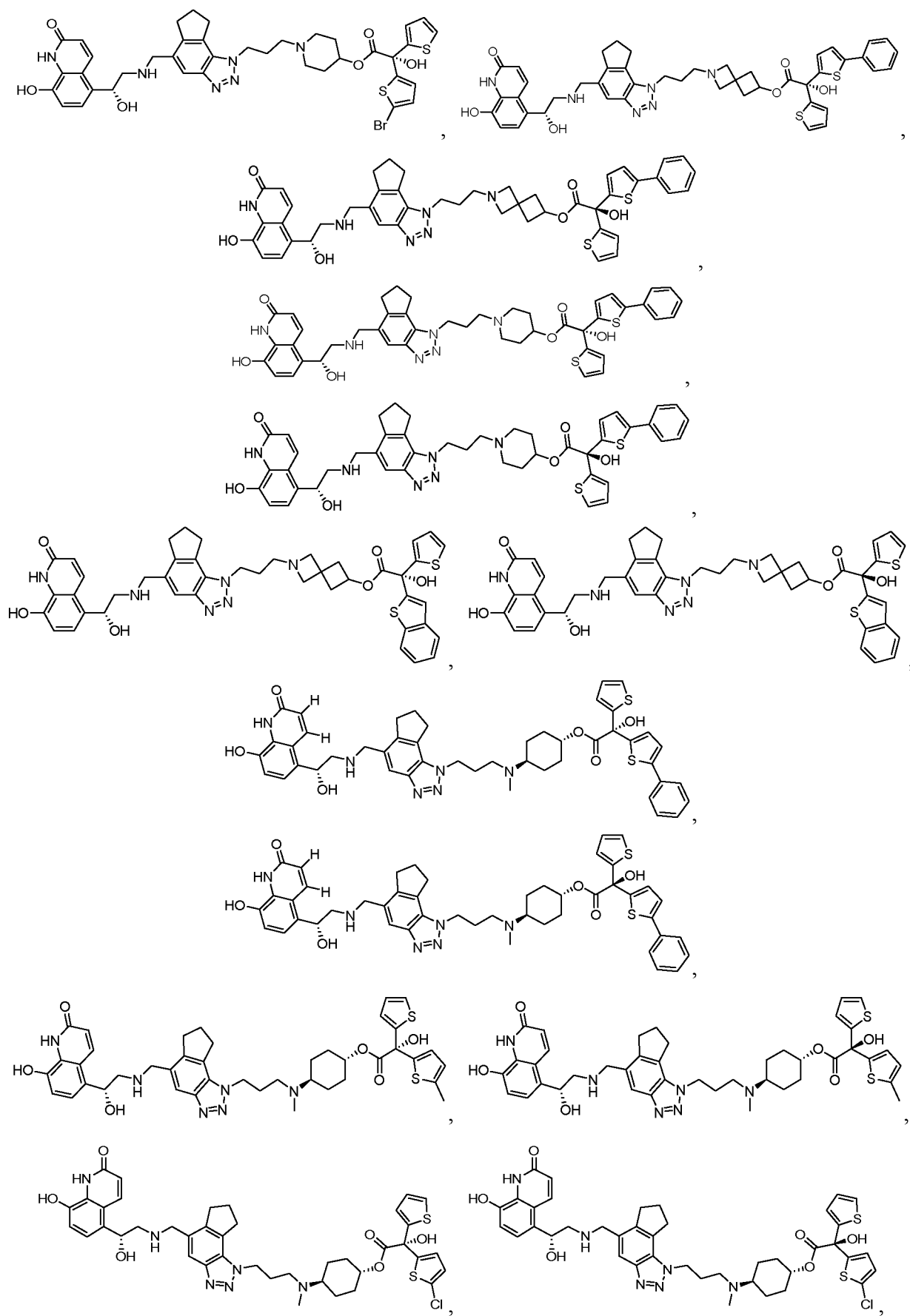


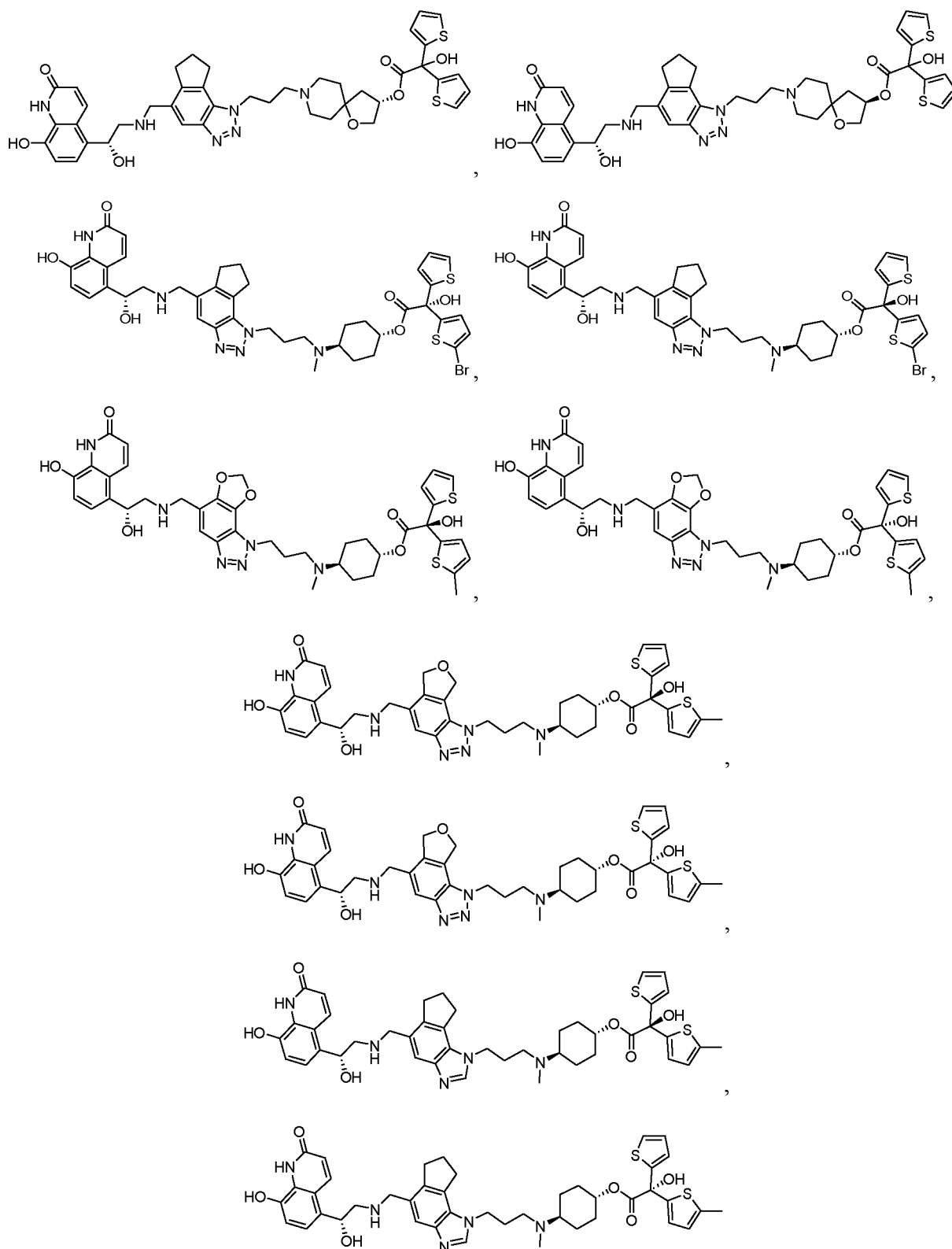




17. Соединения или их фармацевтически приемлемые соли по п. 16, причем соединения выбраны из группы, состоящей из:







18. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1–17; причем фармацевтическая композиция может дополнительно содержать фармацевтически приемлемый эксципиент.

19. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1–17 или фармацевтической композиции по п. 18 при получении лекарственного

средства для лечения хронической обструктивной болезни легких.