

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392569 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.11.20(22) Дата подачи заявки
2022.03.15(51) Int. Cl. A61P 31/06 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)

(54) АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

(31) 21162835.9

(32) 2021.03.16

(33) EP

(86) PCT/EP2022/056588

(87) WO 2022/194803 2022.09.22

(71) Заявитель:
ЯНССЕН САЙЕНСИЗ АЙРЛЭНД
АНЛИМИТЕД КОМПАНИ (IE)

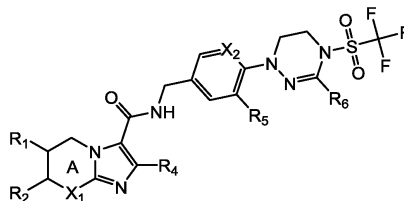
(72) Изобретатель:

Гийемон Жером Эмиль Жорж, Мотт
Магали Мадлена Симона (FR),
Вильельяс Арилья Мария Кристина,
Ламменс Годельева Мария Й (BE),
Рене Аделина Жюли Доминика
Мари, Жантти Маттьё Людовик (FR),
Лампрехт Дирк Антони (BE)

(74) Представитель:

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

(57) Настоящее изобретение относится к следующим соединениям (I), в которых целые части соответствуют описанию, и где соединения могут быть полезны в качестве лекарственных средств, например, для применения в лечении туберкулеза.



A1

202392569

202392569

A1

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

- 5 Настоящее изобретение относится к новым соединениям. Изобретение также относится к таким соединениям для применения в качестве фармацевтического средства и дополнительно для применения в лечении бактериальных заболеваний, включая заболевания, вызванные патогенными микобактериями, такими как *Mycobacterium tuberculosis*. Такие соединения могут действовать, препятствуя активности АТФ-синтазы *M. tuberculosis*, причем основным механизмом действия является ингибирование активности цитохрома *bc₁*. Таким образом, в первую очередь такие соединения являются противотуберкулезными средствами.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

- 15 *Mycobacterium tuberculosis* является возбудителем туберкулеза (ТБ), тяжелой и потенциально смертельной инфекции, распространенной по всему миру. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, ежегодно более 8 млн человек заболевают туберкулезом и 2 млн человек умирают от него. За последнее десятилетие число случаев заболевания туберкулезом в мире выросло на 20%, причем наибольший процент приходится на наиболее бедные слои населения. Если эти тенденции сохраняются, то в ближайшие двадцать лет заболеваемость туберкулезом возрастет на 41%. Спустя 50 лет после появления эффективной химиотерапии туберкулез остается ведущей инфекционной причиной смертности взрослого населения в мире после СПИДа. Эпидемию туберкулеза осложняет рост числа штаммов туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью, а также смертельно опасный симбиоз с ВИЧ. Вероятность развития активной формы туберкулеза у ВИЧ-инфицированных и зараженных туберкулезом в 30 раз выше, чем у ВИЧ-отрицательных людей, а туберкулез является причиной смерти каждого третьего человека с ВИЧ/СПИДом во всем мире.
- 25
- 30 Все существующие подходы к лечению туберкулеза предполагают комбинацию нескольких агентов. Например, в соответствии с рекомендациями Службы общественного здравоохранения США, в течение двух месяцев используется

- комбинация изониазида, рифампицина и пиразинамида, а затем в течение четырех месяцев — только изониазид и рифампицин. Пациенты, инфицированные ВИЧ, продолжают прием этих лекарственных средств еще в течение семи месяцев. Для пациентов, инфицированных штаммами *M. Tuberculosis* с множественной
- 5 лекарственной устойчивостью, к комбинированной терапии добавляют такие агенты, как этамбутол, стрептомицин, канамицин, амикацин, капреомицин, этионамид, циклосерин, ципрофлоксацин и офлоксацин. Не существует ни одного средства, которое было бы эффективно для клинической терапии туберкулеза, ни одной комбинации средств, позволяющей проводить терапию продолжительностью менее шести месяцев.
- 10 Существует высокая медицинская потребность в новых лекарственных средствах, улучшающих текущую терапию за счет возможности схем, облегчающих соблюдение режима лечения пациентами и врачами. Наилучшим способом достижения этой цели являются более короткие схемы применения, а также схемы, требующие меньшего контроля. Основной эффект от лечения достигается в первые 2 месяца во время
- 15 интенсивной (или бактерицидной) фазы, когда четыре лекарственных средства вводят вместе; бактериальная нагрузка значительно снижается, и пациенты становятся незаразными. Фаза, продолжающаяся от 4 до 6 месяцев, или стерилизационная фаза, необходима для уничтожения персистирующих бацилл и минимизации риска рецидива. Мощное стерилизующее лекарственное средство, позволяющее сократить срок лечения
- 20 до 2 месяцев или менее, было бы чрезвычайно полезно. Необходимы также лекарственные средства, облегчающие соблюдение режима лечения и требующие менее интенсивного наблюдения. Очевидно, что наибольшую пользу принесет соединение, позволяющее сократить как общую продолжительность лечения, так и частоту введения лекарств.
- 25 Эпидемию туберкулеза (ТБ) осложняет рост числа штаммов с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ). До четырех процентов всех случаев заболевания в мире относятся к МЛУ-ТБ, туберкулезу, устойчивому к наиболее эффективным лекарственным средствам из четырех стандартных препаратов, — изониазиду и рифампину. МЛУ-ТБ смертельно опасен при отсутствии лечения и не
- 30 поддается адекватной стандартной терапии, поэтому для лечения требуется до 2 лет приема лекарственных средств «второй линии». Эти лекарственные средства зачастую токсичны, дороги и малоэффективны. В отсутствие эффективной терапии

инфекционные пациенты с МЛУ-ТБ продолжают распространять заболевание, вызывая новые случаи инфицирования штаммами МЛУ-ТБ. Существует высокая медицинская потребность в новом лекарственном средстве с новым механизмом действия, у которого будет вероятна активность в отношении лекарственно-устойчивых штаммов, в частности МЛУ.

Термин «лекарственно-устойчивый», используемый в настоящем документе или далее, хорошо понятен специалистам в области микробиологии. Лекарственно-устойчивая микобактерия — это микобактерия, которая больше не чувствительна по меньшей мере к одному ранее эффективному лекарственному средству, которая приобрела способность противостоять антибиотическому воздействию по меньшей мере одного ранее эффективного лекарственного средства. Лекарственно-устойчивый штамм может передать эту способность своему потомству. Такая устойчивость может быть обусловлена случайными генетическими мутациями в бактериальной клетке, которые изменяют ее чувствительность к одному лекарственному средству или к разным лекарственным средствам.

МЛУ ТБ — это особая форма лекарственно-устойчивого туберкулеза, обусловленная наличием бактерии, устойчивой как минимум к изониазиду и рифампицину (с устойчивостью или без устойчивости к другим лекарственным средствам), которые в настоящее время являются двумя наиболее мощными противотуберкулезными средствами. Таким образом, при использовании в настоящем документе или в дальнейшем термин «лекарственно-устойчивый» включает в себя множественную лекарственную устойчивость.

Еще одним фактором в борьбе с эпидемией туберкулеза является проблема латентного туберкулеза. Несмотря на десятилетия реализации программ борьбы с туберкулезом (ТБ), около 2 млрд человек инфицированы *M. tuberculosis*, хотя бессимптомно. Около 10% таких людей подвержены риску развития активной формы туберкулеза в течение жизни. Глобальная эпидемия туберкулеза усиливается из-за инфицирования больных ВИЧ-инфекцией и ростом числа штаммов туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Реактивация латентного туберкулеза является высоким фактором риска развития заболевания и причиной 32% смертей ВИЧ-инфицированных. Для борьбы с эпидемией туберкулеза необходимо открывать новые лекарственные средства,

способные уничтожать спящие или латентные бациллы. Спящий туберкулез может реактивироваться и вызвать заболевание под воздействием нескольких факторов, таких как подавление иммунитета хозяина при использовании иммуносупрессивных препаратов, например антител против фактора некроза опухоли α или интерферона- γ . В

5 случае ВИЧ-инфицированных пациентов единственным профилактическим методом лечения латентного туберкулеза является двух-трехмесячная схема приема рифампицина и пиразинамида. Эффективность режима лечения до сих пор не ясна, кроме того, длительность лечения является важным ограничением в условиях

ограниченных ресурсов. В связи с этим возникает острая необходимость в поиске

10 новых лекарственных средств, которые могли бы выступать в качестве химиопрофилактических средств для лиц, являющихся латентными носителями туберкулезных палочек.

Туберкулезные палочки попадают в организм здоровых людей при вдыхании; они фагоцитируются альвеолярными макрофагами легких. Это приводит к мощному

15 иммунному ответу и образованию гранулемы, состоящей из макрофагов, инфицированных *M. tuberculosis*, окруженных Т-клетками. Через 6–8 недель иммунный ответ хозяина вызывает гибель инфицированных клеток в результате некроза и накопления казеозного материала с некоторыми внеклеточными бациллами, окруженного по периферии макрофагами, эпителиоидными клетками и слоями

20 лимфоидной ткани. У здоровых людей большинство микобактерий погибает в этих средах, но небольшая часть бацилл все же выживает и, как полагают, существует в нереплицирующемся, гипометаболическом состоянии и устойчива к действию противотуберкулезных препаратов, таких как изониазид. Эти бациллы могут сохраняться в измененных физиологических средах даже в течение всей жизни

25 человека, не вызывая никаких клинических симптомов заболевания. Однако в 10% случаев эти латентные бациллы могут реактивироваться и вызвать заболевание. Одной из гипотез, объясняющих развитие этих персистентных бактерий, является патофизиологическая среда в очагах поражения человека, а именно пониженное напряжение кислорода, ограниченная доступность питательных веществ и кислый pH.

30 Предполагается, что эти факторы делают бактерии фенотипически толерантными к основным антимикобактериальным препаратам.

Помимо борьбы с эпидемией туберкулеза, возникает проблема устойчивости к антибиотикам первой линии. Среди важных примеров — пенициллинрезистентные *Streptococcus pneumoniae*, ванкомицинрезистентные энтерококки, метициллинрезистентные *Staphylococcus aureus*, мультирезистентные сальмонеллы.

- 5 Устойчивость к антибиотикам приводит к тяжелым последствиям. Инфекции, вызванные резистентными микробами, не поддаются лечению, что приводит к затяжному течению болезни и повышенному риску смерти. Неудачи в лечении также приводят к удлинению периода заразности, что увеличивает число инфицированных людей, перемещающихся в обществе, и тем самым подвергает население в целом риску
- 10 заражения резистентным штаммом инфекции.

- Больницы являются одним из важнейших компонентов проблемы устойчивости к противомикробным препаратам во всем мире. Сочетание высокой восприимчивости пациентов, интенсивного и длительного применения антимикробных препаратов и перекрестного инфицирования привело к возникновению инфекций, вызванных
- 15 высокоустойчивыми бактериальными патогенами.

Другим важным фактором, способствующим развитию резистентности, является самолечение антимикробными препаратами. Самостоятельный прием антимикробных препаратов может быть излишним, часто они неадекватно дозируются или не содержат достаточного количества активного лекарственного средства.

- 20 Еще одной серьезной проблемой является вопрос соблюдения пациентами рекомендованного лечения. Пациенты забывают принимать лекарства, прерывают лечение, когда начинают чувствовать себя лучше, или не могут позволить себе пройти полный курс, что создает идеальные условия для адаптации микробов, а не для их гибели.

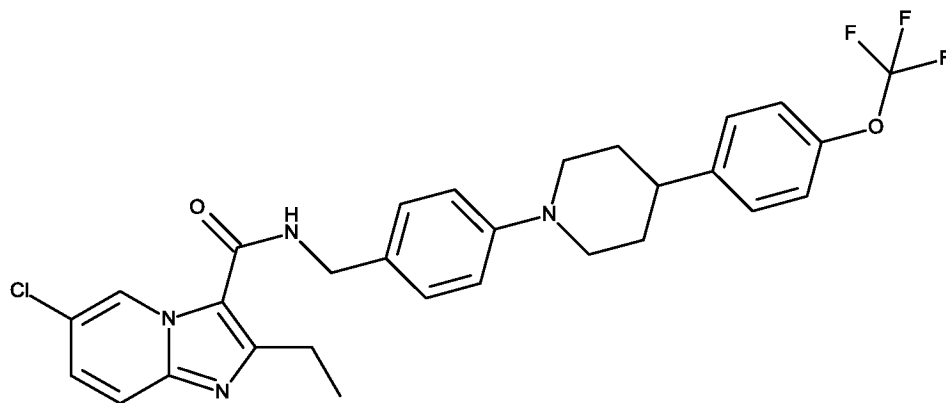
- 25 В связи с возникновением устойчивости к множеству антибиотиков врачи сталкиваются с инфекциями, для лечения которых не существует эффективной терапии. Заболеваемость, смертность и финансовые затраты, связанные с этими инфекциями, становятся все более тяжелым бременем для систем здравоохранения во всем мире.

Поэтому существует большая потребность в новых соединениях для лечения бактериальных инфекций, особенно микобактериальных инфекций, включая лекарственно-устойчивые и латентные микобактериальные инфекции, а также других бактериальных инфекций, особенно вызванных устойчивыми штаммами бактерий.

- 5 Противоинфекционные соединения для лечения туберкулеза раскрыты, например, в международной патентной заявке WO 2011/113606. Такой документ касается соединений, препятствующих размножению *M. tuberculosis* в макрофагах хозяина, и относится к соединениям с бициклическим ядром, имидазопиридином, которые связаны (например, через амидный фрагмент) с, например, необязательно замещенной
10 бензильной группой.

- В международной патентной заявке WO 2014/015167 также раскрыты соединения, которые потенциально могут быть использованы для лечения туберкулеза. Такие соединения, описанные в настоящем документе, имеют в качестве основного элемента бицикл (5,5-связанный бицикл), который замещен линкерной группой (например,
15 амидогруппой), которая сама может быть присоединена к другому бициклу или ароматической группе. Такие соединения в данном документе не содержат ряда из более чем трех колец.

- В статье журнала *Nature Medicine*, 19, 1157-1160 (2013) Pethe *et al* "Discovery of Q203, a potent clinical candidate for the treatment of tuberculosis" указано конкретное соединение,
20 которое было протестировано против *M. tuberculosis*. Это соединение Q203 изображено ниже.



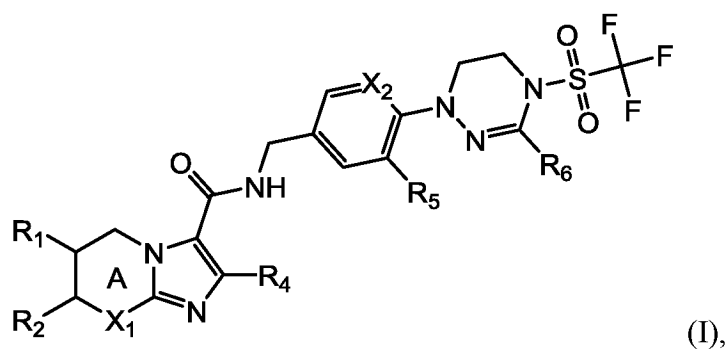
Данный клинический кандидат также обсуждается в журнальной статье *J. Medicinal Chemistry*, 2014, 57 (12), pp 5293-5305. Заявлено, что он обладает активностью против туберкулеза с МЛУ, а также активностью против штамма *M. tuberculosis* H37Rv при MIC₅₀ 0,28 нМ в макрофагах. Также представлены данные положительного контроля (с использованием известных противотуберкулезных соединений бедаквилина, изониазида и моксифлоксацина). В этом документе также предложен способ действия, основанный на исследованиях с мутантами. Предполагается, что он действует, мешая активности АТФ-синтазы *M. tuberculosis*, а основным механизмом действия является ингибирование активности цитохрома *bc*₁. Цитохром *bc*₁ — важный компонент цепи переноса электронов, необходимый для синтеза АТФ. Оказалось, что Q203 обладает высокой активностью в отношении как реплицирующихся, так и нереплицирующихся бактерий.

В международной патентной заявке WO 2015/014993 также раскрыта активность соединений против *M. tuberculosis*, как и в международных патентных заявках WO 2014/4015167, WO 2017/001660, WO 2017/001661, WO 2017/216281 и WO 2017/216283. В международных патентных заявках WO 2013/033070 и WO 2013/033167 раскрыты различные соединения в качестве модуляторов киназы.

Целью настоящего изобретения является создание соединений для применения в лечении бактериальных заболеваний, в частности заболеваний, вызываемых патогенными бактериями, такими как *Mycobacterium tuberculosis* (включая латентное заболевание и включая лекарственно-устойчивые штаммы *M. tuberculosis*). Такие соединения могут также быть новыми и действовать, мешая активности АТФ-синтазы *M. tuberculosis*, причем основным механизмом действия считается ингибирование активности цитохрома *bc*₁.

ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В этом случае предложено соединение формулы (I):



(I),

где

A представляет собой 6-членное кольцо, которое может быть ароматическим или неароматическим,

X₁ представляет =N- или =C (R₃)-(когда ароматическое) или -CH₂ - (когда не ароматическое);

X₂ представляет собой =N- или =CH-;

R₁ выбран из H, -CH₃, F и Cl;

R₂ выбран из H и -CH₃;

R₃ выбран из H и F;

R₄ выбран из -CF₃, -CHF₂ и -C₂H₅;

R₅ выбран из H и F;

R₆ выбран из -CH₃, -C₂H₅, изопропила, циклопропила, циклобутила, -C (=O) - OCH₃, -C (=O) -NH₂ и -C (=O) -N (CH₃)₂,

или его фармацевтически приемлемая соль,

и такие соединения могут упоминаться в настоящем документе как «соединения согласно настоящему изобретению».

В соединении по изобретению целое число R₆ в одном варианте осуществления может быть определено как представляющее собой:

(i) C₁₋₄ алкил (например C₁₋₃ алкил);

(ii) C₃₋₆ циклоалкил (например, C₃₋₄ циклоалкил); или

(iii) -C(O)OC₁₋₂ алкил; или

(iv) -C(O)N(R^a)(R^b) (в котором R^a и R^b каждый независимо представляет собой водород или C₁₋₂ алкил).

Фармацевтически приемлемые соли включают соли присоединения кислоты и соли присоединения основания. Такие соли могут быть получены обычными способами, например реакцией формы свободной кислоты или свободного основания соединения формулы I с одним или более эквивалентами подходящей кислоты или основания, 5 необязательно в растворителе или в среде, в которой соль нерастворима, с последующим удалением указанного растворителя или указанной среды с использованием стандартных методик (например, под вакуумом, путем лиофилизации или фильтрования). Соли также можно получить путем обмена противоионов соединения по настоящему изобретению в форме соли с другим противоионом, 10 например с использованием приемлемой ионообменной смолы.

Как упомянуто выше в настоящем документе, предполагается, что фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот содержат формы терапевтически активных 15 нетоксичных солей присоединения кислот, которые могут быть образованы соединениями формулы (I). Эти фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот удобно получать путем обработки формы основания соответствующей кислотой. Подходящие кислоты включают, например, неорганические кислоты, такие как галогеноводородные кислоты, например хлористоводородную или 20 бромистоводородную кислоту, серную, азотную, фосфорную и т. п. кислоты; или органические кислоты, такие как, например, уксусная, пропановая, гидроксипропановая, молочная, пировиноградная, щавелевая (т. е. этандионовая), малоновая, янтарная (т. е. бутандионовая), малеиновая, фумаровая, яблочная, винная, лимонная, метансульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая, п-толуолсульфоновая, 25 цикламовая, салициловая, п-аминосалициловая, п-аминобензойная и подобные кислоты.

Для целей настоящего изобретения сольваты, пролекарства, N-оксиды и стереоизомеры соединений согласно настоящему изобретению также включены в объем настоящего изобретения.

30 Термин «пролекарство» соответствующего соединения согласно настоящему изобретению включает любое соединение, которое после перорального или парентерального введения метаболизируется *in vivo* с образованием этого соединения в экспериментально обнаруживаемом количестве и в течение предварительно заданного

времени (например, в пределах интервала дозирования от 6 до 24 часов (т. е. от одного до четырех раз в сутки)). Во избежание сомнений термин «парентеральное введение» включает все формы введения, отличные от перорального введения.

5 Пролекарства соединений согласно настоящему изобретению могут быть получены посредством изменения функциональных групп, присутствующих в соединении, таким образом, что модификации расщепляются *in vivo*, когда такое пролекарство вводят субъекту-млекопитающему. Модификации обычно достигаются путем синтеза
10 исходного соединения с помощью заместителя пролекарства. Пролекарства включают в себя соединения согласно настоящему изобретению, в которых гидроксильная, amino, сульфгидрильная, карбоксильная или карбонильная группа соединения согласно настоящему изобретению связана с любой группой, которая может быть отщеплена *in vivo* с получением свободной гидроксильной, amino, сульфгидрильной, карбоксильной или карбонильной группы соответственно.

15 Примеры пролекарств включают, без ограничений, сложные эфиры и карбаматы гидроксильных функциональных групп, сложноэфирные группы карбоксильных функциональных групп, N-ацильные производные и N-основания Манниха. Общую информацию о пролекарствах можно найти, например, в публикации Bundegaard, H.
20 “Design of Prodrugs” p. 1-92, Elsevier, New York-Oxford (1985).

Соединения согласно настоящему изобретению могут содержать двойные связи и могут существовать как *E*-(*entgegen*) и *Z*-(*zusammen*) геометрические изомеры относительно каждой отдельной двойной связи. Соединения согласно настоящему
25 изобретению также могут охватывать позиционные изомеры. Все такие изомеры (например, если соединение по настоящему изобретению включает в себя двойную связь или конденсированное кольцо, охватываются цис- и транс-формы) и их смеси включены в объем изобретения (например, отдельные позиционные изомеры и смеси позиционных изомеров могут быть включены в объем изобретения).

30 Соединения согласно настоящему изобретению также могут проявлять таутомерию. Все таутомерные формы (или таутомеры) и их смеси включены в объем настоящего изобретения. Термин «таутомер» или «таутомерная форма» относится к структурным изомерам различных энергий, которые могут быть взаимно преобразованы друг в друга

через низкоэнергетический барьер. Например, протонные таутомеры (также известные как прототропные таутомеры) включают взаимные превращения за счет миграции протона, например кето-енольная или имин-енаминовая изомеризации. Валентные таутомеры включают взаимные превращения за счет реорганизации некоторых
5 связывающих электронов.

Соединения согласно настоящему изобретению могут также содержать один или более асимметричных атомов углерода и, следовательно, могут проявлять оптическую и/или
10 диастереоизомерию. Диастереоизомеры могут быть разделены с использованием обычных методик, например хроматографии или фракционной кристаллизации.

Различные стереоизомеры могут быть выделены путем разделения рацемической или другой смеси соединений с использованием обычных методик, например фракционной кристаллизации или ВЭЖХ. В альтернативном варианте осуществления желаемые
15 оптические изомеры могут быть получены посредством реакции соответствующих оптически активных исходных материалов в условиях, которые не вызывают рацемизации или эпимеризации (т. е. способа «хирального пула»), путем реакции соответствующего исходного материала с «хиральным вспомогательным элементом», который впоследствии может быть удален на подходящей стадии, посредством
20 дериватизации (т. е. разделения, включая динамическое разделение), например, гомохиральной кислоты с последующим разделением диастереомерных производных обычными способами, такими как хроматография, или посредством реакции с соответствующим хиральным реагентом или хиральным катализатором в условиях, известных специалисту в данной области.

25 Все стереоизомеры (включая, без ограничений, диастереоизомеры, энантиомеры и атропоизомеры) и их смеси (например, рацемические смеси) включены в объем настоящего изобретения.

В структурах, показанных в настоящем документе, где стереохимия любого
30 конкретного хирального атома не указана, все стереоизомеры рассматриваются и включены в качестве соединений согласно настоящему изобретению. Если стереохимия определяется сплошной или пунктирной линией, представляющей конкретную конфигурацию, то этот стереоизомер определен и задан таким образом.

Соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в несольватированных, а также сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т. п., и предполагается, что изобретение охватывает как сольватированные, так и несольватированные формы.

5

Настоящее изобретение также охватывает изотопно-меченые соединения по настоящему изобретению, которые идентичны соединениям, перечисленным в настоящем документе, за исключением того факта, что один или более атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе (или наиболее распространенных в природе). Все изотопы любого конкретного атома или элемента, как указано в настоящем документе, входят в объем соединений согласно настоящему изобретению. Примеры изотопов, которые могут входить в состав соединений согласно настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора и йода, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I и ^{125}I . Определенные изотопно-меченые соединения согласно настоящему изобретению (например, соединения, меченные ^3H и ^{14}C) используют в соединении и для анализов распределения субстрата в тканях. Изотопы трития (^3H) и углерода-14 (^{14}C) полезны вследствие простоты их получения и обнаружения. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (т. е. ^2H , может обеспечивать определенные терапевтические преимущества в результате большей метаболической стабильности (например, увеличение периода полувыведения *in vivo* или снижение требований к дозировке) и, следовательно, может быть предпочтительным в некоторых обстоятельствах. Позитрон-излучающие изотопы, такие как ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C и ^{18}F используют для исследований с использованием позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для исследования степени занятости рецептора субстратом. Меченные изотопами соединения согласно настоящему изобретению могут по существу быть получены посредством следующих процедур, аналогичных описанным в описании/примерах ниже, путем замены изотопно-меченого реагента на неизотопно-меченый реагент.

Если не указано иное, C_{1-q} алкильные группы (где q представляет собой верхний предел диапазона), определенные в настоящем документе, могут представлять собой прямую цепь или, когда имеется достаточное количество (т. е. минимум два или три, в

зависимости от ситуации) атомов углерода, разветвленную цепь и/или являться циклическими (образуя таким образом C_{3-q} -циклоалкильную группу). Такие циклоалкильные группы могут быть моноциклическими или бициклическими и могут дополнительно быть мостиковыми. Кроме того, при наличии достаточного количества (например, не менее четырех) атомов углерода такие группы также могут быть частично циклическими. Такие алкильные группы также могут быть насыщенными или, при наличии достаточного количества (например, не менее двух) атомов углерода, ненасыщенными (образуя, например, C_{2-q} алкенильную или C_{2-q} алкинильную группу).

C_{3-q} циклоалкильные группы (где q — верхний предел диапазона), которые могут быть конкретно упомянуты, могут представлять собой моноциклические или бициклические алкильные группы, циклоалкильные группы которых могут быть дополнительно мостиковыми (образуя, например, конденсированные кольцевые системы, такие как три конденсированные циклоалкильные группы). Такие циклоалкильные группы могут быть насыщенными или ненасыщенными, содержащими одну или более двойных связей (образующих, например, циклоалкенильную группу). Заместители могут быть присоединены в любой точке циклоалкильной группы. Кроме того, при наличии в достаточном количестве (например, не менее четырех) такие циклоалкильные группы также могут быть частично циклическими.

Термин «галоген» при использовании в настоящем документе предпочтительно включает фтор, хлор, бром и йод.

Ароматические группы могут представлять собой арил или гетероарил. Упомянутое в настоящем документе кольцо А представляет собой 6-членную ароматическую группу, содержащую по меньшей мере один гетероатом азота. Он может содержать дополнительный гетероатом (-ы), включая гетероатом (-ы) в положении X_1 (когда X_1 представляет собой =N-).

Гетероатомы, которые могут быть упомянуты, включают фосфор, кремний, бор и предпочтительно кислород, азот и серу.

Во избежание сомнений, где указано, что группа может быть замещена одним или более заместителями (например, выбранными из C_{1-6} алкила), эти заместители

(например, алкильные группы) не зависят друг от друга. Таким образом, такие группы могут быть замещены одним и тем же заместителем (например, одним и тем же алкильным заместителем) или разными (например, алкильными) заместителями.

- 5 Все отдельные признаки (например, предпочтительные признаки), упомянутые в настоящем документе, могут быть взяты в отдельности или в комбинации с любым другим признаком (включая предпочтительный признак), упомянутым в настоящем документе (следовательно, предпочтительные признаки могут быть взяты в сочетании с другими предпочтительными признаками или независимо от них).

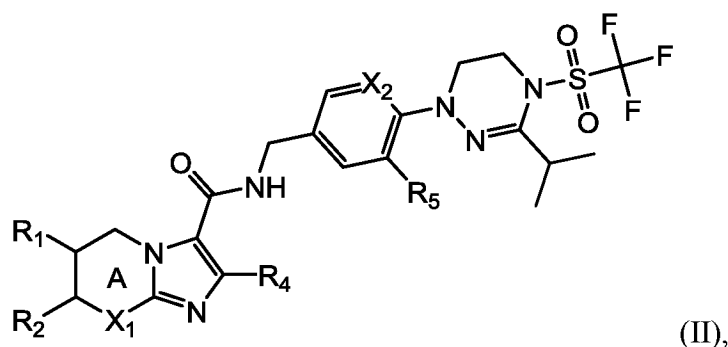
10

Как понятно квалифицированному специалисту, соединения согласно настоящему изобретению, которые являются объектом данного изобретения, включают те, которые являются стабильными. То есть соединения согласно настоящему изобретению включают соединения, которые являются достаточно устойчивыми для того, чтобы
15 выдерживать выделение, например, из реакционной смеси, до приемлемой степени чистоты.

В варианте осуществления изобретения предложены соединения по изобретению, определенные выше, но в которых X_2 представляет собой N.

20

В варианте осуществления также предложено соединение формулы (II)



25 где

A представляет собой 6-членное кольцо, которое может быть ароматическим или неароматическим,

X_1 представляет собой $=N-$ или $=C(R_3)-$;

X_2 представляет собой =N- или =CH-;

R_1 выбран из H, -CH₃ и Cl;

R_2 выбран из H и -CH₃;

R_3 выбран из H и F;

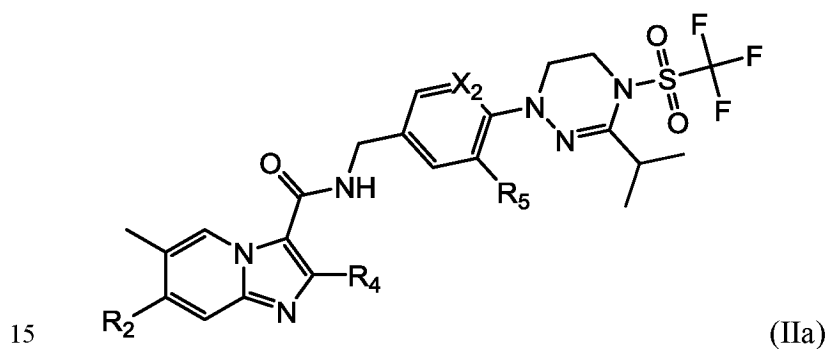
5 R_4 выбран из -CF₃, -CHF₂ и -C₂H₅;

R_5 выбран из H и F;

или его фармацевтически приемлемая соль.

10 В одном из вариантов осуществления один из R_1 и R_2 представляет собой водород, при этом другой представляет собой заместитель, отличный от водорода.

В одном варианте осуществления изобретения предпочтительные соединения включают соединения формулы (IIa)



где

X_2 представляет собой =N- или =CH-;

20 R_2 выбран из H и -CH₃;

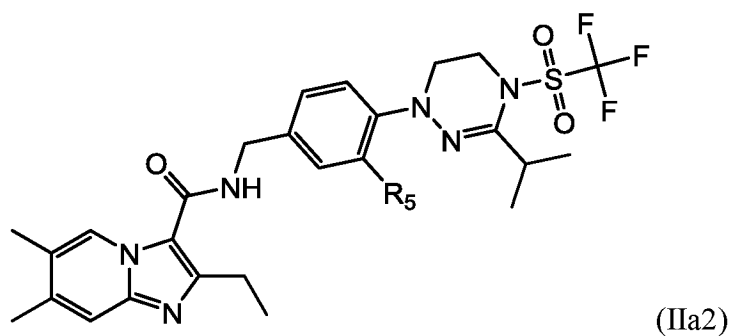
R_4 выбран из -CHF₂ и -C₂H₅;

R_5 выбран из H и F;

или их фармацевтически приемлемые соли.

25

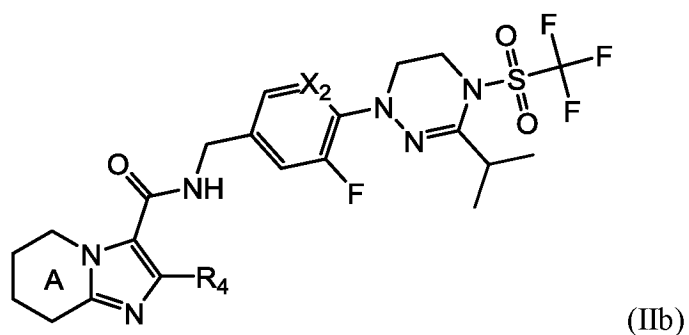
В дополнительном варианте осуществления изобретения предпочтительные соединения включают соединения формулы (IIa2)



где

- 5 R_5 выбран из H и F;
или их фармацевтически приемлемые соли.

- 10 В одном варианте осуществления изобретения предпочтительные соединения
включают соединения формулы (IIb)

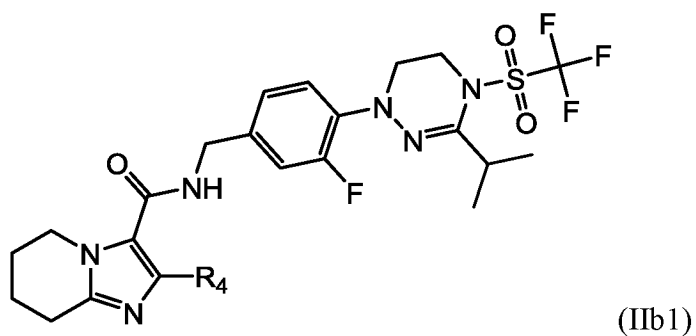


где

- 15 А представляет собой 6-членное кольцо, которое может быть ароматическим
или неароматическим;
 X_2 представляет собой =N- или =CH-;
 R_4 выбран из $-CF_3$ и $-C_2H_5$;
или их фармацевтически приемлемые соли.

20

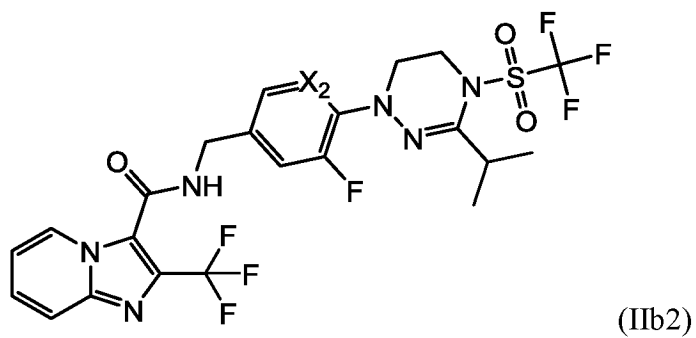
В дополнительном варианте осуществления изобретения предпочтительные соединения включают соединения формулы (IIb1)



где

- 5 R₄ выбран из -CF₃ и -C₂H₅;
или их фармацевтически приемлемые соли.

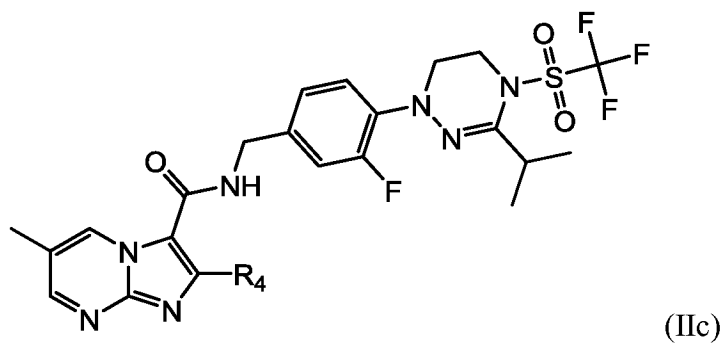
В дополнительном варианте осуществления изобретения предпочтительные
10 соединения включают соединения формулы (IIb2)



где

- 15 X₂ представляет собой =N- или =CH-;
или их фармацевтически приемлемые соли.

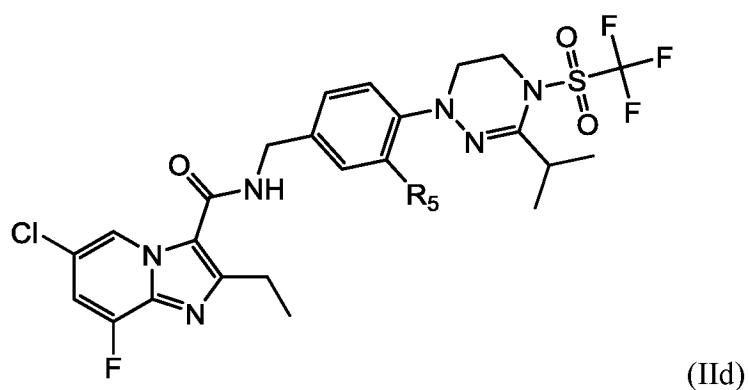
В одном варианте осуществления изобретения предпочтительные соединения
включают соединения формулы (IIc)



где

- 5 R_4 выбран из $-\text{CHF}_2$ и $-\text{C}_2\text{H}_5$;
или их фармацевтически приемлемые соли.

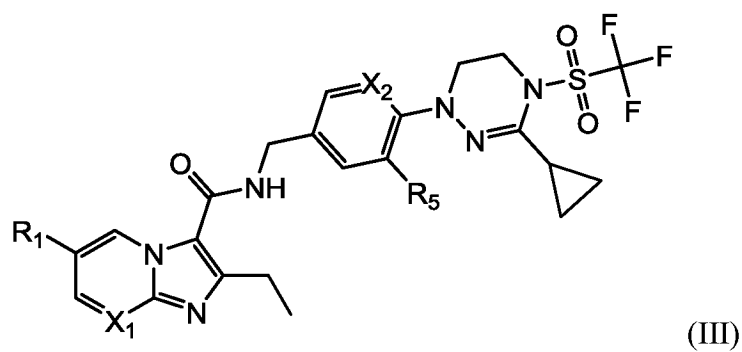
- В одном варианте осуществления изобретения предпочтительные соединения
10 включают соединения формулы (IId)



где

- 15 R_5 выбран из H и F;
или их фармацевтически приемлемые соли.

В варианте осуществления термин «хелатор» относится к соединению формулы (III)



где

X_1 представляет собой =N- или =C(R₃)-;

5 X_2 представляет собой =N- или =CH-;

R₁ выбран из -CH₃, F и Cl;

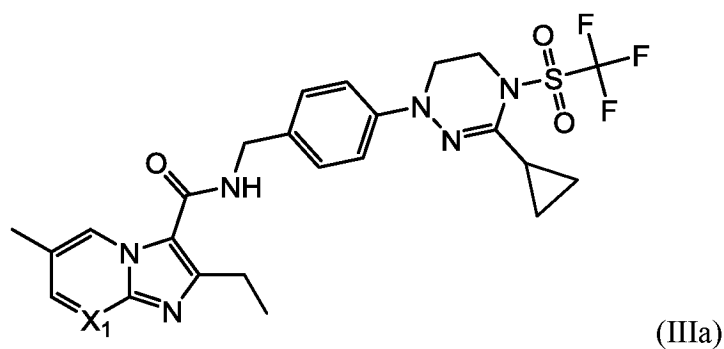
R₃ выбран из H и F;

R₅ выбран из H и F;

или их фармацевтически приемлемые соли.

10

В одном варианте осуществления изобретения предпочтительные соединения включают соединения формулы (IIIa)



15

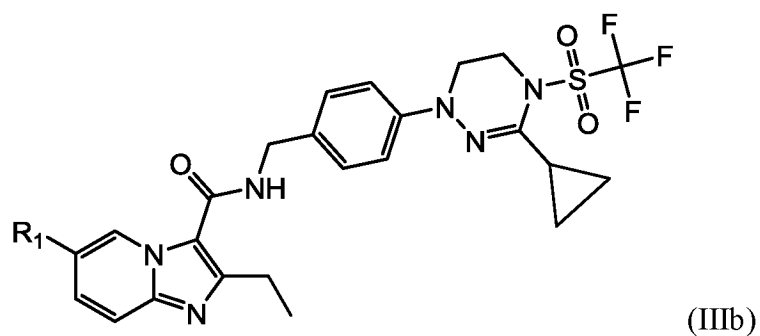
где

X_1 представляет собой =N- или =CH-;

или их фармацевтически приемлемые соли.

20

В одном варианте осуществления изобретения предпочтительные соединения включают соединения формулы (IIIb)

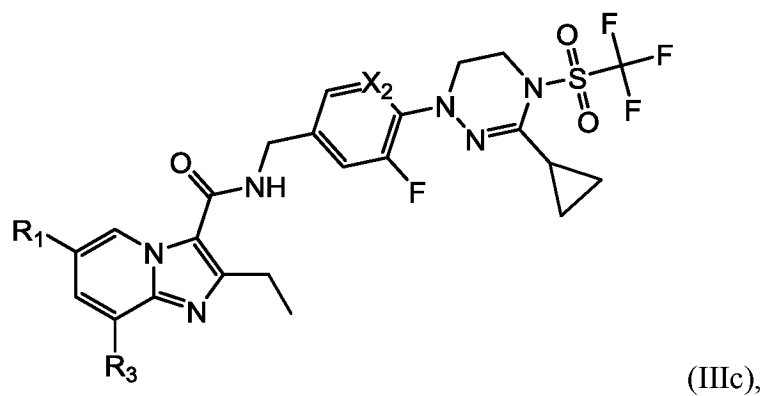


где

R_1 выбран из F и Cl;

5 или их фармацевтически приемлемые соли.

В одном варианте осуществления изобретения предпочтительные соединения включают соединения формулы (IIIc)



где

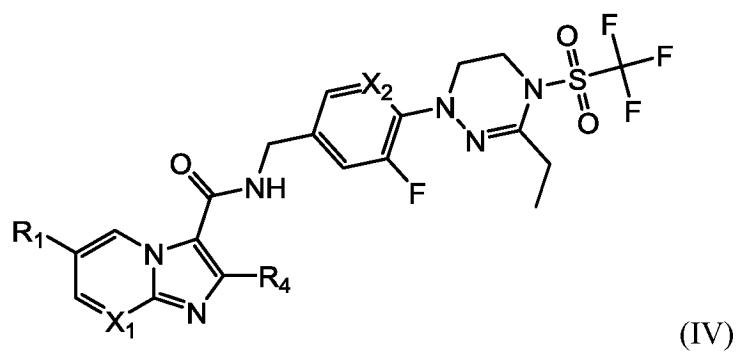
X_2 представляет собой =N- или =CH-;

R_1 выбран из -CH₃ и Cl;

15 R_3 выбран из H и F;

или их фармацевтически приемлемые соли.

В варианте осуществления также предложено соединение формулы (IV):



где

X_1 представляет собой =N- или =CH-;

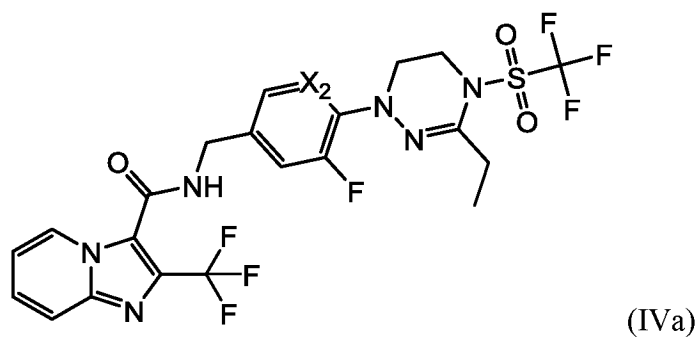
5 X_2 представляет собой =N- или =CH-;

R_1 выбран из H и -CH₃;

R_4 выбран из -CF₃ и -C₂H₅;

или их фармацевтически приемлемые соли.

10 В одном варианте осуществления изобретения предпочтительные соединения включают соединения формулы (IVa)

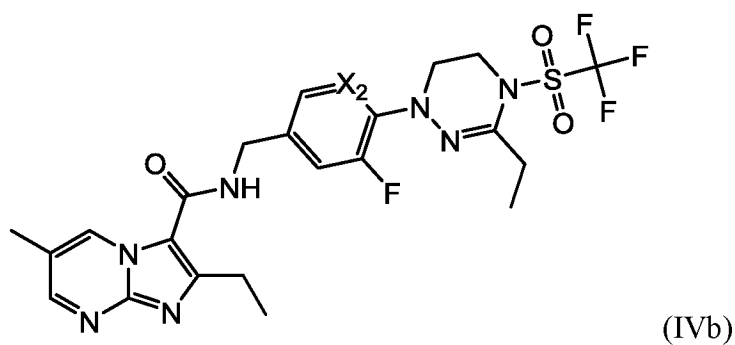


15 где

X_2 представляет собой =N- или =CH-;

или их фармацевтически приемлемые соли.

В одном варианте осуществления изобретения предпочтительные соединения
20 включают соединения формулы (IVb)

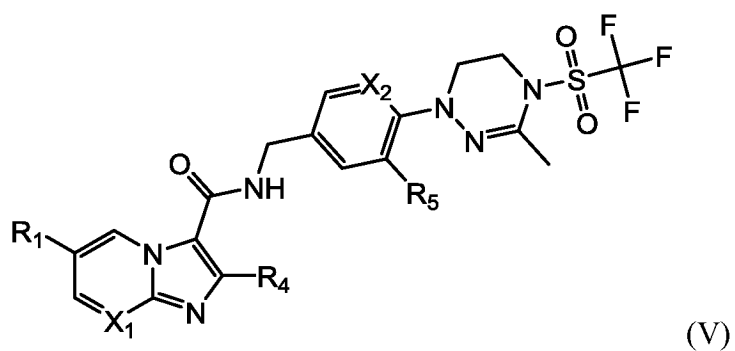


где

X_2 представляет собой =N- или =CH-;

5 или их фармацевтически приемлемые соли.

В варианте осуществления также предложено соединение формулы (V),



10

где

X_1 представляет собой =N- или =CH-;

X_2 представляет собой =N- или =CH-;

R_1 выбран из H и -CH₃;

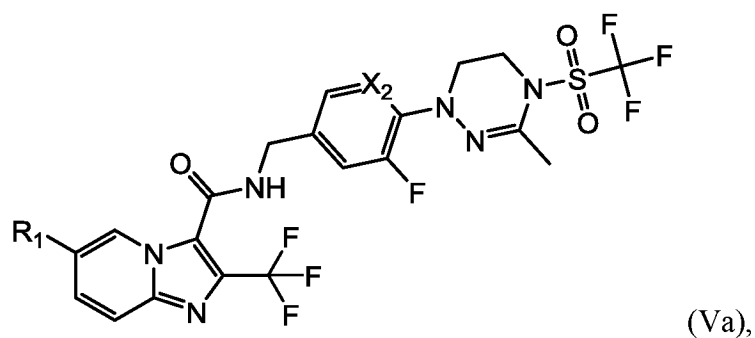
15 R_4 выбран из -CF₃, -CHF₂ и -C₂H₅;

R_5 выбран из H и F;

или их фармацевтически приемлемые соли.

В одном варианте осуществления изобретения предпочтительные соединения

20 включают соединения формулы (Va)



где

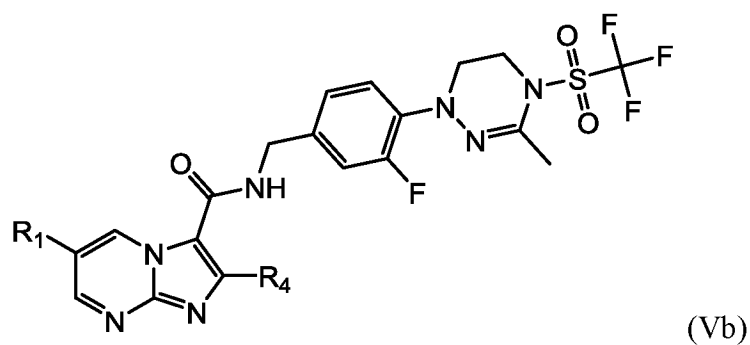
X_2 представляет собой =N- или =CH-;

5 R_1 выбран из H и -CH₃;

или их фармацевтически приемлемые соли.

В одном варианте осуществления изобретения предпочтительные соединения
включают соединения формулы (Vb)

10



где

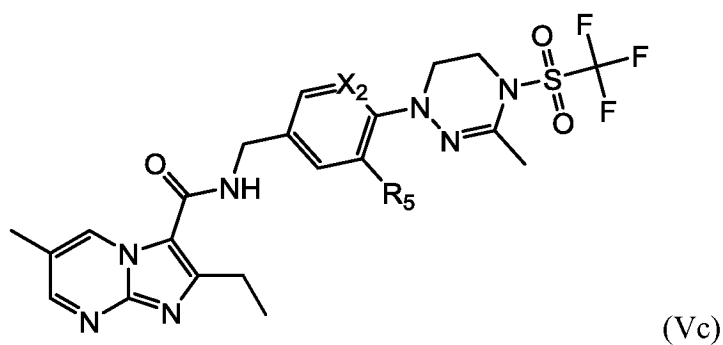
R_1 выбран из H и -CH₃;

15 R_4 выбран из -CF₃ и -CHF₂;

или их фармацевтически приемлемые соли.

В одном варианте осуществления изобретения предпочтительные соединения
включают соединения формулы (Vc)

20



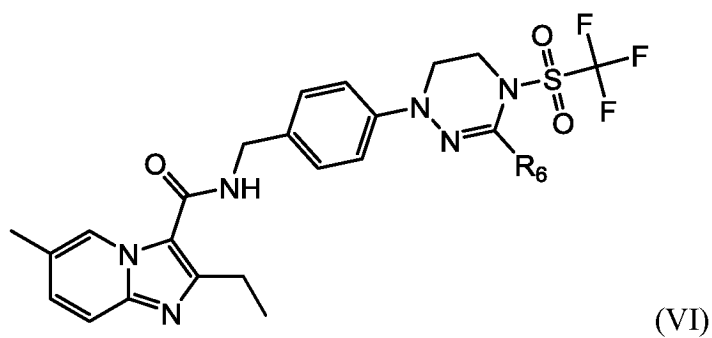
где

X_2 представляет собой =N- или =CH-;

5 R_5 выбран из H и F;

или их фармацевтически приемлемые соли.

В этом случае предложено соединение формулы (VI):

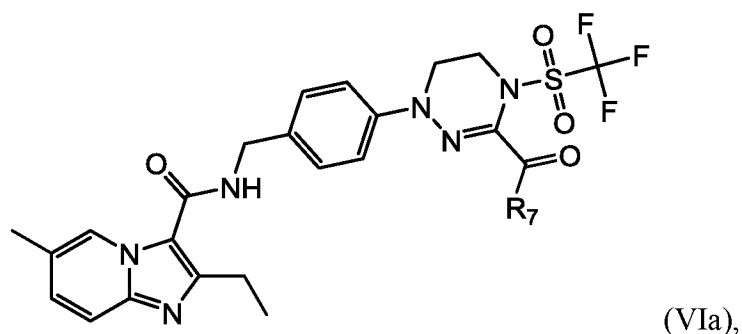


где

R_6 выбран из циклопропила, циклобутила, $-C(=O)-OCH_3$, $-C(=O)-NH_2$ и $-C(=O)-N(CH_3)_2$;

15 или их фармацевтически приемлемые соли.

В одном варианте осуществления изобретения предпочтительные соединения включают соединения формулы (VIa)



где

R_7 выбран из $-\text{OCH}_3$, $-\text{NH}_2$ и $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$;

5 или их фармацевтически приемлемые соли.

В другом варианте осуществления изобретения предпочтительные соединения включают соединения формулы (VIa), где

R_7 выбран из $-\text{NH}_2$ и $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

10 или их фармацевтически приемлемые соли.

ФАРМАКОЛОГИЯ

Неожиданно было обнаружено, что соединения согласно настоящему изобретению оказались пригодными для лечения бактериальной инфекции, включая

15 микобактериальную инфекцию, в частности заболеваний, вызываемых патогенными микобактериями, такими как *Mycobacterium tuberculosis* (включая латентную и лекарственно-устойчивую форму). Таким образом, настоящее изобретение также относится к соединениям согласно настоящему изобретению, определенным выше, для использования в качестве лекарственного средства, в частности, для использования в
20 качестве лекарственного средства для лечения бактериальной инфекции, включая микобактериальную инфекцию.

Такие соединения согласно настоящему изобретению могут действовать, мешая активности АТФ-синтазы *M. tuberculosis*, причем основным механизмом действия
25 является ингибирование активности цитохрома *bc_1*. Цитохром *bc_1* — важный компонент цепи переноса электронов, необходимый для синтеза АТФ.

Кроме того, настоящее изобретение относится к использованию соединения согласно настоящему изобретению, а также любой из фармацевтических композиций, описанных далее в настоящем документе, для изготовления лекарственного средства для лечения бактериальной инфекции, включая микобактериальную инфекцию.

5

Соответственно, в другом аспекте в изобретении предложен способ лечения пациента, страдающего от бактериальной инфекции или подверженного риску возникновения бактериальной инфекции, включая микобактериальную инфекцию, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения или

10 фармацевтической композиции в соответствии с изобретением.

Соединения согласно настоящему изобретению также проявляют активность против устойчивых штаммов бактерий.

15 Во всех случаях, когда в настоящем документе или в дальнейшем указывается, что соединения могут лечить бактериальную инфекцию, имеется в виду, что соединения могут лечить инфекцию, вызванную одним или несколькими штаммами бактерий.

Изобретение также относится к композиции, содержащей фармацевтически

20 приемлемый носитель и терапевтически эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению в качестве активного ингредиента. Соединения согласно настоящему изобретению могут быть включены в состав различных фармацевтических форм для введения. В качестве соответствующих композиций могут использоваться все композиции, обычно используемые для системного введения лекарственных средств.

25 Для получения фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению эффективное количество конкретного соединения, необязательно в дополнительной солевой форме, в качестве активного ингредиента объединяют в первоначальной смеси с фармацевтически приемлемым носителем, который может принимать широкий спектр форм в зависимости от формы препарата, требуемой для введения. Эти

30 фармацевтические композиции желательно представлены в виде единой дозированной формы, приемлемой, предпочтительно, для введения перорально или путем парентеральной инъекции. Например, при приготовлении композиции в виде пероральной лекарственной дозированной формы можно использовать любую из обычных фармацевтических сред, такую как, например, вода, гликоли, масла, спирты и

т. п. в случае пероральных жидких препаратов, таких как суспензии, сиропы, эликсиры, эмульсии и растворы; или твердые носители, такие как крахмалы, сахара, каолин, разбавители, смазочные средства, связующие вещества, средства для улучшения распадаемости и т. п. в случае порошков, пилюль, капсул и таблеток. Благодаря простоте введения таблетки и капсулы представляют собой пероральные дозированные стандартные формы, обладающие наибольшими преимуществами, и в этом случае в них, очевидно, используют твердые фармацевтические носители. Для парентеральных композиций носитель обычно содержит стерильную воду, по меньшей мере большую часть, хотя могут быть включены и другие ингредиенты, например, для улучшения растворимости. Например, можно получить инъекционные растворы, в которых носитель содержит солевой раствор, раствор глюкозы или смесь солевого раствора и раствора глюкозы. Кроме того, можно получать суспензии для инъекций, и в этом случае можно использовать соответствующие жидкие носители, суспендирующие агенты и т. п. Также включены препараты в твердой форме, которые предназначены для превращения непосредственно перед использованием в препараты в жидкой форме.

В зависимости от способа введения фармацевтическая композиция предпочтительно будет содержать от 0,05 до 99% масс., более предпочтительно от 0,1 до 70% масс., еще более предпочтительно от 0,1 до 50% масс., активного (-ых) ингредиента (-ов) и от 1 до 99,95% масс., более предпочтительно от 30 до 99,9% масс., еще более предпочтительно от 50 до 99,9% масс., фармацевтически приемлемого носителя, причем все процентные значения основаны на общей массе композиции.

Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать различные другие ингредиенты, известные в данной области, например смазочное средство, стабилизирующий агент, буферный агент, эмульгирующий агент, агент, регулирующий вязкость, поверхностно-активное вещество, консервант, ароматизатор или краситель.

Особенно предпочтительно получить вышеупомянутые фармацевтические композиции в единичной дозированной форме для простоты введения и однородности дозировки. Единичная лекарственная форма, используемая в данном документе, относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных доз, каждая единица содержит заранее определенное количество активного ингредиента, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта в сочетании с

требуемым фармацевтическим носителем. Примерами таких стандартных лекарственных форм являются таблетки (включая таблетки с насечками или таблетки с покрытием), капсулы, пилюли, пакетики с порошком, облатки, суппозитории, растворы или суспензии для инъекций и т.п., а также их отдельные множества.

- 5 Суточная дозировка соединения в соответствии с изобретением будет, безусловно, варьироваться в зависимости от используемого соединения, способа введения, требуемого лечения и указанного микобактериального заболевания. Однако в целом удовлетворительные результаты будут получены при введении соединения в соответствии с изобретением в суточной дозировке, не превышающей 1 грамм, 10 например в диапазоне от 10 до 50 мг/кг массы тела.

- 15 Учитывая тот факт, что соединения формулы (Ia) или формулы (Ib) активны в отношении бактериальных инфекций, настоящие соединения можно комбинировать с другими антибактериальными агентами для эффективной борьбы с бактериальными инфекциями.

- 20 Таким образом, настоящее изобретение также относится к комбинации (a) соединения согласно настоящему изобретению и (b) одного или более других антибактериальных агентов.

- Настоящее изобретение также относится к комбинации (a) соединения согласно настоящему изобретению и (b) одного или более других антибактериальных агентов для использования в качестве лекарственного средства.

- 25 Настоящее изобретение также относится к применению комбинации или фармацевтической композиции, определенной непосредственно выше, для лечения бактериальной инфекции.

- 30 Настоящее изобретение также включает фармацевтическую композицию, содержащую фармацевтически приемлемый носитель и, в качестве активного ингредиента, терапевтически эффективное количество (a) соединения согласно настоящему изобретению и (b) один или более других антибактериальных агентов.

Массовое соотношение (а) соединения согласно настоящему изобретению и (b) другого (-их) антибактериального (-их) агента (-ов) при введении в виде комбинации может быть определено специалистом в данной области. Как хорошо известно специалистам в данной области, указанное соотношение и точная дозировка и частота введения зависят от конкретного соединения в соответствии с изобретением и другого (-их) используемого (-ых) антибактериального (-ых) агента (-ов), конкретного подлежащего лечению состояния, степени тяжести подлежащего лечению состояния, возраста, веса, пола, режима питания, времени введения и общего физического состояния конкретного пациента, пути введения, а также от других лекарственных средств, которые субъект может принимать. Кроме того, очевидно, что эффективное суточное количество можно уменьшать или увеличивать в зависимости от реакции субъекта, получающего лечение, и/или от оценки врача, назначающего соединение согласно настоящему изобретению. Конкретное массовое соотношение для настоящего соединения согласно изобретению и другого антибактериального агента может находиться в диапазоне от 1/10 до 10/1, более конкретно от 1/5 до 5/1, еще более конкретно от 1/3 до 3/1.

Соединения согласно настоящему изобретению и один или более других антибактериальных агентов могут быть объединены в одном препарате или могут быть составлены в виде отдельных препаратов, чтобы их можно было вводить одновременно, отдельно или последовательно. Таким образом, настоящее изобретение также относится к препарату, содержащему (а) соединение согласно настоящему изобретению и (b) один или более других антибактериальных агентов в виде комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного использования при лечении бактериальной инфекции.

Другие антибактериальные агенты, которые можно комбинировать с соединениями согласно настоящему изобретению, представляют собой, например, антибактериальные агенты, известные в данной области. Например, соединения согласно настоящему изобретению можно комбинировать с антибактериальными агентами, которые, как известно, нарушают дыхательную цепочку *Mycobacterium tuberculosis*, включая, например, прямые ингибиторы АТФ-синтазы (например, бедаквилин, бедаквелин фумарат или любые другие соединения, которые могут быть раскрыты в предшествующем уровне техники, например соединения, раскрытые в

WO2004/011436), ингибиторы *ndh2* (например, клофазимин) и ингибиторы цитохрома *bd*. Дополнительными микобактериальными агентами, которые можно комбинировать с соединениями согласно настоящему изобретению, являются, например, рифампицин (= рифампин); изониазид; пиразинамид; амикацин; этионамид; этамбутол;

5 стрептомицин; пара-аминосалициловая кислота; циклосерин; капреомицин; канамицин; тиацетазон; РА-824; деламанид; хинолоны/фторхинолоны, такие как, например, моксифлоксацин, гатифлоксацин, офлоксацин, ципрофлоксацин, спарфлоксацин; макролиды, такие как, например, кларитромицин, амоксициллин с клаваулановой кислотой; рифамицин; рифабутин; рифапентин; а также другие, которые
10 разрабатываются в настоящее время (но еще не появились на рынке; см., например, <http://www.newtbdrugs.org/pipeline.php>).

Соединения согласно настоящему изобретению (включая формы и композиции/комбинации, содержащие соединения согласно настоящему изобретению)

15 могут обладать тем преимуществом, что они могут быть более эффективными, менее токсичными, иметь более длительное действие, быть более сильными, вызывать меньше побочных эффектов, легче всасываться, и/или иметь лучший фармакокинетический профиль (например, более высокую биодоступность при пероральном приеме и/или более низкий клиренс), и/или иметь другие полезные
20 фармакологические, физические или химические свойства по сравнению с соединениями, известными из предшествующего уровня техники, независимо от того, применяют ли их по указанным выше показаниям или иным образом. Например, преимущества соединений согласно настоящему изобретению могут быть связаны с: меньшей кардиотоксичностью; отсутствием образования реактивных метаболитов
25 (например, способных вызывать токсичность, например генотоксичность); отсутствием образования деградантов (например, нежелательных или способных вызывать нежелательные побочные эффекты); и/или более быстрой пероральной абсорбцией и улучшенной биодоступностью.

ОБЩИЙ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ

Соединения согласно настоящему изобретению по существу могут быть получены посредством последовательности стадий, каждая из которых может быть известна специалисту в данной области или описана в настоящем документе.

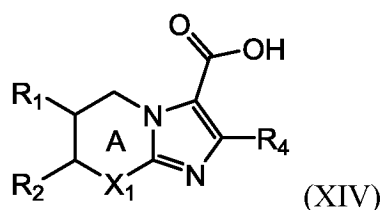
5

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Соединения формулы I могут быть получены в соответствии с методиками, используемыми в приводимых далее примерах (и эти способы известны специалистам в данной области), как, например, с использованием следующих методик.

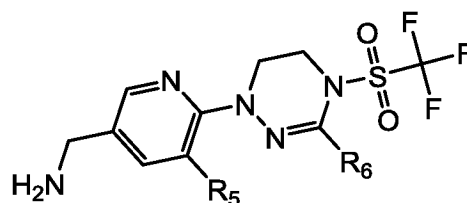
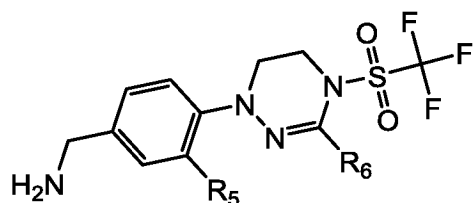
Соединения формулы (I) или (Ia) могут быть получены посредством:

10 (i) реакции соединения формулы (XIV),



где целые части определены выше, с соединением формулы (XV) или (XVa), соответственно.

15

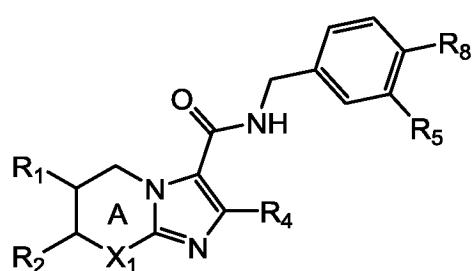


где целые части соответствуют вышеприведенным определениям, причем реакцию можно проводить в присутствии подходящего связующего реагента, например, выбранного из диизопропилэтиламина (DIPEA), 1-[бис(диметиламино)метил]-1Н-

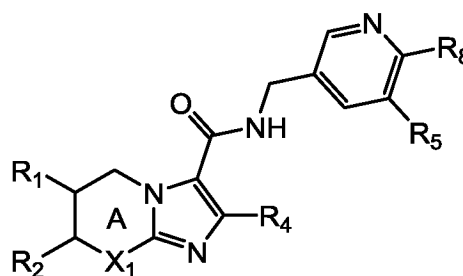
20

1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксид гексафторфосфата (НАТУ), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (EDCI), 1-гидроксibenзотриазола (HOBt), O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония тетрафторбората (TBTU) или их комбинации, в подходящих условиях, таких как описано в примерах ниже; например, в присутствии подходящего связующего реагента (например, 1,1'-карбонилдиимидазола, N,N'-дициклогексилкарбодиимида, 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (или его гидрохлорида) или N,N'-дисулцинимидилкарбоната), необязательно в присутствии подходящего основания (например, гидрида натрия, бикарбоната натрия, карбоната калия, пиридина, триэтиламина, диметиламинопиридина, диизопропиламина, гидроксида натрия, трет-бутоксид калия и/или диизопропиламида лития (или их вариантов) и соответствующего растворителя (например, тетрагидрофурана, пиридина, толуола, дихлорметана, хлороформа, ацетонитрила, диметилформамида, трифторметилбензола, диоксана или триэтиламина). В альтернативном варианте группа карбоновой кислоты соединения формулы (XIV) может быть сначала преобразована в стандартных условиях в соответствующий ацилхлорид (например, в присутствии POCl_3 , PCl_5 , SOCl_2 или оксалилхлорида), который затем вступает в реакцию с соединением формулы (XV), например, в условиях, аналогичных указанным выше;

(ii) связывания соединения формулы (XVII) или (XVIIa), соответственно,

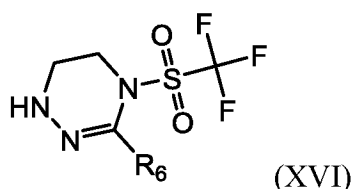


(XVII)



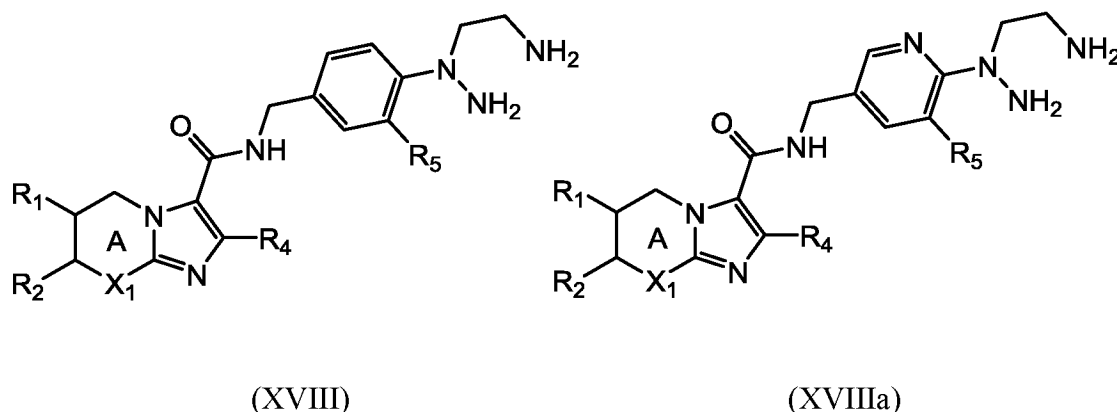
(XVIIa)

где целые части соответствуют вышеприведенным определениям, а R^8 представляет собой подходящую группу, например подходящую замещаемую группу, такую как хлор-, бром-, йод- или сульфонатную группу (например, тип группы, которая может быть развернута для связывания), с соединением формулы (XVI),



в стандартных условиях, например, необязательно в присутствии подходящего
металлического катализатора (или его соли или комплекса), такого как Pd(dba)₂,
Pd(OAc)₂, Cu, Cu(OAc)₂, CuI, NiCl₂ или подобного, с необязательной добавкой, такой
5 как Ph₃P, X-phos или подобной, в присутствии подходящего основания (например, t-
BuONa или подобного) в подходящем растворителе (например, в диоксане или
подобном) в условиях реакции, известных специалистам в данной области.

(iii) реакции соединения формулы (XVIII) или (XVIIIa), соответственно,



где целые числа имеют значения, определенные выше, реакция с соединением
15 формулы (XIX)



или тому подобное, где R₆ имеет такое значение, как определено выше, в условиях
реакции, таких как описанные в настоящем документе, например, в примерах, с
последующей реакцией с соединением формулы (XIXA)



где LG¹ представляет собой подходящую уходящую группу, например, хлор, бром, йод
или сульфонатную группу. Таким образом, в одном варианте осуществления
25 предложен способ получения соединения формулы (I), который включает реакцию

соответствующего соединения, в котором группа $-S(O)_2CF_3$ отсутствует (т. е. вместо нее присутствует водород), с соединением формулы (XIXA), как определено выше.

5 Специалистам в данной области техники будет понятно, что некоторые соединения формулы (I) (например, те, в которых R_6 представляет собой $-C(O)OC_{1-2}$ алкил) могут быть превращены в другие соединения формулы (I) (например, соединения, где R_6 представляет собой $-C(O)N(R^a)(R^b)$) путем реакции с $HN(R^a)(R^b)$.

10 Очевидно, что в вышеприведенной и следующих реакциях продукты реакции могут быть выделены из реакционной среды и при необходимости дополнительно очищены в соответствии с методиками, общеизвестными в данной области, такими как экстракция, кристаллизация и хроматография. Кроме того, очевидно, что продукты реакции, которые существуют в более чем одной энантиомерной форме, могут быть выделены из их смеси известными методиками, в частности препаративной хроматографией, такой
15 как препаративная ВЭЖХ, хиральная хроматография. Отдельные диастереоизомеры или отдельные энантиомеры также могут быть получены посредством сверхкритической флюидной хроматографии (СФХ).

Исходные материалы и промежуточные соединения представляют собой соединения,
20 которые либо имеются в продаже, либо могут быть получены в соответствии с обычными процедурами реакции, общеизвестными в данной области.

Примеры

25 1. Общая информация

Точки плавления

Точки плавления (Тпл) регистрировали с помощью дифференциального сканирующего калориметра DSC 1 Mettler Toledo. Точки плавления измеряли с градиентом
30 температуры $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ в мин от $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $350\text{ }^{\circ}\text{C}$. Значения представляют собой пиковые значения. Если не указано иное, то используется данный метод.

Альтернативный способ — с открытыми капиллярными трубками на приборе Mettler Toledo MP50, который может быть обозначен как «МТ». С помощью этого способа

точки плавления измеряют с температурным градиентом 10 °С/мин. Максимальная температура составляет 300 °С. Данные точки плавления считывают с цифрового дисплея и проверяют с помощью системы видеозаписи.

5 ¹H ЯМР

Спектры ¹H ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker Avance DRX 400 или Bruker Avance III 400 с внутренней блокировкой дейтерия, оснащенном обратной двухрезонансной зондирующей головкой (¹H, ¹³C, SEI) с градиентами z, работающей на частоте 400 МГц для протонов и 100 МГц для углерода, и на спектрометре Bruker Avance 500 МГц, оснащенном зондирующей головкой Bruker 5mm BBFO с градиентами z, работающей на частоте 500 МГц для протонов и 125 МГц для углерода, Спектры ЯМР регистрировали при температуре окружающей среды, если не указано иное.

Данные представлены следующим образом: химический сдвиг в частях на миллион (ppm) относительно TMS ($\delta = 0$ ppm) по шкале, интеграция, множественность (с = синглет, д = дублет, т = триплет, к = квартет, квин. = квинтет, секст. = секстет, м = мультиплет, уш. = уширенный или их комбинация), константа (-ы) связывания J в герцах (Гц).

20 ВЭЖХ-ЖХМС

Аналитические способы

ЖХМС

Массу некоторых соединений регистрировали с помощью ЖХМС (жидкостная хроматография и масс-спектрометрия). Используемые способы описаны ниже.

Общие процедуры способов А и В ЖХМС

Измерение посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) проводили с использованием насоса ЖХ, диодной матрицы (DAD) или ультрафиолетового детектора и колонки, как указано в соответствующих методах. При необходимости были включены дополнительные детекторы (см. таблицу методов ниже). Поток из колонки довели до масс-спектрометра (МС), который был сконструирован с источником ионного давления. Специалисту в данной области известны параметры настройки (например, диапазон сканирования, время ожидания...)

для получения ионов, позволяющих идентифицировать номинальную моноизотопную молекулярную массу (ММ) соединения. Сбор данных осуществляли с использованием соответствующего программного обеспечения.

Соединения описаны их экспериментальным временем удерживания (R_t) и ионами.

- 5 Если в таблице данных не указано иное, указанный молекулярный ион соответствует $[M+H]^+$ (протонированная молекула) и/или $[M-H]^-$ (депротонированная молекула). В случае, если соединение не было непосредственно ионизируемым, указывается тип аддукта (например, $[M+NH_4]^+$, $[M+HCOO]^-$ и т.д. ...). Для молекул с несколькими изотопами (Br, Cl..) указанное значение представляет собой значение, полученное для
- 10 самой низкой изотопной массы. Все результаты были получены с экспериментальными неопределенностями, которые обычно связаны с используемым методом.

Здесь и далее в настоящем документе «SQD» означает «одиночный квадрупольный детектор» (*англ.* Single Quadrupole Detector), «к. т.» — комнатная температура,

- «БЕН» — мостиковый гибрид этилсилоксана/диоксида кремния (*англ.* bridged ethylsiloxane/silica hybrid), «HSS» — диоксид кремния повышенной прочности (*англ.* High Strength Silica), «DAD» — диодно-матричный детектор (*англ.* Diode Array Detector), «MSD» — масс-селективный детектор (*англ.* Mass Selective Detector).
- 15

Таблица. Коды способа ЖХМС (поток, экспрессируемый в мл/мин; температура колонки (Т) в °С; время прогона в минутах)

Код метода	Прибор	Колонка	Подвижная фаза	градиент	Скорость потока	Время прогона
					Колонка Т	
А	Waters: Acquity UPLC [®] - DAD и Quattro Micro [™]	Waters: BEH C18 (1,7 мкм, 2,1 x 100 мм)	А: 95% CH ₃ COONH ₄ 7 мМ + 5% CH ₃ CN В: CH ₃ CN	От 84,2% А в течение 0,49 мин до 10,5% А в течение 2,18 мин, выдержка в течение 1,94 мин, назад до 84,2% А в течение 0,73 мин, выдержка в течение 0,73 мин.	0,343	6,2
					40	
В	Waters: Acquity [®] H-Class - DAD и SQD2 [™]	Waters: BEH C18 (1,7 мкм, 2,1 x 100 мм)	А: 95% CH ₃ COONH ₄ 7 мМ + 5% CH ₃ CN В: CH ₃ CN	От 84,2% А до 10,5% А в течение 2,18 мин, выдержка в течение 1,96 мин, назад до 84,2% А в течение 0,73 мин, выдержка в течение 0,73 мин	0,343	6,1
					40	
С	Waters: Acquity	Waters: BEH	А: 95% CH ₃ COONH ₄	От 85% А до 10% А в течение	0,35	6,1

	UPLC® H-Class - DAD и QDa	C18 (1,7 мкм, 2,1 x 100 мм)	7 мМ + 5% CH ₃ CN, В: CH ₃ CN	2,1 мин, выдержка в течение 2 мин, до 85% А в течение 0,8 мин, выдержка в течение 0,7 мин	40	
D	Agilent 1100 ВЭЖХ, DAD, ЖХ/МС G1956A	Набивка YMC ODS-AQ C18 (50 x 4,6 мм, 3 мкм)	А: 0,1% HCOOH в H ₂ O В: CH ₃ CN	От 95% А до 5% А в течение 4,8 мин, выдержка в течение 1,0 мин, до 95% А в течение 0,2 мин.	2,6	6,2
					35	
E	Waters: Acquity UPLC® H-Class - DAD и QDa	Waters BEH C18 (1,7 мкм 2,1 x 50 мм)	А: 95% CH ₃ COONH ₄ 7 мМ + 5% CH ₃ CN, В: CH ₃ CN	От 95% А до 5% А в течение 1 мин, выдержка в течение 1,6 мин, до 95% А в течение 0,2 мин, выдержка в течение 0,5 мин	0,5	3,3
					40	

Если соединение представляет собой смесь изомеров, дающих разные пики в способе ЖХМС, в таблице ЖХМС указывается только время удерживания (ВУ) основного компонента.

2. Сокращения (и формулы)

AcOH Уксусная кислота

AcCl Ацетилхлорид

BINAP	2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил
BrettPhos	2-(дициклогексилфосфино)3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил
BrettPhos Pd G3	[(2-ди-циклогексилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) метансульфонат метансульфонат
CBr ₄	Тетрабромметан
CbzCl	Бензилхлорформиат
CH ₃ CN/ACN	Ацетонитрил
Cs ₂ CO ₃	Карбонат цезия
КСК	Камфор-10-сульфоновая кислота
DCE	Дихлорэтан
DCM или CH ₂ Cl ₂	Дихлорметан
DIPEA	<i>N,N</i> -диизопропилэтиламин
DMAP	4-(Диметиламино)пиридин
DME	1,2-Диметоксиэтан
DMF	Диметилформамид
DMF-DMA	<i>N,N</i> -диметилформамид диметилацеталь
DMSO	Метилсульфоксид
EDCI•HCl	<i>N</i> -(3-диметиламинопропил)- <i>N'</i> -этилкарбодиимида гидрохлорид
Et ₂ O	Диэтиловый эфир
Et ₃ N или ТЭА	Триэтиламин
EtOAc	этилацетат
EtOH	Этанол
ч	Часы
H ₂	Газообразный дигидроген

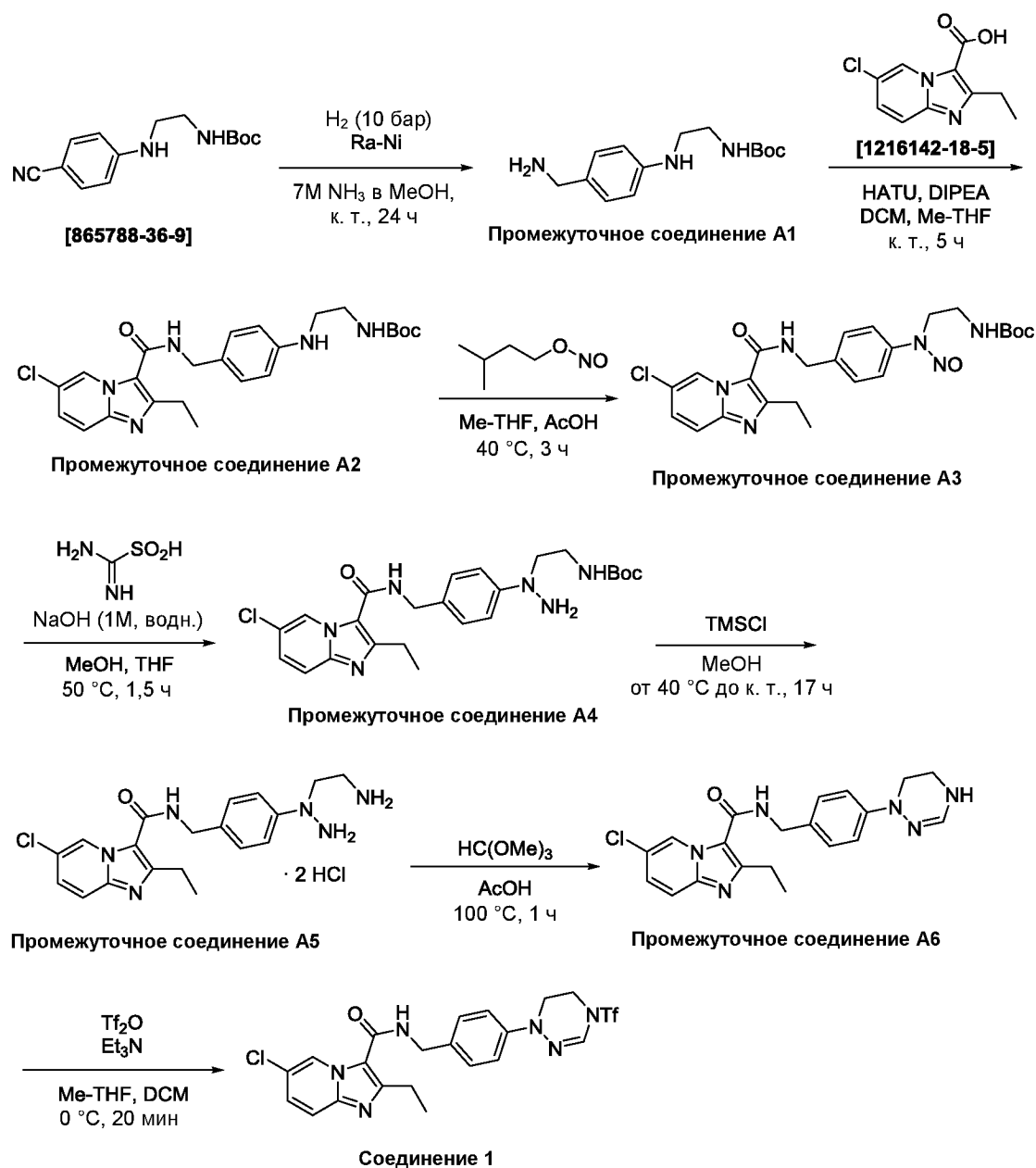
HATU	Гексафторфосфат азабензотриазол тетраметил уроний
HCl	Соляная кислота
HFIP	Гексафторизопропанол
HOBT•H ₂ O	1-Гидроксибензотриазол гидрат
<i>i</i> -PrOH	Изопропиловый спирт
K ₂ CO ₃	Карбонат калия
KHSO ₄	Бисульфат калия
LiOH	Гидроксид лития
LiHMDS	Бис(триметилсилил)амид лития
MeOH	Метанол
MeTHF/2-MeTHF	Метилтетрагидрофуран
MgSO ₄	Сульфат магния
мин	Минута
N ₂	Азот
NaCl	Хлорид натрия
NaHCO ₃	Бикарбонат натрия
NaOH	Гидроксид натрия
NBS	1-бромпирролидин-2,5-дион
NH ₃	Аммиак
NH ₄ Cl.	Хлорид аммония
NH ₄ HCO ₃	Бикарбонат аммония
ЯМР	Ядерный магнитный резонанс
Pd/C	Палладий на углеродном носителе
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	Дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II)
Pd(OAc) ₂	ацетат палладия (II)
Pd ₂ dba ₃	Трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0)

$\text{Pd(PPh}_3)_4$	Палладий-тетракис (трифенилфосфин)
PIDA	(Диацетоксийод)бензол
POCl_3	Оксихлорид фосфора
Ra-Ni / Ni Raney	Никель Ренея (Raney®-Nickel)
К. Т./к. т.	Комнатная температура
RuPhos	2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил
RuPhos Pd G3	(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)] палладия(II) метансульфонат
<i>t</i> -AmylOH	трет-амиловый спирт
SiOH	Силикагель
TBTU	О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония тетрафторборат
Tf_2O	Трифторметансульфоновый ангидрид
TFA	Трифторуксусная кислота
ТГФ	Тетрагидрофуран
TMSCl	Триметилсилилхлорид
TsOH или PTSA	п-Толуолсульфоновая кислота
XantPhos	4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен

СТАНДАРТНЫЕ ПРИМЕРЫ

3. Процедуры

5 Синтез соединения 1



Получение промежуточного соединения A1

В автоклаве объемом 1 л смесь *N*-Бос-[2-[(4-цианофенил)амино]этил] [865788-36-9] (50,0 г, 191 ммоль) и никеля Ренея (2,25 г, 38,2 ммоль) в 7М растворе NH₃ в MeOH (600 мл) гидрировали при комнатной температуре при 10 бар H₂ в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite® и промывали смесью DCM и

MeOH (9/1). Фильтрат выпаривали *in vacuo* с получением 50,2 г промежуточного соединения **A1** в виде зеленого масла (99%).

Получение промежуточного соединения A2

- 5 В колбу объемом 2 л помещали 6-хлор-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновую кислоту [1216142-18-5] (15,0 г, 66,8 ммоль), промежуточное соединение **A1** (18,6 г, 70,1 ммоль) и DIPEA (17,3 мл, 100 ммоль) в DCM (600 мл) и Me-THF (100 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре, затем порциями добавляли NATU (27,9 г, 73,4 ммоль) в течение 5 минут и реакционную
- 10 смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Смесь разводили DCM (1 л) и водой (800 мл). Органический слой отделяли и промывали водой (400 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток солюбилизировали в минимальном количестве теплого EtOAc. Раствор охлаждали до комнатной температуры и затем до 0 °C. Суспензию собирали фильтрованием и твердое вещество
- 15 промывали холодным EtOAc, затем Et₂O перед сушкой в вакууме с получением 21,7 г промежуточного соединения **A2** в виде почти белого твердого вещества (69%).

Получение промежуточного соединения A3

- Промежуточное соединение **A2** (5,00 г, 10,6 ммоль) солюбилизировали при 40 °C в Me-THF (80 мл) и уксусной кислоте (6,1 мл, 106 ммоль). Изопентил нитрит (7,12 мл, 53,0 ммоль) добавляли по каплям и реакционную смесь, перемешивали при 40 °C в течение 3 ч. Раствор разводили EtOAc и водой, промывали NaHCO₃ (насыщ., водн.) (дважды) и солевым раствором, сушили над MgSO₄ и выпаривали *in vacuo*. Остаток растирали в Et₂O. Продукт собирали путем фильтрации, промывали с помощью Et₂O и
- 25 сушили под вакуумом с получением 4,26 г промежуточного соединения **A3** в виде бежевого твердого вещества (80%).

Получение промежуточного соединения A4

- Раствор промежуточного соединения **A3** (5,00 г, 9,98 ммоль) в THF (100 мл) и MeOH (65 мл) обрабатывали NaOH (1 М, водн., 100 мл). Добавляли формамидинсульфиновую кислоту (5,40 г, 49,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 50 °C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разводили DCM и добавляли K₂CO₃ (10%, водн.). Слои разделяли. Водную фазу экстрагировали DCM и MeOH (95/5). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали *in vacuo* с
- 30

получением 4,67 г промежуточного соединения **A4** в виде белого твердого вещества (колич.).

Получение промежуточного соединения A5

- 5 К раствору промежуточного соединения **A4** (4,67 г, 9,59 ммоль) в MeOH (96 мл) добавляли по каплям TMSCl (9,73 мл, 76,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40 °C в течение 1,5 ч и при комнатной температуре в течение еще 17 ч. Смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток растирали в Et₂O. Твердое вещество собирали фильтрацией, промывали с помощью Et₂O и сушили в вакууме с получением 4,76 г
- 10 промежуточного соединения **A5** в виде бледно-желтого твердого вещества (колич.).

Получение промежуточного соединения A6

- Смесь промежуточного соединения **A5** (4,76 г, 10,4 ммоль) и триметилортоформат (3,40 мл, 31,1 ммоль) в уксусной кислоте (52 мл) перемешивали в течение 1 ч при
- 15 100 °C. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в DCM и добавляли K₂CO₃ (10%, водн.). Водный слой экстрагировали с использованием DCM и MeOH (95/5) дважды. Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали *in vacuo* с получением 3,44 г промежуточного соединения **A6** в виде бежевого твердого вещества (83%).

20

Получение соединения 1

- Раствор промежуточного соединения **A6** (80 мг, 0,202 ммоль) в DCM (6 мл) и Me-THF (3 мл) обрабатывали Et₃N (70 мкл, 0,50 ммоль). Смесь охлаждали до 0 °C и добавляли по каплям раствор Tf₂O (1 М в DCM, 302 мкл, 0,302 ммоль). Реакционную смесь
- 25 перемешивали при 0 °C в течение 20 мин. Добавляли MeOH (0,3 мл), а затем K₂CO₃ (10%, водн., 5 мл) и DCM. Слои разделяли. Органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме. Неочищенную смесь очищали препаративной ЖХ (SiOH неправильной формы 15–40 мкм, 12 г, сухая загрузка (Celite®), подвижная фаза: гептан/EtOAc, градиент от 70 : 30 до 0 : 100). Остаток (62 мг) растворяли в теплом
- 30 EtOAc (3 мл) и оставляли остывать до комнатной температуры. Супернатант удаляли. Твердое вещество растирали в Et₂O. Продукт собирали фильтрованием и сушили в вакууме с получением 42 мг соединения **1** в виде белого твердого вещества (36%).

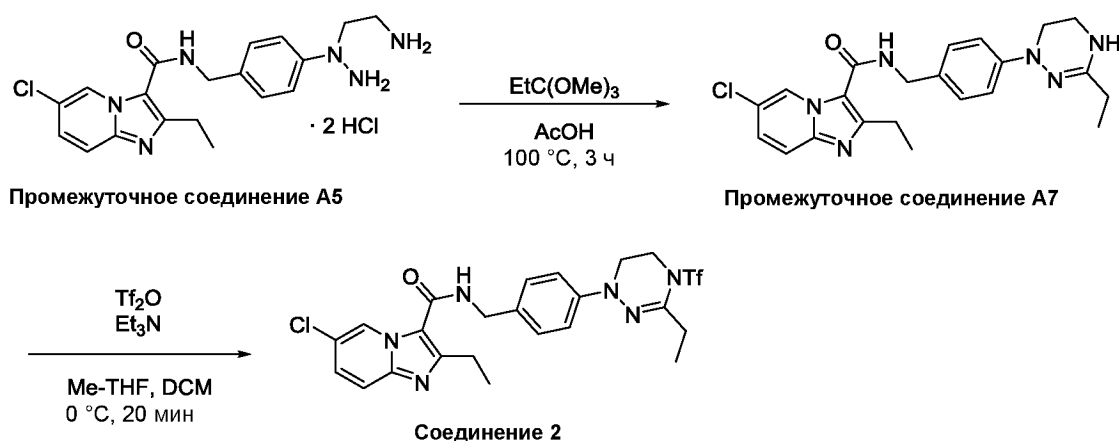
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 9,07 (с, 1 H), 8,47 (уш с, 1 H), 7,67 (д, J = 8,1 Гц, 1 H), 7,46 (уш д, J = 9,1 Гц, 1 H), 7,30 (уш д, J = 8,1 Гц, 2 H), 7,20 (уш д, J = 7,6 Гц, 2 H),

4,49 (уш д, $J = 5,1$ Гц, 2 H), 4,41 (с, 2 H), 4,18 (с, 2 H), 3,39-3,31 (м, 1 H), 2,98 (к, $J = 7,4$ Гц, 2 H), 2,63–2,58 (м, 2 H), 2,34-2,29 (м, 2 H), 1,26 (уш т, $J = 7,3$ Гц, 3 H)

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 9,12 (с, 1 H) 8,71 (м, 1 H) 7,79 (д, $J=9,4$ Гц, 1 H) 7,68 (д, $J=8,8$ Гц, 1 H) 7,26–7,37 (м, 3 H) 7,19 (д, $J=8,7$ Гц, 2 H) 4,48 (д, $J=5,9$ Гц, 2 H)

5 4,08 (т, $J=4,5$ Гц, 2 H) 3,83 (т, $J=4,8$ Гц, 2 H) 3,01 (к, $J=7,6$ Гц, 2 H) 1,27 (т, $J=7,5$ Гц, 3 H)

Синтез соединения 2



10

Получение промежуточного соединения A7

Смесь промежуточного соединения A5 (300 мг, 0,652 ммоль) и триметилортопропионат (0,102 мл, 0,718 ммоль) в уксусной кислоте (6 мл) перемешивали в течение 1 ч при 100 °С. Добавляли дополнительное количество триметилортопропионата (0,102 мл, 0,718 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение еще 2 ч. Реакционную смесь разводили DCM и NaOH (3М, водн.). Слои разделяли и органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали *in vacuo* получением 138 мг промежуточного соединения A7 в виде пены (50%).

15

Получение соединения 2

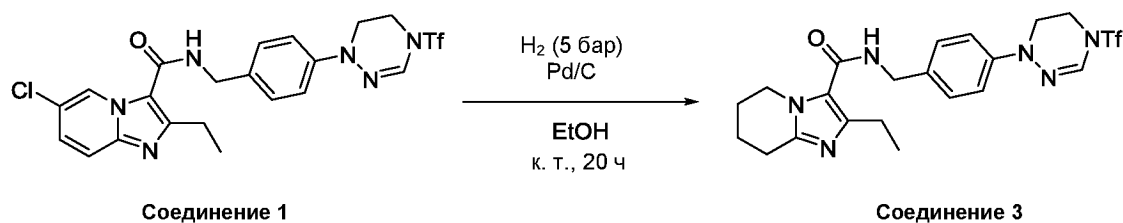
Раствор соединения A7 (138 мг, 0,325 ммоль) в DCM (4 мл) обрабатывали Et₃N (113 мкл, 0,812 ммоль). Смесь охлаждали до 0 °С и добавляли по каплям раствор Tf₂O в DCM (1 М в DCM, 357 мкл, 0,357 ммоль). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 20 мин. Реакцию гасили MeOH (0,2 мл) и пиридином (0,1 мл). Добавляли Celite® и смесь выпаривали *in vacuo*. Остаток очищали препаративной ЖХ (SiOH неправильной формы 15–40 мкм, 24 г, сухая загрузка (Celite®), подвижная фаза: гептан/EtOAc, градиент от

25

70: 30 до 0: 100). Вторую очистку проводили с помощью обращенно-фазной хроматографии (неподвижная фаза: YMC-actus Tria при комнатной температуре, C18 10 мкм 30 x 150 мм, подвижная фаза: NH_4HCO_3 (0,2% в воде)/MeCN, градиент от 40 : 60 до 10 : 90) с получением 60 мг соединения **2** в виде белого твердого вещества (33%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 9,07 (д, $J=1,6$ Гц, 1 H) 8,43 (т, $J=5,9$ Гц, 1 H) 7,66 (д, $J=9,5$ Гц, 1 H) 7,45 (дд, $J=9,5, 2,1$ Гц, 1 H) 7,32 (д, $J=8,7$ Гц, 2 H) 7,18 (д, $J=8,8$ Гц, 2 H) 4,46 (д, $J=5,9$ Гц, 2 H) 3,91–4,02 (м, 2 H) 3,79–3,90 (м, 2 H) 2,98 (к, $J=7,5$ Гц, 2 H) 2,61 (к, $J=7,3$ Гц, 2 H) 1,26 (т, $J=7,5$ Гц, 3 H) 1,18 (т, $J=7,3$ Гц, 3 H).

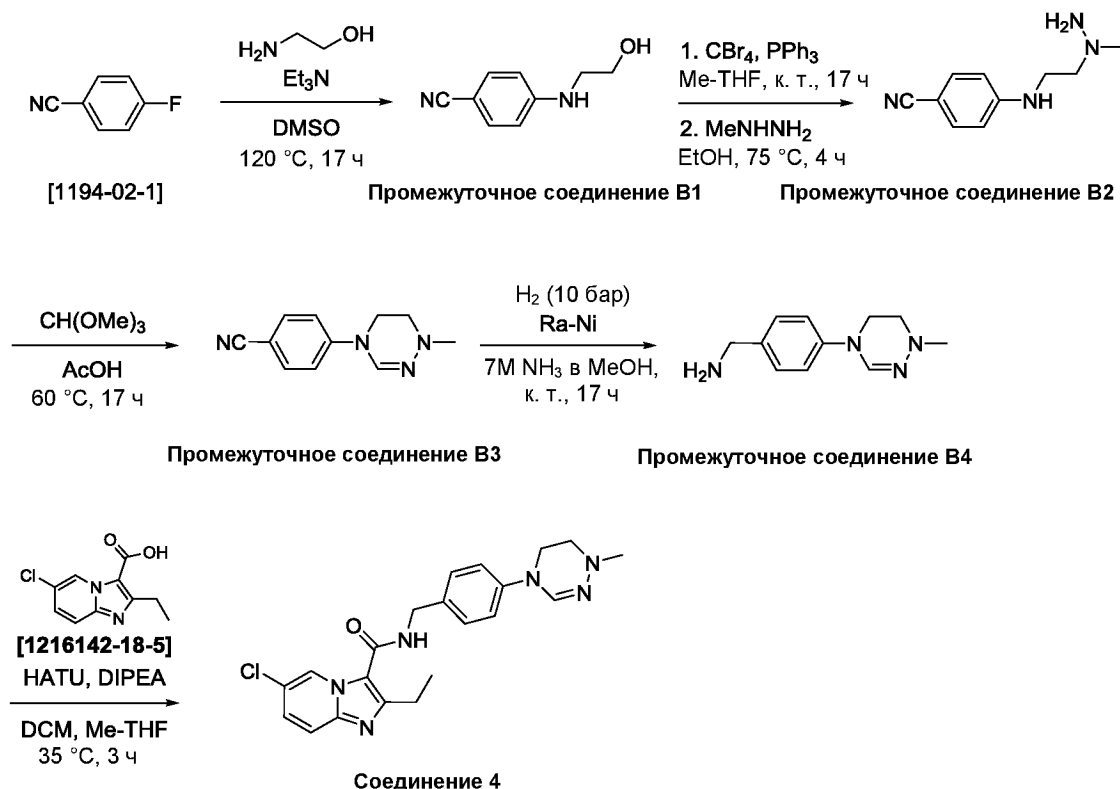
10 Синтез соединения 3



В реакторе высокого давления смесь соединения **1** (250 мг, 0,473 ммоль) и Pd/C (54 мг, 50,5 мкмоль) в EtOH (15 мл) перемешивали при комнатной температуре под давлением 5 бар H_2 в течение 20 ч. Смесь фильтровали через слой Celite®. Отфильтрованный осадок промывали EtOH и DCM, фильтрат выпаривали *in vacuo*. Остаток объединяли с другой партией с получением 250 мг неочищенной смеси. Остаток очищали посредством обращенно-фазной хроматографии (неподвижная фаза: YMC-actus Tria при комнатной температуре, C18 10 мкм 30 x 150 мм, подвижная фаза: NH_4HCO_3 (0,2% в воде)/MeCN, градиент от 55 : 45 до 30 : 70). Остаток растирали в Et_2O и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 165 мг соединения **3** в виде белого твердого вещества (58%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 8,16 (т, $J=6,1$ Гц, 1 H) 7,28 (с, 1H) 7,26 (д, $J=8,6$ Гц, 2 H) 7,16 (д, $J=8,6$ Гц, 2 H) 4,35 (д, $J=6,1$ Гц, 2 H) 4,07 (т, $J=4,6$ Гц, 2 H) 3,97 (т, $J=5,7$ Гц, 2 H) 3,77–3,87 (м, 2 H) 2,68–2,75 (т, $J=6,4$ Гц, 2 H) 2,60 (к, $J=7,5$ Гц, 2 H) 1,73–1,90 (м, 4 H) 1,09 (т, $J=7,5$ Гц, 3 H).

Синтез соединения 4



5 Получение промежуточного соединения B1

В колбу (оснащенную холодильником Findenser) загружали 4-фторбензонитрил [1194-02-1] (1,00 г, 8,26 ммоль), DMSO (5,9 мл) и этаноламин (0,757 г, 12,4 ммоль).

Добавляли Et₃N (1,72 мл, 12,4 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 120 °C в течение 17 ч. Смесь выливали в солевой раствор. Слои разделяли и водную фазу

- 10 экстрагировали с использованием EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (3 раза), сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали *in vacuo* с получением промежуточного соединения **B1** в виде бледно-желтого масла (колич.).

15 Получение промежуточного соединения B2

Раствор промежуточного соединения **B1** (2,00 г, 12,3 ммоль) и трифенилфосфин (4,21 г, 16,0 ммоль) в Me-THF (100 мл) обрабатывали CBr₄ (5,32 г, 16,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 17 ч. Реакционную смесь выпаривали *in vacuo*.

- 20 Остаток солюбилизировали в EtOH (40 мл) и обрабатывали метилгидразином (5,19 мл, 98,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 75 °C в течение 4 ч и

концентрировали в вакууме. Остаток разводили DCM и добавляли HCl (3M, водн.). Слои разделяли и органическую фазу промывали водой. Объединенные водные экстракты подщелачивали добавлением K₂CO₃. Водную фазу экстрагировали с помощью DCM (дважды). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄,
5 фильтровали и выпаривали *in vacuo* с получением 2,54 г соединения **B2** в виде оранжевого масла (колич.).

Получение промежуточного соединения B3

Раствор промежуточного соединения **B2** (2,15 г, 11,3 ммоль) и триметилортоформиат (3,71 мл, 33,9 ммоль) в уксусной кислоте (60 мл) перемешивали при 60 °C в течение 17 ч. Желтый раствор охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду (150 мл) и EtOAc (150 мл). K₂CO₃ добавляли порциями до подщелачивания водного слоя. Органический слой отделяли, промывали водой и солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали *in vacuo* с получением 1,50 г промежуточного
15 соединения **B3** в виде оранжевого твердого вещества (66%).

Получение промежуточного соединения B4

В автоклаве смесь промежуточного соединения **B3** (1,5 г, 7,49 ммоль) и никеля Ренея (440 мг, 7,49 ммоль) в 7 M растворе NH₃ в MeOH (64 мл) гидрировали при комнатной
20 температуре при 5 бар H₂ в течение 17 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite® и промывали смесью DCM и MeOH (9/1). Фильтрат выпаривали *in vacuo* с получением 1,53 г промежуточного соединения **B4** в виде серого твердого вещества (колич.).

Получение соединения 4

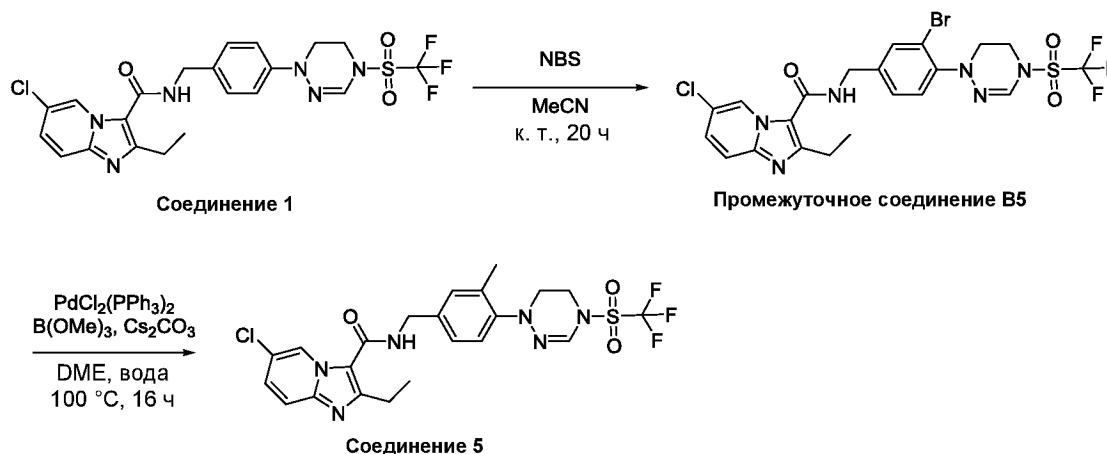
6-хлор-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновую кислоту [1216142-18-5] (600 мг, 2,67 ммоль) солубилизировали в Me-THF (30 мл) и добавляли DCM (15 мл) и DIPEA (0,736 мл, 4,27 ммоль). После полной солубилизации добавляли промежуточное
соединение **B4** (627 мг, 3,07 ммоль), а затем NATU (1,17 г, 3,07 ммоль). Реакционную
30 смесь перемешивали в течение 3 ч при 35 °C. Добавляли EtOAc и воду. Органический слой отделяли и промывали водой, затем солевым раствором. Комбинированные органические экстракты сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток солубилизировали в минимальном количестве теплого EtOAc. Раствор охлаждали до комнатной температуры и фильтровали суспензию. Твердое вещество

промывали EtOAc, затем EtOH и Et₂O. Твердое вещество собирали фильтрованием и сушили в вакууме с получением 210 мг почти белого твердого вещества. Твердое вещество объединяли с фильтратом и выпаривали *in vacuo*. Остаток очищали

5 DCM/(DCM/MeOH/NH₃ водн., 18/20/2), градиент от 90 : 10 до 60 : 40). Остаток кристаллизовали из EtOAc, промывали с помощью Et₂O и сушили в вакууме с выходом 317 мг соединения **4**.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 9,07 (д, *J*=1,47 Гц, 1 H) 8,45 (т, *J*=5,81 Гц, 1 H) 7,67 (д, *J*=9,66 Гц, 1 H) 7,46 (дд, *J*=9,41, 2,08 Гц, 1 H) 7,30–7,36 (м, 3 H) 7,11 (д, *J*=8,56 Гц, 2 H) 4,47 (д, *J*=5,87 Гц, 2 H) 3,70 (т, *J*=5,01 Гц, 2 H) 3,17 (д, *J*=5,14 Гц, 1 H) 2,88–3,01 (м, 4 H) 2,54–2,65 (м, 4 H) 1,26 (т, *J*=7,52 Гц, 3 H).

Синтез соединения 5



Получение промежуточного соединения B5

NBS (204 мг, 1,15 ммоль, 0,05 экв.) добавляли к раствору Соединения **1** (600 мг, 1,13 ммоль) в MeCN (9,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Смесь разводили EtOAc и водой. Слои разделяли.

20 Органическую фазу промывали NaHCO₃ (насыщ., водн.), сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 700 мг промежуточного соединения **B5** в виде коричневого остатка.

Получение соединения 5

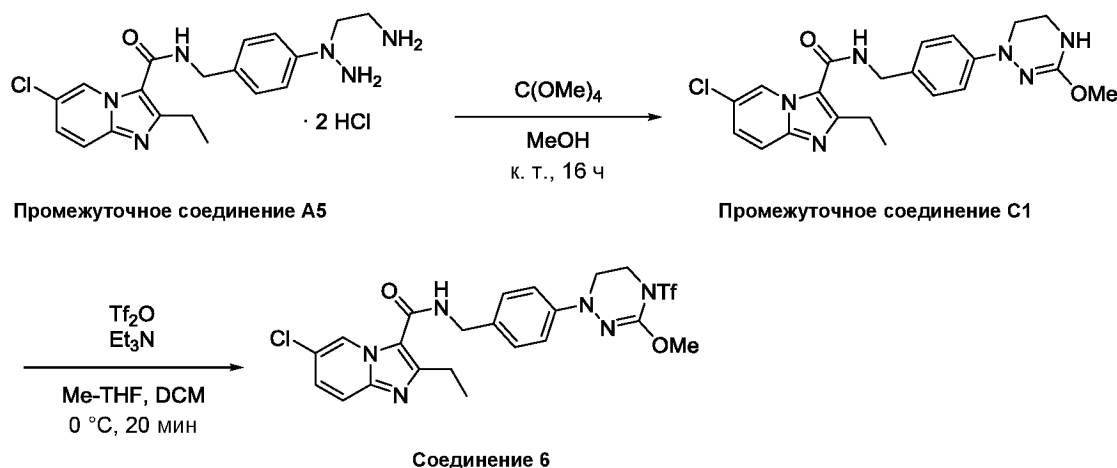
25 Смесь промежуточного соединения **B5** (250 мг, 0,234 ммоль), триметилбороксин (131 мкл, 0,938 ммоль) и Cs₂CO₃ (229 мг, 0,703 ммоль) в DME (3,6 мл) и воде (3,6 мл)

продували N₂. PdCl₂(PPh₃)₂ добавляли (32,9 мг, 0,0469 ммоль) и смесь снова продували N₂. Смесь перемешивали при 100 °С в течение 16 ч. Добавляли воду и EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с использованием EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄,

5 фильтровали и выпаривали досуха в вакууме. Остаток очищали препаративной ЖХ (SiOH неправильной формы 15–40 мкм, 24 г, сухая загрузка (Celite®), подвижная фаза: DCM/MeOH, градиент от 99:1 до 95:5). Вторую очистку проводили с помощью обращенно-фазной хроматографии (неподвижная фаза: YMC-actus Tria при комнатной температуре, C18 10 мкм 30*150 мм, подвижная фаза NH₄HCO₃ (0,2% в воде/MeCN, 10 градиент от 55 : 45 до 35 : 65) с получением 14 мг белого остатка, который растворяли в MeCN, расширяли водой и лиофилизировали с получением 12 мг соединения 5 в виде белого порошка (7%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 9,07 (д, *J*=1,34 Гц, 1 H) 8,48 (т, *J*=5,99 Гц, 1 H) 7,67 (д, *J*=9,41 Гц, 1 H) 7,46 (дд, *J*=9,54, 2,08 Гц, 1 H) 7,29 (с, 1 H) 7,22 (с, 1 H) 7,21 (д, 15 *J*=7,74 Гц, 2 H) 7,12–7,17 (м, 1 H) 4,49 (д, *J*=6,11 Гц, 2 H) 4,10 (уш д, *J*=4,28 Гц, 2 H) 3,38–3,54 (м, 4 H) 3,00 (к, *J*=7,42 Гц, 2 H) 2,67–2,69 (м, 1 H) 2,52–2,56 (м, 5 H) 2,33–2,45 (м, 2 H) 2,25 (с, 3 H) 1,19–1,33 (м, 3 H).

Синтез соединения 6



Получение промежуточного соединения C1

В герметичной пробирке смесь промежуточного соединения A5 (300 мг, 0,652 ммоль) и молекулярные сита 3 Å в MeOH (4,3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Добавляли тетраметилортокарбонат (347 мкл, 2,61 ммоль) и 25 реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч.

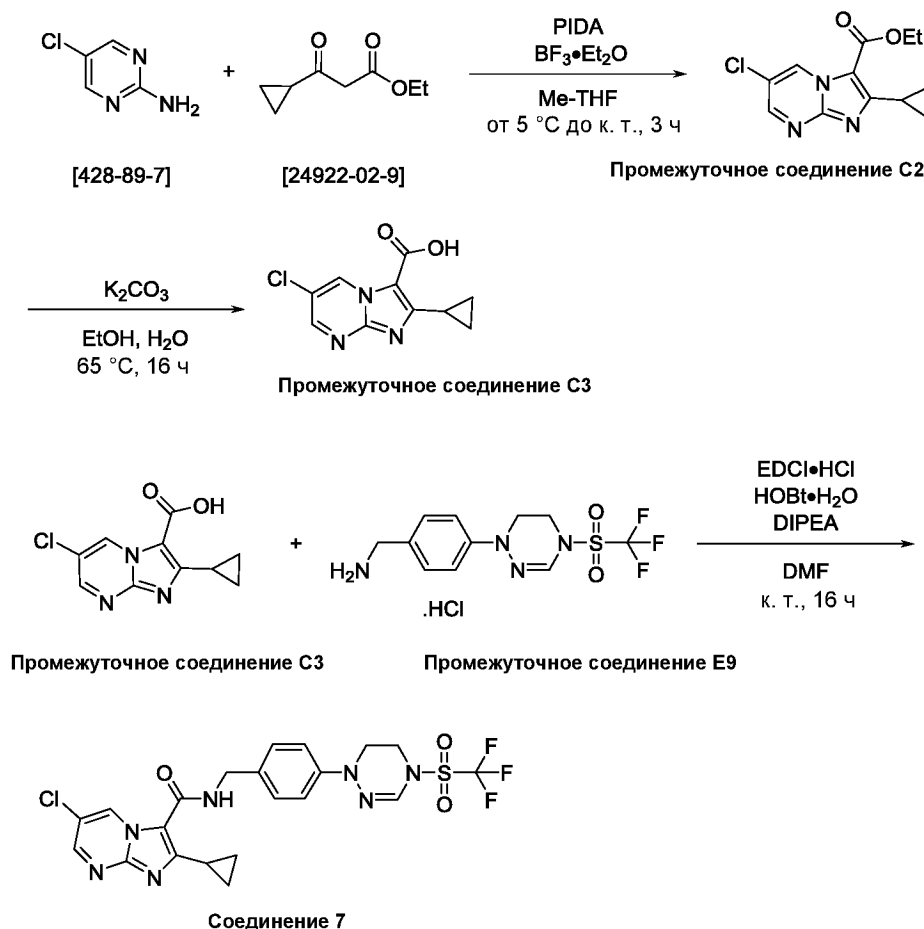
Добавляли воду и DCM. Слои разделяли и органическую фазу сушили над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали *in vacuo* досуха. Остаток очищали препаративной ЖХ (SiOH неправильной формы 15–40 мкм, 24 г, сухая загрузка (Celite®), подвижная фаза: гептан/EtOAc, градиент от 60 : 40 до 0 : 100) с получением 77 мг промежуточного соединения **C1** в виде белого твердого вещества (24%).

Получение соединения 6

К раствору промежуточного соединения **C1** (48 мг, 0,112 ммоль) в безводном DCM (1,3 мл) при комнатной температуре добавляли Et_3N (23,4 мкл, 0,169 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Смесь охлаждали при 0 °C и раствор Tf_2O по каплям добавляли в DCM (1 М в DCM, 112 мкл, 0,112 ммоль). Смесь перемешивали до комнатной температуры в течение 1 ч. Добавляли раствор Tf_2O в DCM (1 М в DCM, 112 мкл, 0,112 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 1 ч. Добавляли NaHCO_3 (насыщ., водн.) и DCM. Слои разделяли и органическую фазу промывали NaHCO_3 (дважды) и солевым раствором. Комбинированные органические экстракты сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ЖХ (SiOH неправильной формы 15–40 мкм, 24 г, сухая загрузка (Celite®), подвижная фаза: гептан/EtOAc, градиент от 50 : 50 до 0 : 100). Вторую очистку проводили с помощью обращенно-фазной хроматографии (неподвижная фаза: YMC-actus Tria при комнатной температуре, C18 10 мкм 30 x 150 мм, подвижная фаза: NH_4HCO_3 (0,2% в воде)/MeCN, градиент от 45 : 55 до 25 : 75) с получением 33 мг соединения **6** в виде белого твердого вещества (37%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 9,07 (д, $J=1,58$ Гц, 1 H) 8,39 (т, $J=5,83$ Гц, 1 H) 7,66 (д, $J=9,46$ Гц, 1 H) 7,44 (дд, $J=9,46, 2,21$ Гц, 1 H) 7,29 (д, $J=8,51$ Гц, 2 H) 7,15 (д, $J=8,83$ Гц, 2 H) 4,46 (д, $J=5,99$ Гц, 2 H) 4,06–4,14 (м, 2 H) 3,85 (с, 3 H) 3,71–3,77 (м, 2 H) 3,32–3,46 (м, 2 H) 3,17 (д, $J=5,36$ Гц, 1 H) 2,97 (к, $J=7,36$ Гц, 2 H) 2,52–2,58 (м, 6 H) 1,26 (т, $J=7,57$ Гц, 3 H).

Синтез соединения 7



Получение промежуточного соединения C2

- 5 К раствору 2-амино-5-хлорпиримидина [428-89-7] (500 мг, 3,86 ммоль) в Me-THF (40 мл) при 5 °C добавляли этил-3-циклопропил-3-оксопропаноат [24922-02-9] (0,603 г, 3,86 ммоль) и (диацетоксито)бензол (1,24 г, 3,86 ммоль). Добавляли по каплям эфират трехфтористого бора (50 мкл, 0,191 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 5 °C в течение 30 мин, затем при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли
- 10 дополнительные количества этил-3-циклопропил-3-оксопропаноата (0,301 г, 1,93 ммоль), (диацетоксито)бензола (0,622 г, 1,93 ммоль) и эфирата трехфтористого бора (50 мкл, 0,191 ммоль). Смесь продували N₂ и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Снова добавляли дополнительные количества этил-3-циклопропил-3-оксопропаноата (0,301 г, 1,93 ммоль) (диацетоксито)бензола (0,622 г, 1,93 ммоль) и эфирата трехфтористого бора (50 мкл, 0,191 ммоль). Смесь продували N₂ и перемешивали при комнатной температуре в течение еще 1 ч. Добавляли EtOAc и воду. Слои разделяли, органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали и
- 15

концентрировали в вакууме. Неочищенную смесь очищали препаративной ЖХ (SiOH неправильной формы, 15–40 мкм, 80 г, сухая загрузка (Celite®), подвижная фаза: гептан/EtOAc, 80 : 20, 65 : 35). Остаток растирали в пентане. Твердое вещество собирали фильтрованием и сушили под вакуумом с получением 598 мг

5 промежуточного соединения **C2** в виде белого твердого вещества (58%).

Получение промежуточного соединения C3

К раствору промежуточного соединения **C2** (125 мг, 0,47 ммоль) в EtOH (2,2 мл) и воде (2,2 мл) добавляли K₂CO₃ (196 мг, 1,42 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при

10 65 °C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили реакцию HCl (1M в воде) до pH~3. Смесь выпаривали *in vacuo* с получением 294 мг промежуточного соединения **C3** в виде белого твердого вещества. Неочищенный продукт использовали в таком виде на следующей стадии.

Приготовление соединения 7

К раствору промежуточного соединения **C3** (294 мг, 0,472 ммоль) в DMF (4,5 мл) добавляли EDCI•HCl (110 мг, 0,574 ммоль), HOBT•H₂O (76 мг, 0,496 ммоль), DIPEA (0,245 мл, 1,42 ммоль) и промежуточное соединение **E9** (185 мг, 0,516 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов и

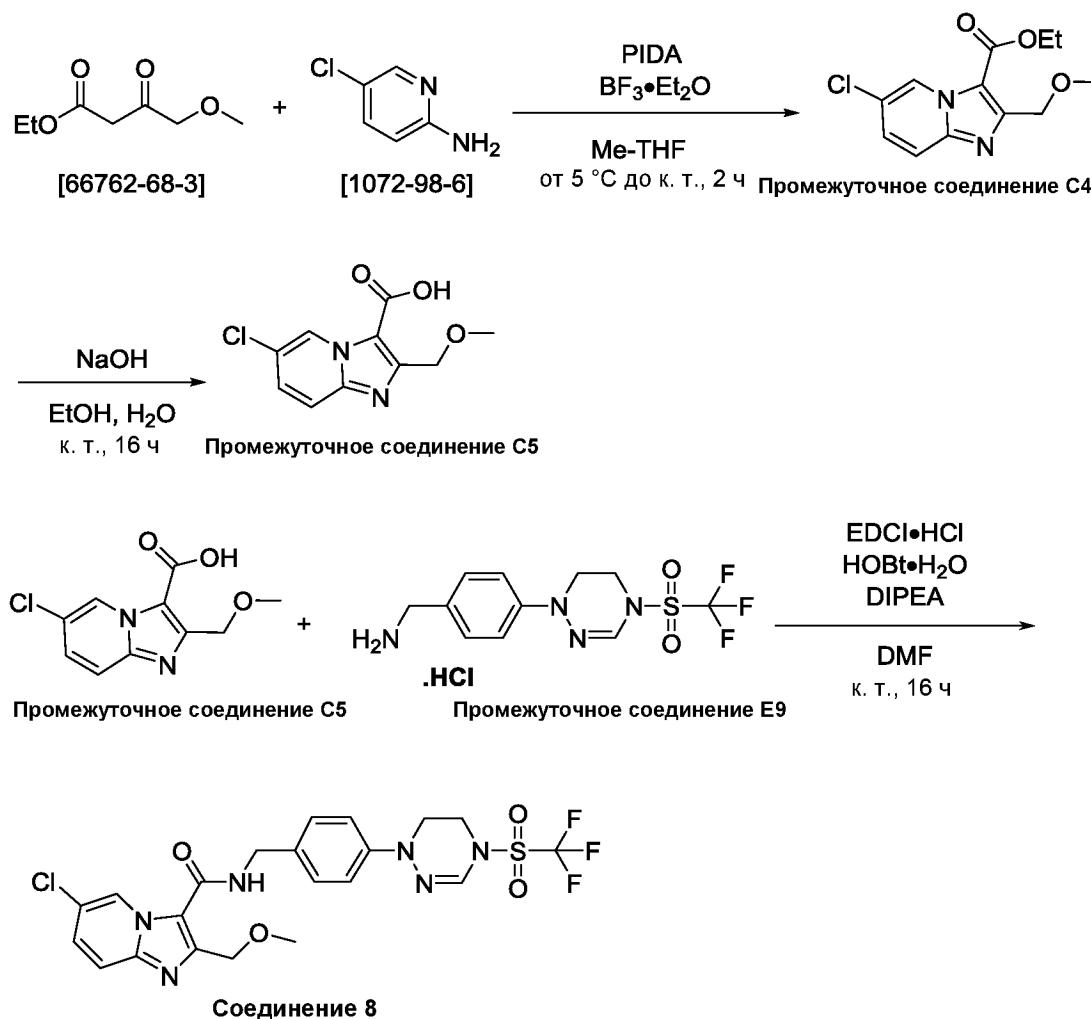
20 выпаривали в вакууме. Остаток поглощали в EtOAc, промывали NaHCO₃ (насыщ., водн.) и соевым раствором. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме. Неочищенную смесь очищали препаративной ЖХ (SiOH неправильной формы 15–40 мкм, 24 г Büchi, сухая загрузка (Celite®), подвижная фаза: гептан (EtOAc/MeOH, 9 : 1), градиент от 90 : 10 до 40 : 60) с получением светло-

25 желтого твердого вещества. Твердое вещество кристаллизовали из EtOAc и обрабатывали ультразвуком в пентане. Твердое вещество собирали фильтрованием и сушили под вакуумом с получением 121 мг соединения **7** в виде белого твердого вещества (47%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 9,40 (д, *J*=1,8 Гц, 1 H) 8,58–8,75 (м, 2 H) 7,34 (д, *J*=8,1 Гц, 2 H) 7,29 (с, 1H) 7,19 (д, *J*=8,4 Гц, 2 H) 4,50 (д, *J*=5,6 Гц, 2 H) 4,08 (с, 2 H) 3,83 (с, 2 H) 2,38–2,46 (м, 1 H) 1,03–1,13 (м, 4 H).

30

Синтез соединения 8



5 Получение промежуточного соединения C4

К раствору 2-амино-5-хлорпиридина [1072-98-6] (3,00 г, 23,3 ммоль) в Ме-ТГФ (100 мл) добавляли диацетат иодбензола (7,50 г, 23,3 ммоль) и этил-4-метокси-3-оксобутаноат [66762-68-3] (6,00 г, 34,8 ммоль). Затем по каплям добавляли эфират трехфтористого бора (0,30 мкл, 1,15 ммоль). Раствор перемешивали при 5 °С в течение 1 ч. Смесь

нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение еще 1 ч. Добавляли EtOAc и NaHCO₃ (насыщ., водн.). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с использованием EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (дважды), сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали с получением коричневой жидкости. Неочищенную смесь очищали препаративной ЖХ (SiOH

неправильной формы 15–40 мкм, 120 г, сухая загрузка (Celite®), подвижная фаза:

гептан/EtOAc, градиент от 90 : 10 до 40 : 60) с получением 2,44 г промежуточного соединения **C4** в виде желтого твердого вещества (39%).

Получение промежуточного соединения **C5**

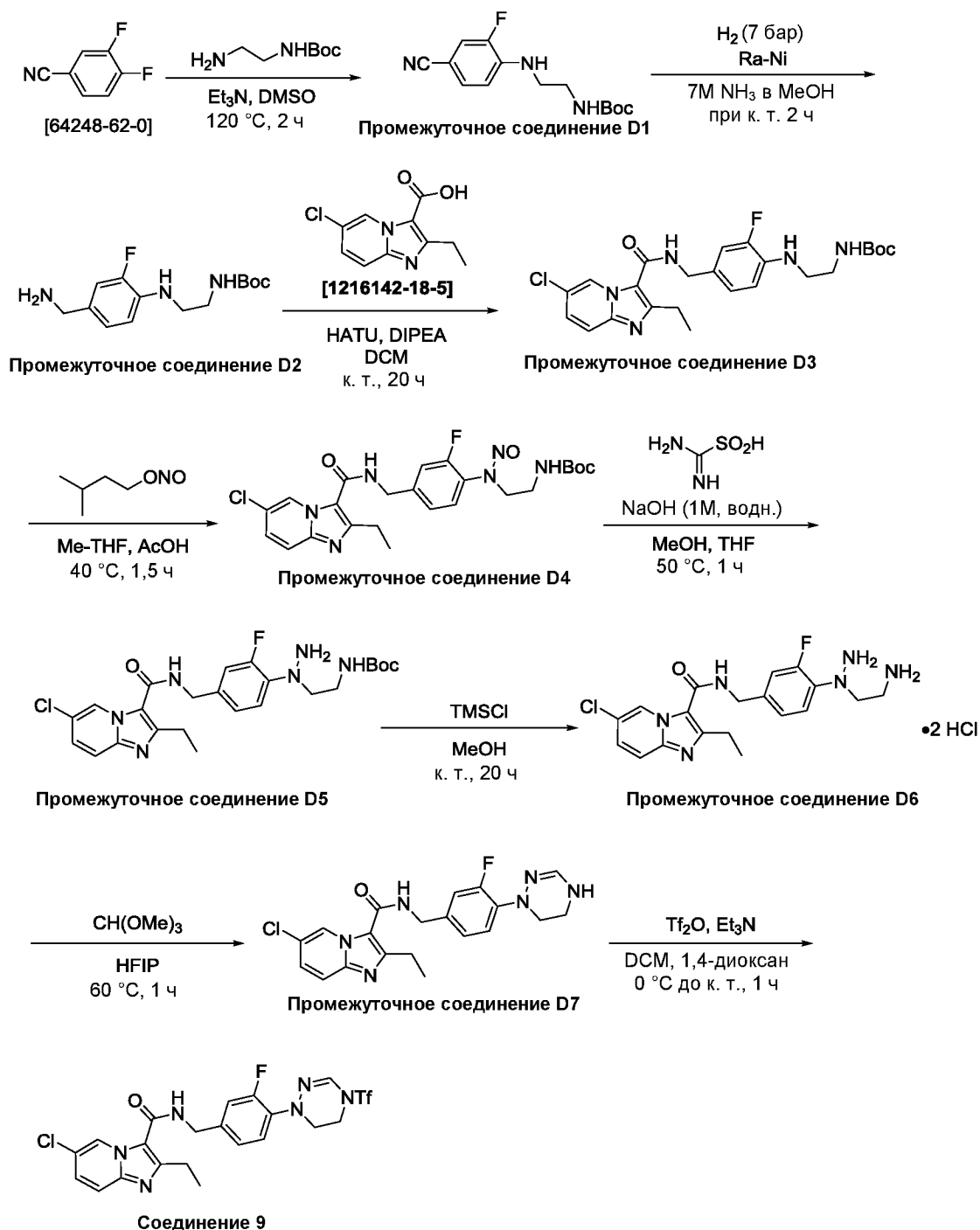
- 5 К раствору промежуточного соединения **C4** (1,44 г, 5,36 ммоль) в EtOH (11,5 мл) и воде (11,5 мл) добавляли NaOH (650 мг, 16,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили HCl (3 н. в воде) до pH~3. Смесь фильтровали с получением 996 мг промежуточного соединения **C5** в виде почти белого твердого вещества (77%).

10

Приготовление соединения **8**

- К смеси промежуточного соединения **C5** (125 мг, 0,519 ммоль) и DIPEA (270 мкл, 1,57 ммоль) в DMF (5 мл) при комнатной температуре добавляли EDCI•HCl (125 мг, 0,652 ммоль) и HOBT•H₂O (85 мг, 0,555 ммоль). Добавляли промежуточное соединение **E9** (205 мг, 0,571 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 16 ч. Добавляли NaHCO₃ (1%, водн.) и EtOAc и слои разделяли. Органический слой промывали солевым раствором (3 раза), сушили над MgSO₄ фильтровали и концентрировали *in vacuo* до сухого состояния с получением оранжевого твердого вещества, которое очищали препаративной ЖХ (SiOH неправильной формы 15–40 мкм, 24 г, сухая загрузка (Celite®), подвижная фаза: гептан/(EtOAc/MeOH, 9 : 1), градиент от 75 : 20 до 30 : 70) с получением белого твердого вещества. Остаток очищали обращенно-фазной хроматографией (сферический C18, 25 мкм, 40 г YMC-ODS-25, сухая загрузка (Celite®), подвижная фаза: NH₄HCO₃ (0,2% в воде)/MeCN, градиент от 60 : 40 до 0 : 100) с получением 233 мг соединения **8** в виде белого твердого вещества (71%).
- 25 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃-d) δ м.д. 9,68 (дд, J=2,0, 0,8 Гц, 1 H) 8,51 (т, J=4,7 Гц, 1 H) 7,56 (д, J=9,4 Гц, 1 H) 7,31–7,36 (м, 3 H) 7,18 (д, J=7,9 Гц, 2 H) 7,11 (с, 1 H) 4,75 (с, 2 H) 4,59 (д, J=5,5 Гц, 2 H) 4,06 (т, J=4,7 Гц, 2 H) 3,79 (т, J=4,7 Гц, 2 H) 3,28 (с, 3 H)

Синтез соединения 9



Получение промежуточного соединения D1

- Смесь 3,4-дифторбензонитрила [64248-62-0] (3,67 г, 26,4 ммоль), *N*-Бос-1,2-диаминоэтан (5,50 г, 34,3 ммоль) и Et₃N (14,7 мл, 105 ммоль) в DMSO (47 мл) перемешивали при 120 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали и разводили EtOAc и водой. Слои разделяли и экстрагировали водную фазу с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (трижды),

сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ЖХ (SiOH неправильной формы 15–40 мкм, 80 г, впрыск жидкой пробы (DCM), подвижная фаза: гептан/ EtOAc , градиент от 100 : 0 до 50 : 50) с получением 5,02 г промежуточного соединения **D1** в виде белого твердого вещества (68%).

5

Получение промежуточного соединения D2

В автоклаве в раствор промежуточного соединения **D1** (2,00 г, 7,16 ммоль) в 7 М растворе NH_3 в MeOH (70 мл), продуваемый азотом, добавляли никель Ренея (3,39 г, 57,7 ммоль). Реакционную смесь гидрировали при 7 бар при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь фильтровали через слой Celite® и промывали MeOH . Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением 2,11 г промежуточного соединения **D2** в виде белого твердого вещества (колич.).

10

Получение промежуточного соединения D3

НАТУ (2,57 г, 6,77 ммоль) добавляли к смеси 6-хлор-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты [1216142-18-5] (1,52 г, 6,77 ммоль) и DIPEA (4,7 мл, 27,1 ммоль) в DCM (126 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, а затем добавляли промежуточное соединение **D2** (2,11 г, 7,45 ммоль) и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч.

15

Реакционную смесь разводили DCM и водой. Водный слой экстрагировали с использованием DCM (дважды). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (дважды), сушили над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали в вакууме.

20

Остаток очищали препаративной ЖХ (SiOH неправильной формы 15–40 мкм, 120 г, жидкость (DCM), подвижная фаза: гептан/ EtOAc , градиент от 50 : 50 до 0 : 100) с

25

получением 2,76 г промежуточного соединения **D3** в виде бледно-коричневого твердого вещества (83%).

Получение промежуточного соединения D4

Промежуточное соединение **D3** (1,5 г, 3,06 ммоль) солюбилизировали при 40 °С в Me-TNF (23,2 мл) и AcOH (1,75 мл). Изопентилнитрит (2,06 мл, 15,3 ммоль) добавляли по каплям в течение 10 мин и реакцию перемешивали при 40 °С в течение 1 ч. Раствор разводили EtOAc и NaHCO_3 (насыщ., водн.). Слои разделяли и органический слой промывали солевым раствором NaHCO_3 (насыщ., водн.) (дважды) и солевым

30

раствором, сушили над MgSO_4 и выпаривали *in vacuo* с получением 1,74 г промежуточного соединения **D4** в виде бледно-желтого масла.

Получение промежуточного соединения **D5**

- 5 Раствор промежуточного соединения **D4** (1,59 г, 3,06 ммоль) в THF (47 мл) и MeOH (32 мл) обрабатывали NaOH (1 М, водн., 37 мл). Добавляли диоксид тиомочевин (формамидинсульфовую кислоту) (1,66 г, 15,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 1 ч (с использованием оборудования Findenser). Реакционную смесь разводили DCM и добавляли K_2CO_3 (10%, водн.). Слои разделяли и
- 10 органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 1,44 г промежуточного соединения **D5** в виде желтого масла.

Получение промежуточного соединения **D6**

- 15 Раствор промежуточного соединения **A5** (1,55 г, 3,06 ммоль) в MeOH (34 мл) обрабатывали TMSCl (3,88 мл, 30,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и полученное твердое вещество растирали в Et_2O . Растворитель выпаривали с
- 20 получением 1,51 г промежуточного соединения **D6** в виде бледно-желтого твердого вещества (колич.).

Получение промежуточного соединения **D7**

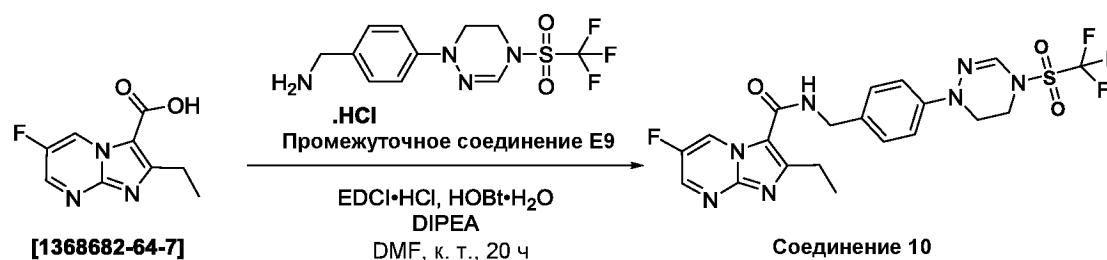
- Триметилортоформиат (0,618 мл, 5,65 ммоль) добавляли к суспензии промежуточного соединения **D6** (900 мг, 1,88 ммоль) в HFIP (18 мл) и реакционную смесь перемешивали
- 25 при 60 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разводили EtOAc и затем подщелачивали с помощью NaHCO_3 (насыщ., водн.). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с использованием EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ЖХ (SiOH неправильной
- 30 формы 15–40 мкм, 24 г, ввод жидкой пробы (DCM), подвижная фаза: DCM/MeOH, градиент от 100 : 0 до 90 : 10) с получением 202 мг промежуточного соединения **D7** в виде почти белого твердого вещества (33%).

Приготовление соединения 9

Et₃N (0,169 мл, 1,22 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения **D7** (202 мг, 0,487 ммоль) в DCM (9 мл) и 1,4-диоксане (6 мл). Раствор охлаждали до 5 °С и добавляли по каплям раствор Tf₂O в DCM (1 М в DCM, 0,487 мл, 0,487 ммоль) в течение 5 мин. Реакционную смесь разводили DCM и NaHCO₃ (насыщ., водн.). Слои разделяли. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ЖХ (SiOH неправильной формы 15–40 мкм, 12 г, ввод жидкой пробы (DCM), подвижная фаза: гептан/EtOAc, градиент от 70 : 30 до 0 : 100) с получением 183 мг желтого твердого вещества. Твердое вещество растирали и обрабатывали ультразвуком в EtOAc. Суспензию отфильтровывали. Твердое вещество и фильтрат объединяли. Остаток растирали в Et₂O, обрабатывали ультразвуком, отфильтровывали, промывали Et₂O и собирали, получая 125 мг соединения **9** в виде белого твердого вещества (47%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 9,09 (д, *J*=1,5 Гц, 1 H) 8,48 (т, *J*=5,9 Гц, 1 H) 7,67 (д, *J*=9,5 Гц, 1 H) 7,47 (дд, *J*=9,5, 2,0 Гц, 1 H) 7,30–7,41 (м, 2 H) 7,16–7,30 (м, 2 H) 4,50 (д, *J*=5,9 Гц, 2 H) 4,10 (уш т, *J*=4,2 Гц, 2 H) 3,65 (т, *J*=4,6 Гц, 2 H) 3,00 (к, *J*=7,5 Гц, 2 H) 1,27 (т, *J*=7,5 Гц, 3 H).

Синтез соединения 10

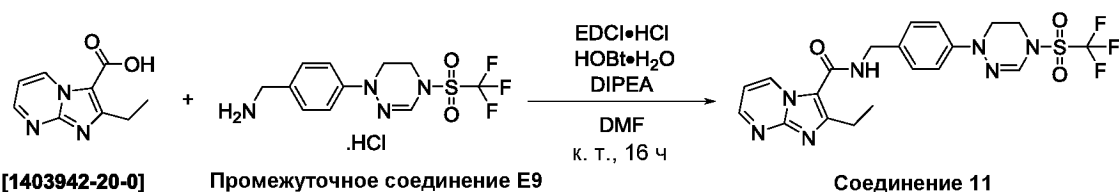


К раствору 2-этил-6-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты [1368682-64-7] (82 мг, 0,393 ммоль) в DMF (4,5 мл) добавляли EDCI·HCl (91 мг, 0,474 ммоль), HOBT·H₂O (63 мг, 0,415 ммоль) и DIPEA (203 мкл, 1,18 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Добавляли промежуточное соединение **B9** (155 мг, 0,432 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток разводили EtOAc и водой. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с использованием EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым

раствором (дважды), сушили над MgSO_4 , фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ЖХ (SiOH неправильной формы 15–40 мкм, 12 г, ввод жидкой пробы (DCM), подвижная фаза: DCM/MeOH, градиент от 100 : 0 до 90 : 10). Вторую очистку проводили с помощью обращенно-фазной хроматографии (неподвижная фаза: YMC-actus Tria, к.т., C18 10 мкм 30*150 мм, подвижная фаза: NH_4HCO_3 (0,2% в воде)/MeCN, градиент от 50 : 50 до 25 : 75). Остаток солюбилизировали в MeCN и MeOH (50:50), продували водой и сублимировали с получением 44 мг соединения **10** в виде белого твердого вещества (22%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 9,40 (дд, $J=4,8$, 2,9 Гц, 1 H) 8,82 (д, $J=3,1$ Гц, 1 H) 8,51 (т, $J=5,7$ Гц, 1 H) 7,26–7,35 (м, 3 H) 7,18 (д, $J=8,7$ Гц, 2 H) 4,48 (д, $J=5,7$ Гц, 2 H) 4,08 (т, $J=4,6$ Гц, 2 H) 3,82 (т, $J=4,8$ Гц, 2 H) 3,02 (к, $J=7,5$ Гц, 2 H) 1,27 (т, $J=7,5$ Гц, 3 H).

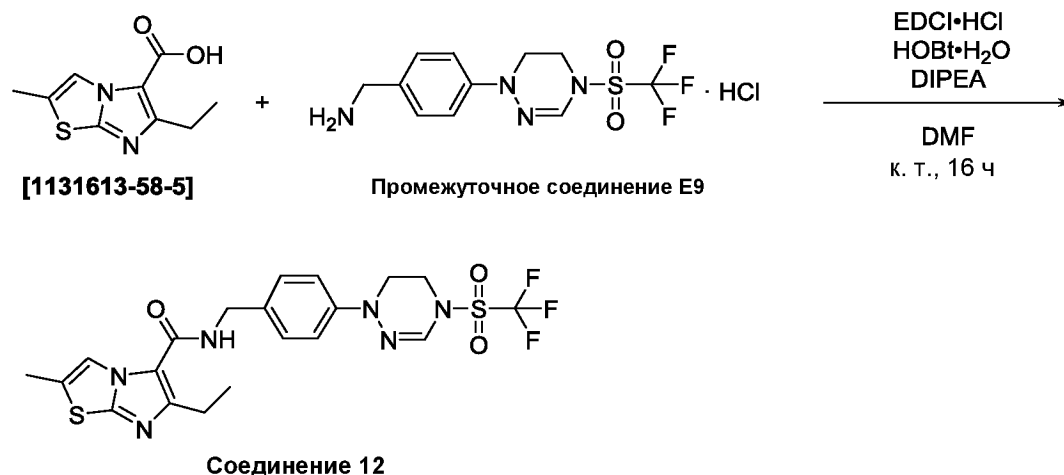
Синтез соединения 11



К смеси 2-этилимидазо[1,2-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты [1403942–20-0] (125 мг, 0,654 ммоль) и DIPEA (228 мкл, 1,32 ммоль) в DMF (6,5 мл) при комнатной температуре добавляли EDCI•HCl (150 мг, 0,782 ммоль) и HOBT•H₂O (105 мг, 0,686 ммоль). Добавляли промежуточное соединение **E9** (230 мг, 0,714 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 16 ч. Добавляли NaHCO_3 (1%, водн.) и EtOAc. Слои разделяли, органический слой промывали солевым раствором (дважды), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме досуха. Остаток очищали препаративной ЖХ (SiOH неправильной формы 15–40 мкм, 24 г, сухая загрузка (Celite®), подвижная фаза: гептан (EtOAc/MeOH, 9/1), градиент от 60 : 40 до 10 : 90). Остаток кристаллизовали из EtOAc и собирали путем фильтрации с получением 170 мг соединения **11** в виде белого твердого вещества (52%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 9,30 (дд, $J=7,0$, 2,0 Гц, 1 H) 8,61 (дд, $J=4,2$, 2,0 Гц, 1 H) 8,48 (т, $J=5,9$ Гц, 1 H) 7,27–7,35 (м, 3 H) 7,13–7,21 (м, 3 H) 4,47 (д, $J=6,0$ Гц, 2 H) 4,05–4,11 (м, 2 H) 3,83 (т, $J=4,8$ Гц, 2 H) 3,01 (к, $J=7,5$ Гц, 2 H) 1,27 (т, $J=7,5$ Гц, 3 H).

Синтез соединения 12

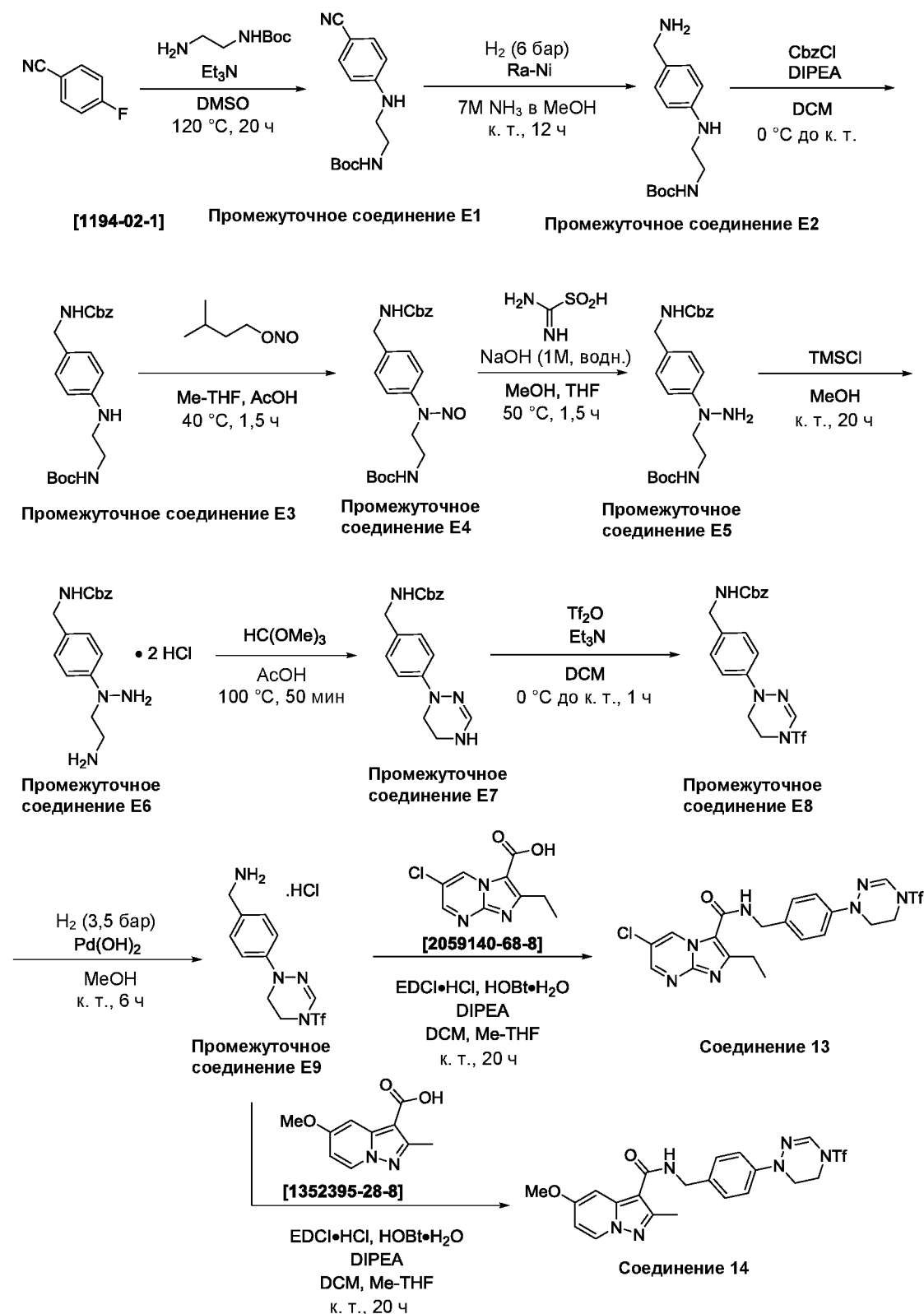


К смеси 6-этил-2-метилимидазо[2,1-*b*]тиазол-5-карбоновой кислоты [1131613-58-5] (150 мг, 0,608 ммоль) и DIPEA (345 мкл, 2,00 ммоль) в DMF (6,5 мл) добавляли EDCI·HCl (140 мг, 0,730 ммоль) и HOBT·H₂O (100 мг, 0,653 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем добавляли промежуточное соединение E9 (240 мг, 0,669 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 16 ч. Смесь выпаривали *in vacuo*. Добавляли NaHCO₃ (1%, водн.) и EtOAc и слои разделяли.

Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали препаративной ЖХ (SiOH неправильной формы 15–40 мкм, 24 г, сухая загрузка (Celite®), подвижная фаза: гептан/(EtOAc/MeOH, 9/1), градиент от 95 : 5 до 50 : 50). Вторую очистку проводили обращенно-фазной хроматографией (сферический C18, 25 мкм, 40 г YMC-ODS-25, сухая загрузка (Целит®), подвижная фаза: NH₄HCO₃ (0,2% в воде)/MeCN, градиент от 60 : 40 до 5 : 95) с получением 206 мг соединения **12** в виде белого твердого вещества (66%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 8,05 (т, J=6,0 Гц, 1 H) 7,87 (с, 1 H) 7,24–7,30 (м, 3 H) 7,17 (д, J=8,5 Гц, 2 H) 4,41 (д, J=6,0 Гц, 2 H) 4,04–4,10 (м, 2 H) 3,81 (уш т, J=4,7 Гц, 2 H) 2,86 (к, J=7,6 Гц, 2 H) 2,41 (с, 3 H) 1,20 (т, J=7,6 Гц, 3 H).

Получение соединений 13 и 14



Получение промежуточного соединения E1

Реакцию выполняли двумя партиями. В настоящем документе описывается методика для одной партии. В настоящем документе, где используется обозначение «Tf», во

избежание сомнений оно представляет собой $-S(O)_2CH_3$. Кроме того, промежуточное соединение **E9** может быть получено и/или использовано в качестве соли HCl. В колбу объемом 1 л с холодильником Findenser загружали 4-фторбензонитрил [1194-02-1] (20 г, 165 ммоль), DMSO (320 мл) и *N*-вос-1,2-диаминоэтан (39,7 г, 248 ммоль).

- 5 Добавляли Et_3N (92 мл, 661 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 120 °C в течение 20 часов. Две партии объединяли и выливали в смесь дробленого льда и воды (1 л). Добавляли раствор (1 кг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли $EtOAc$ (1 л). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с использованием $EtOAc$ (2×500 мл). Объединенные органические слои промывали
- 10 соевым раствором (2×1 л), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток растирали в пентане (500 мл). Твердое вещество собирали фильтрованием, промывали холодным Et_2O и сушили под вакуумом с получением 48,28 г промежуточного соединения **E1** в виде белого твердого вещества (46%, чистота 92%).

15 Получение промежуточного соединения E2

- В автоклаве объемом 1 л смесь промежуточного соединения **E1** (41,5 г, 159 ммоль) и никеля Ренея (4,66 г, 79,4 ммоль) в 7 М растворе NH_3 в MeOH (500 мл) гидрировали при комнатной температуре при 6 бар H_2 в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite®, промывали смесью DCM и MeOH (9/1) и фильтрат
- 20 выпаривали *in vacuo* с получением 41,8 г промежуточного соединения **E2** в виде зеленого масла (99%).

Получение промежуточного соединения E3

- В атмосфере N_2 при 0°C к смеси промежуточного соединения **E2** (1 г, 3,8 ммоль) и
- 25 DIPEA (0,78 мл, 4,52 ммоль) в DCM (38 мл) по каплям добавляли бензилхлорформат (0,592 мл, 4,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов и разводили DCM. Смесь промывали $NaHCO_3$ (насыщ., водн.), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 1,11 г промежуточного соединения **E3** в виде белого твердого вещества
- 30 (74%).

Получение промежуточного соединения E4

Промежуточное соединение **E3** (1,11 г, 2,78 ммоль) солюбилизировали при 40 °C в Me-THF (21 мл) и AcOH (1,6 мл). Изопентилнитрит (1,87 мл, 13,9 ммоль) добавляли по

каплям в течение 15 минут и реакционную смесь перемешивали при 40 °С в течение 1,5 ч. Раствор разводили EtOAc и NaHCO₃ (насыщ., водн.). Слои разделяли и органическую фазу промывали NaHCO₃ (насыщ., водн., два раза), солевым раствором, сушили над MgSO₄ и выпаривали *in vacuo* с получением 1,23 г промежуточного соединения **4** в виде бледно-желтого твердого вещества (колич.).

Получение промежуточного соединения E5

Раствор промежуточного соединения **4** (1,24 г, 2,89 ммоль) в THF (29 мл) и MeOH (19 мл) обрабатывали NaOH (1 М, водн., 29 мл). Затем добавляли диоксид тиомочевины (формамидинсульфовую кислоту) (1,56 г, 14,5 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разводили DCM и добавляли K₂CO₃ (10%, водн.). Слои разделяли. Водный слой экстрагировали DCM и MeOH (95/5). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали *in vacuo* с получением 970 мг промежуточного соединения **E5** в виде бледно-желтого масла (81%).

Получение промежуточного соединения E6

К раствору промежуточного соединения **E5** (970 мг, 2,34 ммоль) в MeOH (23 мл) по каплям добавляли TMSCl (2,4 мл, 18,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов и концентрировали *in vacuo* с получением 710 мг промежуточного соединения **E6** в виде коричневого твердого вещества (78%).

Получение промежуточного соединения E7

Смесь промежуточного соединения **E6** (0,71 г, 1,83 ммоль) и триметилортоформиат (0,602 мл, 5,50 ммоль) в AcOH (9,2 мл) перемешивали в течение 50 мин при 100 °С. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток разводили в растворе DCM и K₂CO₃ (10%, водн.). Слои разделяли и водный слой экстрагировали DCM и MeOH (95/5) (дважды). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали препаративной ЖХ (SiOH неправильной формы 15–40 мкм, 40 г, ввод жидкой пробы (DCM), подвижная фаза: DCM/MeOH, градиент от 100 : 0 до 90 : 10) с получением 273 мг промежуточного соединения **E7** в виде желтого остатка (46%).

Получение промежуточного соединения E8

Et₃N (0,292 мл, 2,10 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения **E7** (273 мг, 0,842 ммоль) в DCM (12 мл). Затем раствор охлаждали до 5 °С и раствор Tf₂O (1 М в DCM, 1,0 мл, 1,0 ммоль) добавляли по каплям в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч и разводили DCM и NaHCO₃ (насыщ., водн.). Слои разделяли. Водный слой экстрагировали с использованием DCM (дважды). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ЖХ (SiOH неправильной формы 15–40 мкм, 12 г, сухая загрузка (Celite®), подвижная фаза: гептан/EtOAc, градиент от 100 : 0 до 0 : 100) с получением 105 мг промежуточного соединения **E8** в виде белого твердого вещества (27%).

Получение промежуточного соединения **E9**

В стальном герметичном сосуде высокого давления смесь промежуточного соединения **E8** (85 мг, 0,186 ммоль) и Pd(OH)₂ (21 мг, 0,075 ммоль) в MeOH (8,5 мл) гидрировали при комнатной температуре при 10 бар H₂ в течение 6 ч. Смесь фильтровали на подложке Celite® и фильтрат выпаривали *in vacuo* с получением 65 мг промежуточного соединения **E9** в виде белого остатка (колич.).

Приготовление соединения **13**

К смеси 6-хлор-2-этилимидазо[1,2-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты [2059140–68-8] (46 мг, 0,202 ммоль) и DIPEA (0,070 мл, 0,403 ммоль) в DCM (3 мл) и Me-THF (3 мл) добавляли EDCI•HCl (39 мг, 0,202 ммоль), HOBT•H₂O (31 мг, 0,202 ммоль) и промежуточное соединение **E9** (65 мг, 0,202 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Реакционную смесь разводили DCM и промывали NaHCO₃ (насыщенный, водный). Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ЖХ (SiOH неправильной формы 15–40 мкм, 12 г, ввод жидкой пробы (DCM), подвижная фаза: DCM/MeOH, градиент от 100 : 0 до 90 : 10). Твердое вещество (70 мг) растирали, обрабатывали ультразвуком в Et₂O и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток (68 мг) очищали с помощью обращенно-фазной хроматографии (неподвижная фаза: YMC-actus Triа, к.т., C18 10 мкм 30*150 мм, подвижная фаза: NH₄HCO₃ (0,2% в воде)/MeCN, градиент от 55 : 45 до 35 : 65) с получением 42 мг соединения **13** в виде белого твердого вещества (39%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 9,40 (д, J=2,69 Гц, 1 H) 8,68 (д, J=2,57 Гц, 1 H) 8,55 (т, J=5,87 Гц, 1 H) 7,32 (м, J=8,68 Гц, 2 H) 7,28 (с, 1 H) 7,19 (м, J=8,68 Гц, 2 H) 4,47 (д, J=5,87 Гц, 2 H) 4,08 (т, J=4,58 Гц, 2 H) 3,83 (т, J=4,77 Гц, 2 H) 3,01 (к, J=7,46 Гц, 2 H) 1,29 (т, J=7,46 Гц, 3 H).

5

Получение соединения 14

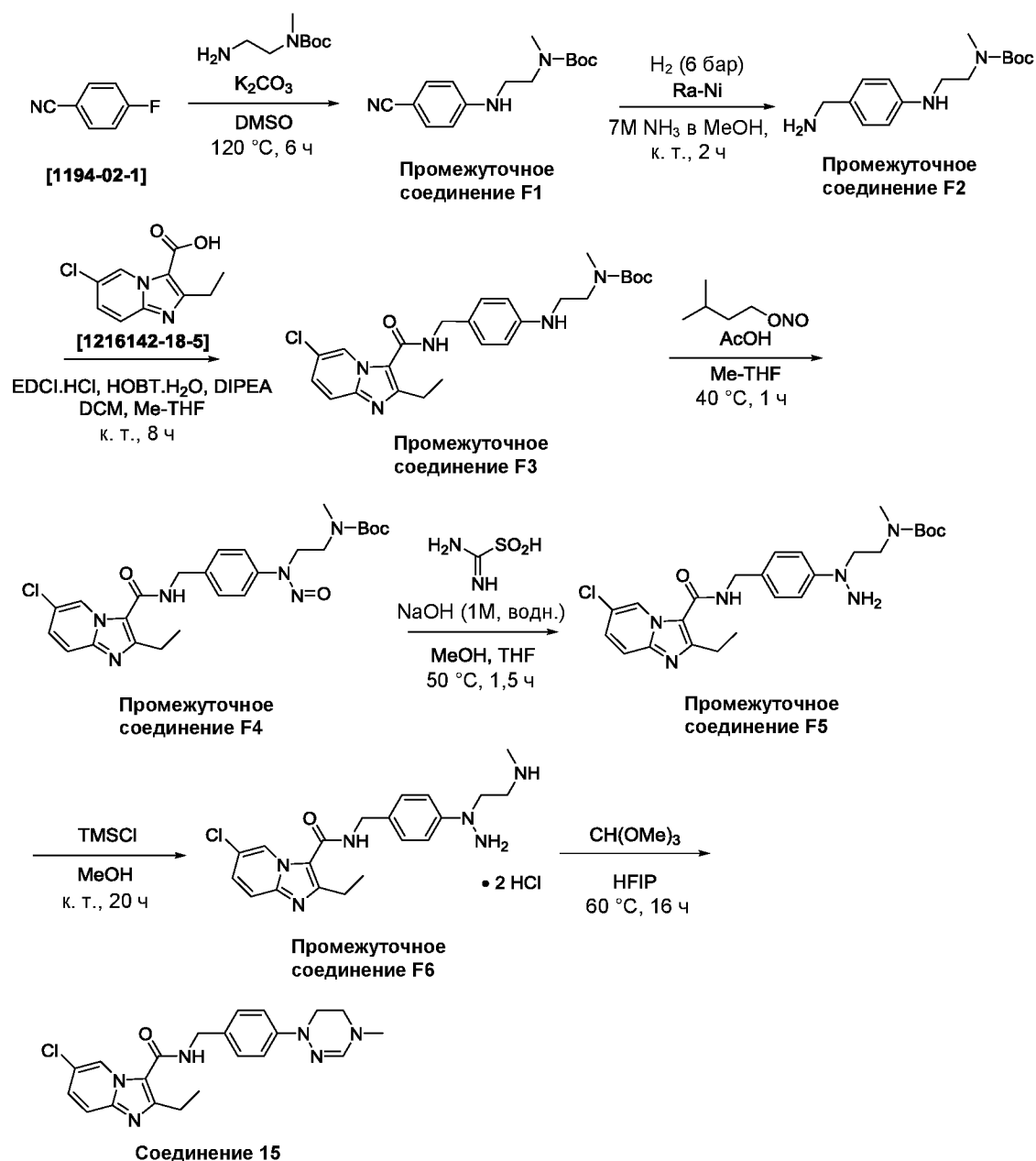
Соединение **14** получали в соответствии с процедурой, описанной для синтеза соединения **13** начиная с промежуточного соединения **E9** и 5-метокси-2-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновой кислоты [1352395–28-8] с выходом 32 мг твердого вещества белого цвета (40%).

10

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 8,50 (д, J=7,46 Гц, 1 H) 7,86 (т, J=5,99 Гц, 1 H) 7,25–7,33 (м, 3 H) 7,24 (д, J=2,69 Гц, 1 H) 7,18 (д, J=8,68 Гц, 2 H) 6,63 (дд, J=7,46, 2,81 Гц, 1 H) 4,43 (д, J=5,99 Гц, 2 H) 4,08 (т, J=4,59 Гц, 2 H) 3,85 (с, 3 H) 3,79–3,83 (м, 2 H).

15

Синтез соединения 15



Получение промежуточного соединения F1

- 5 Смесь 4-фторбензонитрила [1194-02-1] (10,0 г, 82,6 ммоль), *N*-*boc*-*N*-метилэтилендиамина (20,2 мл, 116 ммоль) и K_2CO_3 (13,7 г, 99,1 ммоль) в безводном DMSO (40 мл) нагревали при 120 °C в течение 6 ч. Реакционную смесь выливали в солевой раствор и добавляли EtOAc. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с использованием EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и соевым
- 10 раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали в вакууме. Неочищенную смесь очищали препаративной ЖХ (SiOH неправильной формы 15–40 мкм, 330 г,

жидкость (DCM), подвижная фаза: гептан/EtOAc, градиент от 90 : 10 до 30 : 70) с получением 18,04 г промежуточного соединения **F1** в виде бесцветного масла (80%).

Получение промежуточного соединения **F2**

5 В автоклаве объемом 1 л смесь промежуточного соединения **F1** (17,0 г, 61,7 ммоль) и никель Ренея (14,5 г, 247 ммоль) в MeOH (330 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч при 6 бар H₂. Смесь фильтровали на подложке Celite®, промывали MeOH и фильтрат выпаривали *in vacuo* с получением 17,25 г промежуточного соединения **F2** в виде синего/зеленого масла (колич.).

10

Получение промежуточного соединения **F3**

К смеси 6-хлор-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты [1216142-18-5] (2,35 г, 10,0 ммоль), промежуточного соединения **F2** (3,07 г, 11,0 ммоль) и DIPEA (3,45 мл, 20,0 ммоль) в DCM (70 мл) и Me-THF (70 мл)•HCl (2,30 г, 12,0 ммоль) и
15 NOBt•H₂O (1,62 г, 12,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. Смесь выпаривали и неочищенную смесь очищали препаративной ЖХ (SiOH неправильной формы 15–40 мкм, 220 г, сухая загрузка (Celite®), подвижная фаза: гептан/EtOAc, градиент от 70 : 30 до EtOAc 0 : 100) с получением 3,03 г промежуточного соединения **F3** в виде коричневой пены (76%).

20

Получение промежуточного соединения **F4**

Промежуточное соединение **F3** (3,54 г, 7,28 ммоль) солюбилизировали в Me-THF (62 мл) и AcOH (4,17 мл, 72,8 ммоль). По каплям добавляли изопентилнитрит (4,89 мл, 36,4 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 40 °C в течение 1 ч. Полученный
25 раствор разводили в EtOAc. Органический слой промывали K₂CO₃ (10% водн.) (дважды) и солевым раствором, сушили над MgSO₄ и выпаривали *in vacuo*. Остаток очищали препаративной ЖХ (SiOH неправильной формы 15–40 мкм, 80 г, сухая загрузка (Celite®), подвижная фаза: гептан/EtOAc, градиент от 50 : 50 до 0 : 100) с получением 3,54 г промежуточного соединения **F4** в виде оранжевой пасты (94%).

30

Получение промежуточного соединения **F5**

Раствор промежуточного соединения **F4** (1,13 г, 2,19 ммоль) в THF (22 мл) и MeOH (14 мл) обрабатывали с помощью NaOH (1M водн., 22 мл, 22 ммоль). Добавляли формамидинсульфоновую кислоту (1,19 г, 11,0 ммоль) и реакционную смесь

перемешивали при 50 °С в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разводили в DCM и добавляли K_2CO_3 (10% водн.). Водный слой экстрагировали DCM и MeOH (95/5) (дважды). Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали *in vacuo* с получением 970 мг промежуточного соединения **F5** в виде желтой пены (чистота 91%, 80%).

Получение промежуточного соединения F6

Раствор промежуточного соединения **F5** (932 мг, 1,69 ммоль) в MeOH (18 мл) обрабатывали $TMSCl$ (2,15 мл, 16,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов и выпаривали в вакууме. Твердое вещество растирали в Et_2O . Супернатант удаляли и желтый порошок сушили под вакуумом с получением 915 мг промежуточного соединения **F6** (колич.).

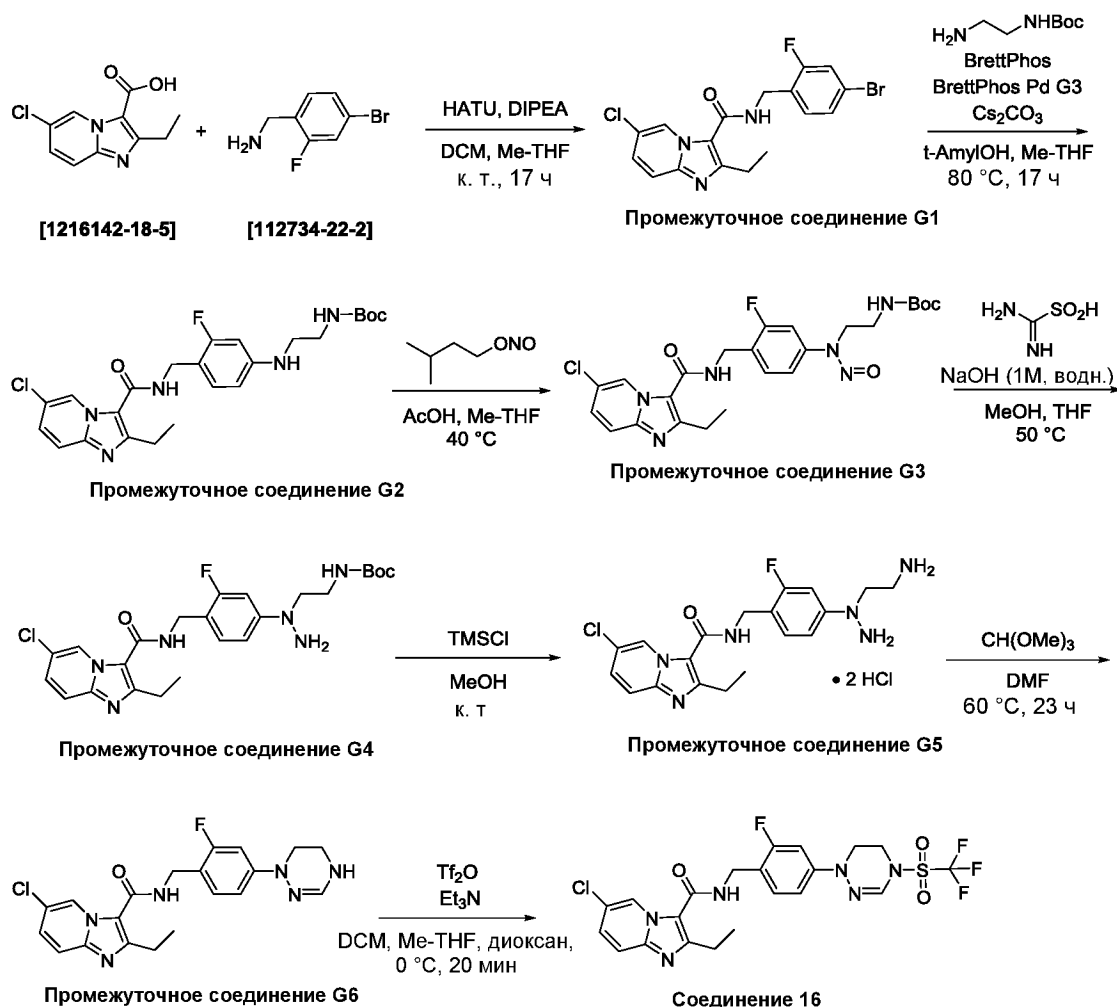
Получение соединения 15

К раствору промежуточного соединения **F6** (270 мг, 0,570 ммоль) в $HFIP$ (4,86 мл) добавляли триметилортоформиат (187 мкл, 1,71 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь разводили $EtOAc$ и гасили K_2CO_3 (10%, водн.). Органический слой промывали H_2O (однократно) и солевым раствором (однократно), высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенную смесь очищали препаративной ЖХ (обычный $SiOH$, 15–40 мкм, 12 г, сухая загрузка (Celite®), подвижная фаза: DCM/MeOH (80 : 20) в DCM от 95/5 до 75/25). Остаток нагревали с обратным холодильником в $EtOH$ в течение 20 мин.

Раствор охлаждали до комнатной температуры и при 0 °С. Смесь фильтровали. Твердое вещество промывали холодным $EtOH$ и сушили под вакуумом при 60 °С в течение 7 ч с получением 51 мг соединения **15** в виде бежевого мягкого твердого вещества (22%).

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ м.д. 9,03 (с, 1 H) 8,40 (т, $J=5,8$ Гц, 1 H) 7,66 (д, $J=9,4$ Гц, 1 H) 7,45 (дд, $J=9,5$, 2,08 Гц, 1 H) 7,18 (д, $J=8,7$ Гц, 2 H) 7,10 (д, $J=8,7$ Гц, 2 H) 6,70 (с, 1 H) 4,42 (д, $J=5,8$ Гц, 2 H) 3,51 (т, $J=5,2$ Гц, 2 H) 3,34 (т, $J=5,2$ Гц, 2 H) 2,96 (к, $J=7,6$ Гц, 2 H) 2,83 (с, 3 H) 1,25 (т, $J=7,5$ Гц, 3 H).

Синтез соединения 16



Получение промежуточного соединения G1

- 5 В колбу загружали 6-хлор-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновую кислоту [1216142-18-5] (1,00 г, 4,45 ммоль), 4-бром-2-фторбензиламин [112734-22-2] (0,954 г, 4,67 ммоль), Me-THF (15 мл), DCM (15 мл) и DIPEA (1,23 мл, 7,12 ммоль). По частям добавляли HATU (1,86 г, 4,90 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Смесь разводили EtOAc и водой. Слой
- 10 разделяли и органический слой промывали солевым раствором (дважды), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в EtOAc. Раствор охлаждали до комнатной температуры и до 0 °C. Суспензию отфильтровывали и твердое вещество промывали холодным EtOAc, а затем Et₂O. Твердое вещество высушивали *in vacuo* с получением 773 мг промежуточного соединения Г1 в виде
- 15 почти белого твердого вещества (42%).

Получение промежуточного соединения G2

Смесь промежуточного соединения **G1** (740 мг, 1,80 ммоль), *N*-вос-этилендиамин (375 мг, 2,34 ммоль) и C_2CO_3 (1,06 г, 3,24 ммоль) в трет-амиловом спирте (24 мл) и Me-TNF (16 мл) продували N_2 . Добавляли Brettphos Pd G3 (82 мг, 0,090 ммоль) и Brettphos (97 мг, 0,18 ммоль). Реакционную смесь снова продували N_2 и перемешивали при 80 °C в течение 17 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли Celite® и смесь выпаривали *in vacuo*. Остаток очищали препаративной ЖХ (SiOH неправильной формы 15–40 мкм, 40 г, подвижная фаза: гептан/EtOAc, градиент 50 : 50, 0 : 100) с получением 444 мг промежуточного соединения **G2** в виде бледно-желтой пены (50%).

Получение промежуточного соединения G3

Промежуточное соединение **G3** получали в соответствии с описанием синтеза промежуточного соединения **F4** начиная с промежуточного соединения **G2** с получением 408 мг в виде желтого твердого вещества (87%).

Получение промежуточного соединения G4

Промежуточное соединение **G4** получали в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения **F5** начиная с промежуточного соединения **G3** с получением 362 мг в виде бежевого твердого вещества (94%).

Получение промежуточного соединения G5

Промежуточное соединение **G5** получали в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения **F6** начиная с промежуточного соединения **G4** с получением 343 мг в виде желтого порошка (колич.).

Получение промежуточного соединения G6

Смесь промежуточного соединения **G5** (283 мг, 0,592 ммоль) и триметилортоформиат (194 мкл, 1,78 ммоль) в безводном DMF (3,7 мл) перемешивали в течение 23 ч при 60 °C. Добавляли дополнительное количество безводного DMF (3,7 мл) и триметилортоформата (194 мкл, 1,78 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение еще 1,5 ч. Реакционную смесь разводили DCM и гасили K_2CO_3 (10%, водн.). Слои разделяли и водный слой экстрагировали DCM и MeOH (95/5) (дважды). Объединенные органические слои

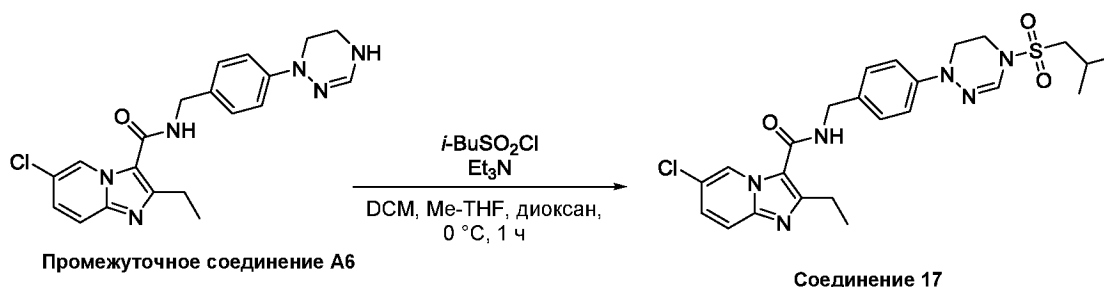
промывали водой и солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали в вакууме. Неочищенную смесь очищали препаративной ЖХ (обычный SiOH , 15–40 мкм, 12 г, сухая загрузка (Celite®), подвижная фаза: $\text{DCM}/(\text{DCM}/\text{MeOH}$, 80/20), градиент от 95 : 5 до 70 : 30) с выходом 156 мг промежуточного соединения **Г6** в виде белого твердого вещества (63%).

Получение соединения 16

В атмосфере N_2 смесь промежуточного соединения **G6** (143 мг, 0,345 ммоль) и Et_3N (240 мкл, 1,72 ммоль) в безводном DCM (5 мл), безводном $\text{Me}-\text{THF}$ (5 мл) и безводном 1,4-диоксане (5 мл) нагревали при 40 °С. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и добавляли по каплям трифторметансульфоновый ангидрид (0,517 мл, 0,517 ммоль). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 20 минут, затем разводили DCM . Добавляли небольшое количество MeOH и добавляли K_2CO_3 (10%, водн.). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с использованием DCM (дважды). Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали в вакууме. Неочищенную смесь очищали препаративной ЖХ (обычный SiOH , 15–40 мкм, 12 г, сухая загрузка (Celite®), подвижная фаза: DCM/MeOH (80 : 20) в DCM от 100/0 до 80/20). Остаток очищали посредством обращенно-фазной хроматографии (неподвижная фаза: YMC-actus Tria , к.т., C18 10 мкм 30*150 мм, подвижная фаза: NH_4HCO_3 (0,2% в воде)/ MeCN , градиент от 55 : 45 до 25 : 75) с получением 84 мг соединения **16** в виде белого твердого вещества (45%).

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 9,05 (с, 1 H) 8,40 (т, $J=5,8$ Гц, 1 H) 7,66 (д, $J=9,5$ Гц, 1 H) 7,45 (дд, $J=9,5$, 2,1 Гц, 1 H) 7,36 (т, $J=8,5$ Гц, 1 H) 7,02 (м, 2 H) 7,32 (с, 1 H) 4,50 (д, $J=5,8$ Гц, 2 H) 4,07 (т, $J=4,7$ Гц, 2 H) 3,86 (т, $J=4,7$ Гц, 2 H) 2,96 (к, $J=7,5$ Гц, 2 H) 1,25 (т, $J=7,5$ Гц, 3 H).

Синтез соединения 17



Получение соединения 17

В атмосфере N_2 смесь промежуточного соединения **A6** (180 мг, 0,454 ммоль) и Et_3N (315 мкл, 2,27 ммоль) в безводном Me-THF (7 мл), безводном 1,4-диоксане (7 мл) и безводном DCM (7 мл) охлаждали до 0 °С. По каплям добавляли

5 изобутансульфонилхлорид (88,8 мкл, 0,680 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °С, разводили DCM и гасили K_2CO_3 (10%, водн.). Слои разделяли и водный слой экстрагировали DCM и MeOH (95/5) (дважды). Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали в вакууме. Твердое

10 вещество очищали препаративной ЖХ (обычный SiOH, 15–40 мкм, 12 г, сухая загрузка (Celite®), подвижная фаза: DCM/(DCM : MeOH, 80 : 20), градиент от 100 : 0 до 95 : 5) с выходом 124 мг соединения **17** в виде светло-желтого твердого вещества (53%).

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 9,51–9,54 (м, 1 H) 7,51–7,55 (м, 1 H) 7,32 (д, $J=8,7$ Гц, 2 H) 7,29 (дд, $J=9,5, 2,0$ Гц, 1 H) 7,23 (с, 1 H) 7,18 (д, $J=8,7$ Гц, 2 H) 6,03 (уш т, 1 H) 3,71 (т, $J=4,6$ Гц, 2 H) 3,00 (д, $J=6,6$ Гц, 2 H) 2,95 (к, $J=7,6, 2$ H) 2,32 (м, 1 H) 1,39 (т, $J=7,6$ Гц, 3 H) 1,15 (с, 3 H) 1,14 (с, 3 H).

15

Синтез соединения 18



В атмосфере N_2 смесь промежуточного соединения **A6** (300 мг, 0,756 ммоль) и Et_3N (0,525 мл, 3,78 ммоль) в безводном DCM (11,5 мл), безводном Me-THF (11,5 мл) и безводном 1,4-диоксане (11,5 мл) перемешивали в течение 2,5 часов при 70 °С. Смесь охлаждали до комнатной температуры и затем до 0 °С. По каплям добавляли ацетилхлорид (53,9 мл, 0,756 ммоль) и реакционную смесь перемешивали 30 минут при 0 °С. Реакционную смесь разводили DCM и гасили MeOH и K_2CO_3 (10%, водн.). Слои

20 разделяли и водный слой экстрагировали DCM и MeOH (95/5) (дважды).

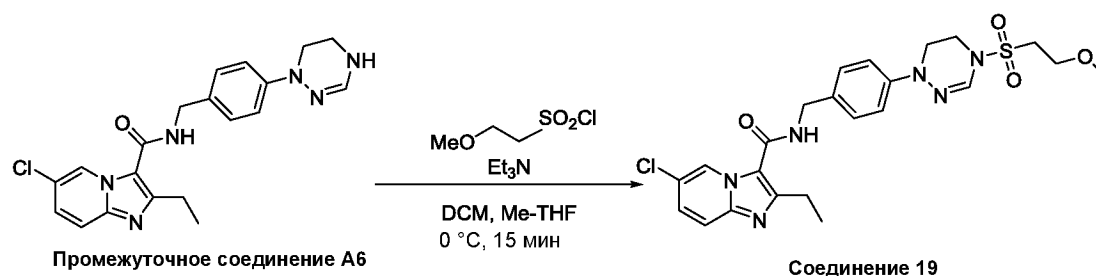
Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ЖХ (SiOH неправильной формы, 15–40 мкм, 12 г, сухая загрузка

25

(Celite®), подвижная фаза: DCM/(DCM/MeOH, 80/20), градиент от 95 : 5 до 85 : 15) с выходом 180 мг соединения **18** в виде белого твердого вещества (54%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. ротамеры: 9,08 (д, *J*=1,3 Гц, 1H) 8,17 (уш. т, *J*=5,4 Гц, 1H) 7,62 (д, *J*=9,8 Гц, 1H) 7,58 (уш с, 1H) 7,41 (дд, *J*=9,5, 2,2 Гц, 1 H) 7,30 (д, *J*=8,8 Гц, 2 H) 7,20 (д, *J*=8,5 Гц, 2 H) 4,49 (д, *J*=6,0 Гц, 2 H) 3,86 (уш. с, 2 H) 3,66 (т, *J*=5,0 Гц, 2 H) 2,99 (к, *J*=7,6 Гц, 2 H) 2,25 (с, 3 H) 1,28 (т, *J*=7,6 Гц, 3 H).

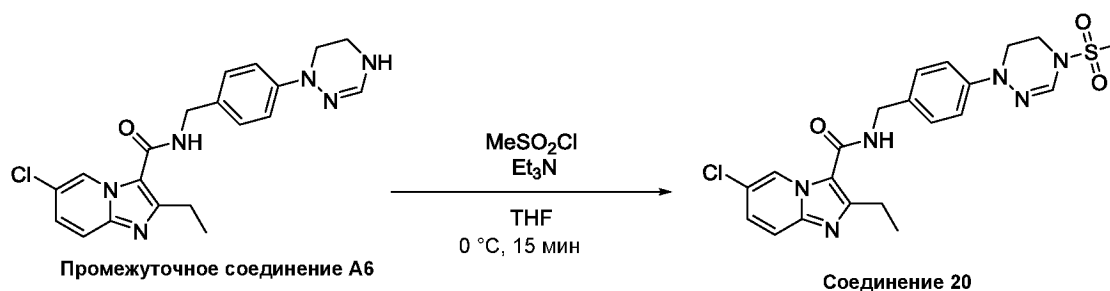
Синтез соединения 19



К смеси промежуточного соединения **A6** (100 мг, 0,252 ммоль) и Et₃N (0,175 мл, 1,26 ммоль) в безводном DCM (2,7 мл) и безводном Me-THF (2,7 мл) добавляли 2-метокси-1-этансульфонилхлорид (88,3 мкл, 0,756 ммоль) при 0 °C и реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 15 мин. Реакционную смесь гасили небольшим количеством MeOH и добавляли K₂CO₃ (10%, водн.). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с использованием DCM (дважды). Объединенные органические слои промывали водой (дважды) и солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали препаративной ЖХ (SiOH неправильной формы 15–40 мкм, 12 г, сухая загрузка (Celite®), подвижная фаза: гептан/EtAOc, градиент от 55 : 45 до 0 : 100, затем EtOAc/MeOH 99 : 1). Твердое вещество растирали в MeCN, супернатант удаляли и твердое вещество сушили в вакууме с получением 53 мг соединения **19** в виде белого твердого вещества (41%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 9,06 (д, *J*=1,5 Гц, 1 H) 8,43 (т, *J*=5,9 Гц, 1 H) 7,66 (д, *J*=9,5 Гц, 1 H) 7,45 (дд, *J*=9,5, 2,1 Гц, 1 H) 7,28 (д, *J*=8,7 Гц, 2 H) 7,17 (д, *J*=8,7 Гц, 2 H) 7,14 (с, 1 H) 4,45 (д, *J*=5,9 Гц, 2 H) 3,84 (т, *J*=4,3 Гц, 2 H) 3,63–3,75 (м, 6 H) 3,24 (с, 3 H) 2,97 (к, *J*=7,5 Гц, 2 H) 1,25 (т, *J*=7,5 Гц, 3 H) 1,09 (т, *J*=7,0 Гц, 1 H).

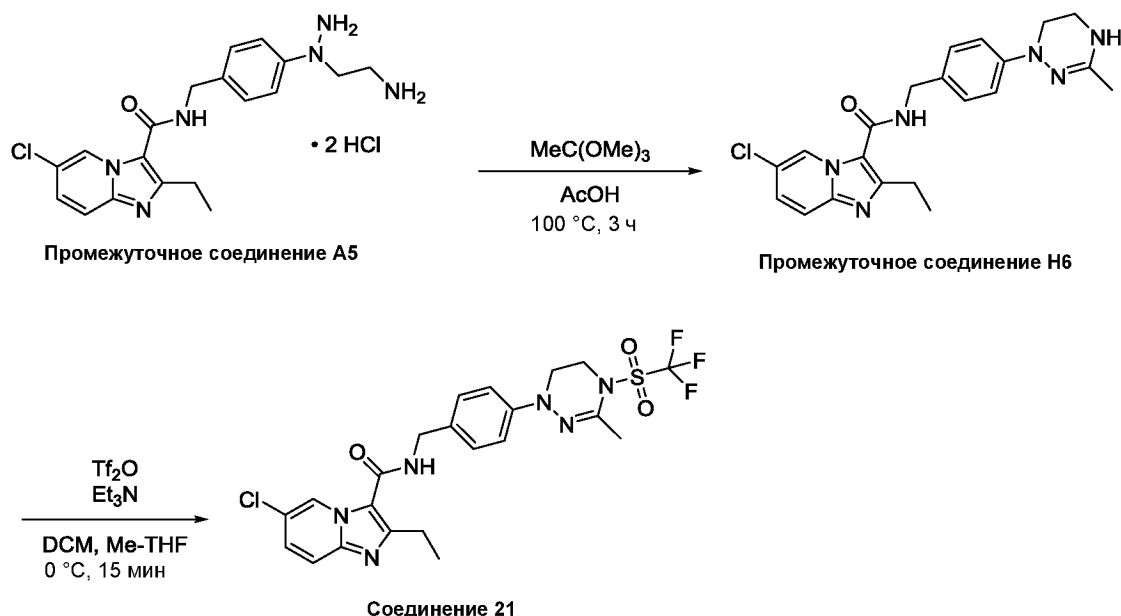
Синтез соединения 20



Раствор промежуточного соединения **A6** (120 мг, 0,302 ммоль) и Et₃N (210 мкл, 1,51 ммоль) в безводном THF (6 мл) охлаждали до 0 °С. По каплям добавляли метансульфонилхлорид (46,8 мкл, 0,605 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 15 мин. Добавляли по каплям дополнительное количество метансульфонилхлорида (23,4 мкл, 0,302 ммоль) при 0 °С и перемешивали реакционную смесь еще 30 мин при 0 °С. Реакционную смесь разводили DCM, гасили небольшим количеством MeOH и добавляли K₂CO₃ (10%, водн.). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с использованием DCM (дважды). Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали препаративной ЖХ (SiOH неправильной формы 15–40 мкм, 12 г, сухая загрузка (Celite®), подвижная фаза: гептан/EtOAc, градиент от 30 : 70 до 0 : 100, затем EtOAc/MeOH 99 : 1). Твердое вещество растирали в EtOAc и супернатант удаляли с получением 68 мг соединения **20** в виде белого твердого вещества (47%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 9,06 (д, *J*=1,6 Гц, 1 H) 8,43 (т, *J*=5,8 Гц, 1 H) 7,66 (д, *J*=9,5 Гц, 1 H) 7,45 (дд, *J*=9,4, 2,08 Гц, 1 H) 7,28 (д, *J*=8,6 Гц, 2 H) 7,19 (с, 1 H) 7,17 (д, *J*=8,8 Гц, 2 H) 4,46 (д, *J*=5,9 Гц, 2 H) 3,86 (т, *J*=5,1 Гц, 2 H) 3,70 (т, *J*=5,1 Гц, 2 H) 3,27 (с, 3 H) 2,97 (д, *J*=7,5 Гц, 2 H) 1,99 (с, 1 H) 1,25 (т, *J*=7,5 Гц, 3 H).

Синтез соединения 21



Получение промежуточного соединения H6

- 5 Смесь промежуточного соединения **A5** (200 мг, 0,435 ммоль) и триметилортоацетат (166 мкл, 1,31 ммоль) в уксусной кислоте (3,6 мл) перемешивали в течение 3 ч при 100 °С. Реакционную смесь упаривали в вакууме. Осадок разводили DCM и добавляли K₂CO₃ (10%, водн.). Слои разделяли и водный слой экстрагировали DCM и MeOH (95/5) (дважды). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и
- 10 выпаривали в вакууме. Остаток очищали препаративной ЖХ (SiOH неправильной формы 15–40 мкм, 12 г, сухая загрузка (Celite®), подвижная фаза: DCM/MeOH, градиент от 100 : 0 до 95 : 5) с выходом 132 мг промежуточного соединения **H6** в виде желтой пены (чистота 77%, 57%).

Приготовление соединения 21

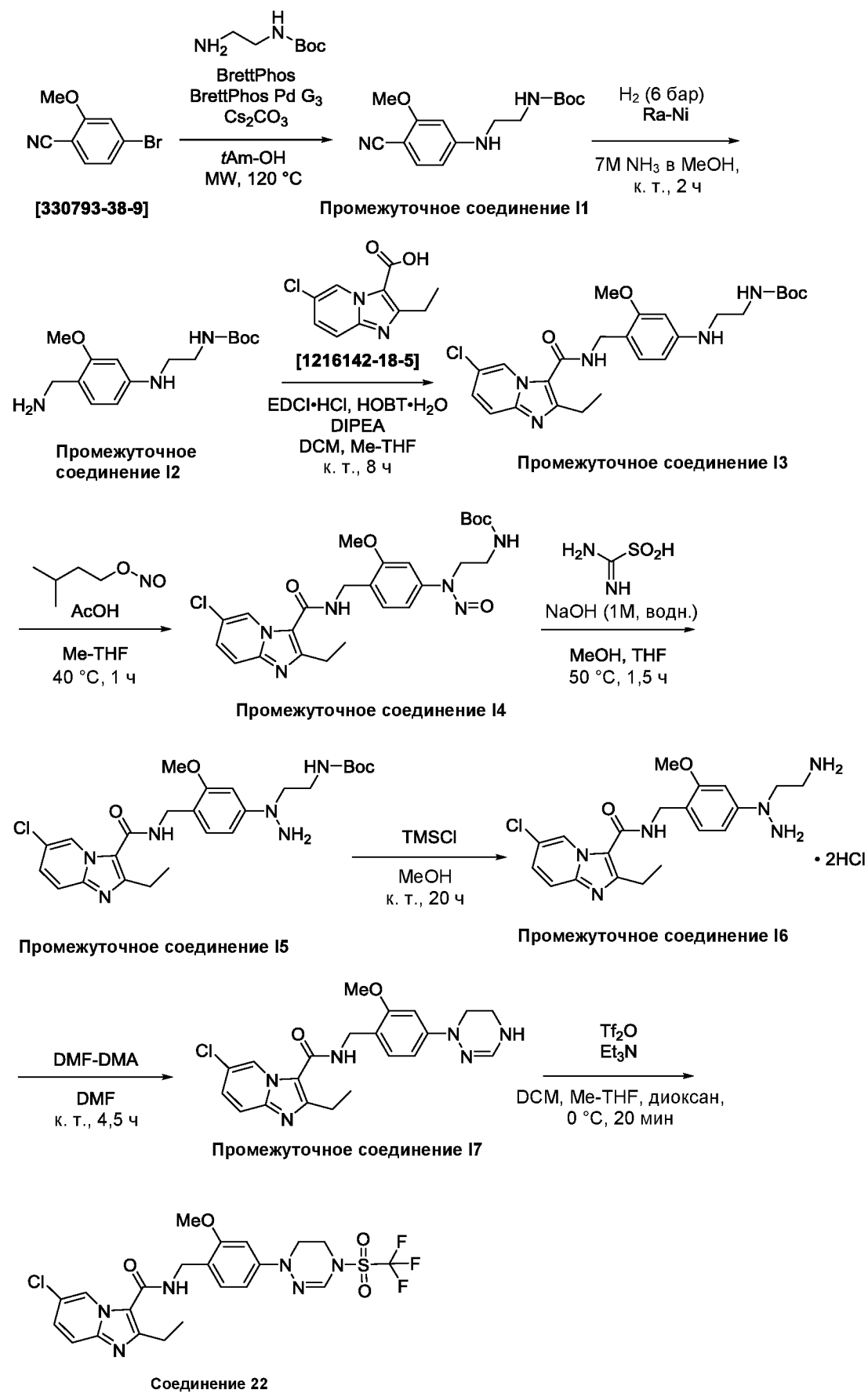
- 15 К смеси промежуточного соединения **H6** (133 мг, 0,249 ммоль) в безводном DCM (2,7 мл) и безводного Me-THF (2,5 мл) добавляли Et₃N (0,17 мл, 1,3 ммоль). Затем смесь охлаждали до 0 °С и по каплям добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (0,75 мл, 0,75 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 15 мин и
- 20 гасили небольшим количеством MeOH и K₂CO₃ (10%, водн.). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с использованием DCM (дважды). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали препаративной ЖХ (SiOH неправильной

формы 15–40 мкм, 12 г, сухая загрузка (Celite®), подвижная фаза: гептан/EtAOc, градиент от 80 : 20 до 0 : 100). Вторую очистку проводили с помощью обращенно-фазной хроматографии (неподвижная фаза: YMC-actus Tria, к.т., C18 10 мкм 30*150 мм, подвижная фаза: NH₄HCO₃ (0,2% в воде)/MeCN, градиент от 40 : 60 до 10 : 90) с

5 получением 52 мг соединения **21** в виде почти белого твердого вещества (38%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 9,06 (д, *J*=1,6 Гц, 1 H) 8,44 (с, 1 H) 7,66 (д, *J*=9,5 Гц, 1 H) 7,45 (дд, *J*=9,6, 2,1 Гц, 1 H) 7,30 (д, *J*=8,8 Гц, 2 H) 7,16 (д, *J*=8,8 Гц, 2 H) 4,46 (д, *J*=6,0 Гц, 2 H) 4,00 (т, *J*=5,4 Гц, 2 H) 3,82 (т, *J*=5,4 Гц, 2 H) 2,97 (к, *J*=5,6 Гц, 2 H) 2,26 (с, 3 H) 1,25 (т, *J*=7,6 Гц, 3 H).

Синтез соединения 22



Получение промежуточного соединения **I1**

- Смесь 4-бром-2-метоксибензонитрила [330793-38-9] (1,55 г, 7,31 ммоль), *N*-вос-этилендиамин (1,76 г, 11,0 ммоль) и C_2CO_3 (4,76 г, 14,6 ммоль) в безводном *трет*-амиловом спирте (46 мл) продували N_2 . Добавляли Brettphos Pd G3 (331 мг, 0,365 ммоль) и Brettphos (392 мг, 0,731 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 120 °C с использованием однорежимного микроволнового излучения (Biotage Initiator60) в течение 1 часа, а затем еще 45 мин. Две партии фильтровали на подушечке Celite® и фильтрат выпаривали *in vacuo*. Остаток очищали препаративной ЖХ (SiOH неправильной формы 15–40 мкм, 120 г, сухая загрузка (Celite®), подвижная фаза: гептан/EtAOc, градиент от 90 : 10 до 0 : 100) с выходом 1,64 г промежуточного соединения **I1** (74%).

Получение промежуточного соединения **I2**

- Промежуточное соединение **I2** получали в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения **F2** начиная с промежуточного соединения **I1** с выходом 1,55 г серого масла (94%).

Получение промежуточного соединения **I3**

- Промежуточное соединение **I3** получали в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения **F3** начиная с промежуточного соединения **I2** с получением 765 мг бежевого твердого вещества (62%).

Получение промежуточного соединения **I4**

- Промежуточное соединение **I4** получали в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения **F4** начиная с промежуточного соединения **I3** с получением 724 мг желтого твердого вещества (90%).

Получение промежуточного соединения **I5**

- Промежуточное соединение **I5** получали в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения **F5** начиная с промежуточного соединения **I4** с получением 692 мг пены бежевого цвета (99%).

Получение промежуточного соединения **I6**

Промежуточное соединение **Э6** получали в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения **F6** начиная с промежуточного соединения **I5** с получением 710 мг бежевого твердого вещества (колич.).

5 Получение промежуточного соединения **I7**

10 Раствор промежуточного соединения **I6** (270 мг, 0,551 ммоль) и диметилацеталя *N,N*-диметилформамида (73,8 мкл, 0,551 ммоль) в безводном DMF (3,4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4,5 ч. Реакционную смесь разводили DCM и гасили K₂CO₃ (10%, водн.). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали DCM и MeOH (95/5) (дважды). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ЖХ (SiOH неправильной формы, 15–40 мкм, 12 г, сухая загрузка (Celite®), подвижная фаза: DCM/(DCM : MeOH, 80/20), градиент от 95 : 5 до 85 : 15) с выходом 100 мг промежуточного соединения **I7** в виде белого твердого вещества (42%).

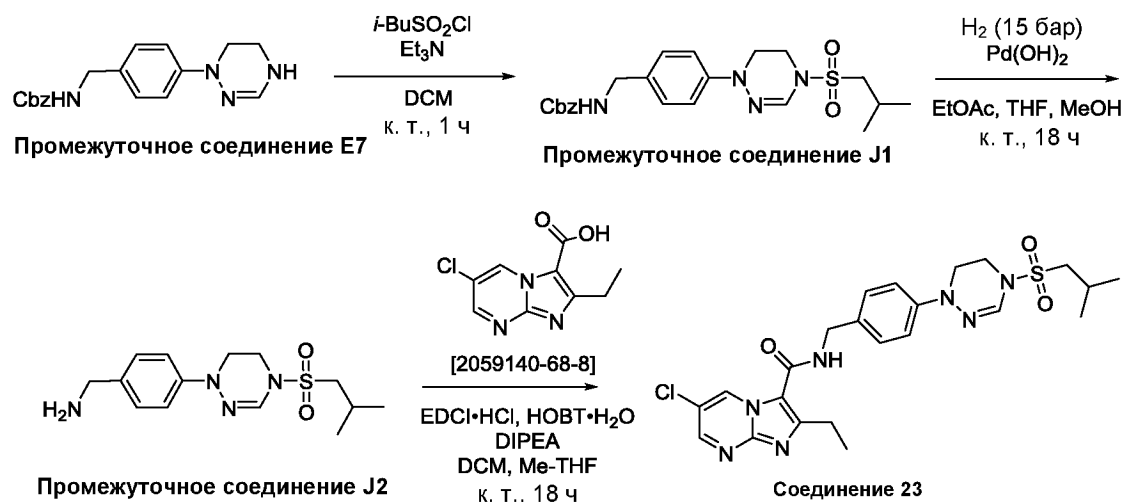
15

Получение соединения **22**

В атмосфере N₂ и при 0 °С к смеси промежуточного соединения **I7** (92,0 мг, 0,216 ммоль) и Et₃N (150 мкл, 1,08 ммоль) в безводном DCM (3,1 мл), безводном Me-TNF (3,1 мл) и безводном 1,4-диоксане (3,1 мл) по каплям добавляли ангидрид трифторметансульфокислоты (0,323 мл, 0,323 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 10 мин и разводили DCM и K₂CO₃ (10%, водн.). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали DCM и MeOH (95/5) (дважды). Комбинированные органические экстракты сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ЖХ (SiOH неправильной формы, 15–40 мкм, 12 г, сухая загрузка (Celite®), подвижная фаза: DCM/MeOH (95/5) в DCM от 100/0 до 80/20). Твердое вещество растирали в EtOAc. Супернатант удаляли и белое твердое вещество сушили под вакуумом в течение 1 ч при 60 °С с получением 28 мг соединения **22** (23%).

30 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 9,04 (д, *J*=1,5 Гц, 1 H) 8,23 (т, *J*=5,7 Гц, 1 H) 7,66 (д, *J*=9,7 Гц, 1 H) 7,45 (дд, *J*=9,5, 2,1 Гц, 1 H) 7,31 (с, 1 H) 7,19 (д, *J*=8,3 Гц, 1 H) 6,93 (д, *J*=2,0 Гц, 1 H) 6,70 (дд, *J*=8,3, 2,0 Гц, 1 H) 4,43 (д, *J*=5,7 Гц, 2 H) 4,07 (уш д, *J*=4,6 Гц, 2 H) 3,86 (уш д, *J*=5,3 Гц, 2 H) 3,84 (с, 3H) 2,96 (д, *J*=7,5 Гц, 2 H) 1,25 (т, *J*=7,5 Гц, 3 H).

Синтез соединения 23



Получение промежуточного соединения J1

- 5 К смеси промежуточного соединения E7 (400 мг, 1,23 ммоль) и Et₃N (0,857 мл, 6,17 ммоль) в безводном DCM (18 мл) добавляли по каплям изобутаносульфилхлорид (0,161 мл, 1,23 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили NaHCO₃ (насыщ. водн.). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали DCM и MeOH
- 10 (95/5) (дважды). Комбинированные органические экстракты сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали препаративной ЖХ (SiOH неправильной формы 15–40 мкм, 24 г, сухая загрузка (Celite®), подвижная фаза: гептан/EtOAc, градиент от 100 : 0 до 0 : 100, затем подвижная фаза EtOAc/MeOH, градиент от 100 : 0 до 95 : 5) с получением 406 мг промежуточного соединения J1 в
- 15 виде зеленого твердого вещества (74%).

Получение промежуточного соединения J2

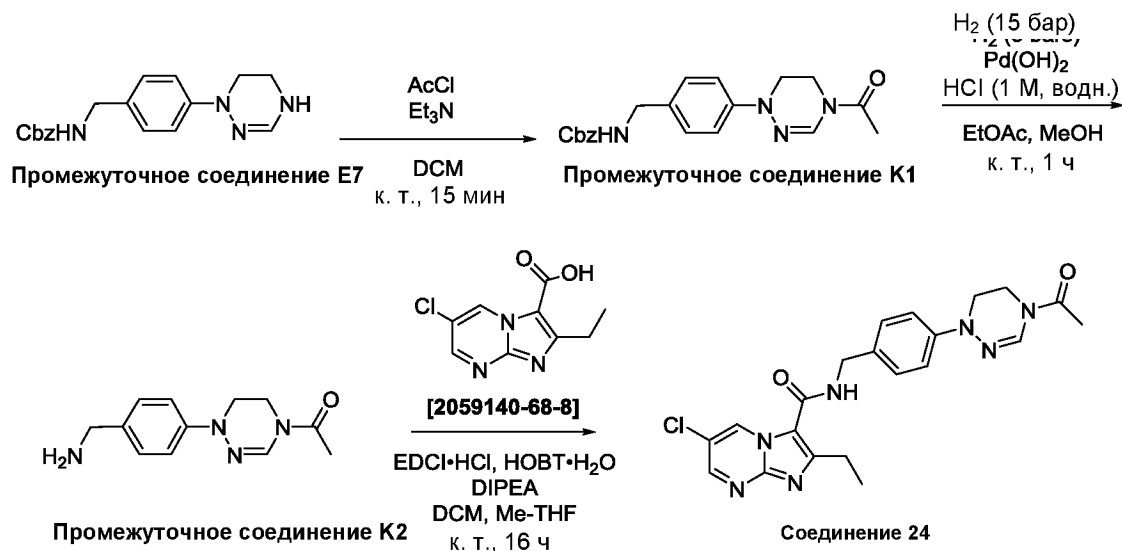
- Смесь промежуточного соединения J1 (406 мг, 0,913 ммоль) и Pd(OH)₂ (264 мг, 0,941 ммоль) в MeOH (20 мл), EtOAc (20 мл) и THF (5 мл) перемешивали при
- 20 комнатной температуре под давлением 15 бар H₂ в течение 18 ч. Реакционную смесь отфильтровывали и промывали MeOH, EtOAc и THF. Фильтрат выпаривали *in vacuo* с получением 180 мг промежуточного соединения J2 в виде желтого твердого вещества (60%).

Получение соединения 23

Смесь 6-хлор-2-этилимидазо[1,2-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты [2059140-68-8] (113 мг, 0,501 ммоль), промежуточного соединения **J2** (180 мг, 0,551 ммоль), EDCI·HCl (96,0 мг, 0,501 ммоль), HOBT·H₂O (76,7 мг, 0,501 ммоль) и DIPEA (431 мкл, 2,50 ммоль) в DCM (10 мл) и Me-THF (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разводили DCM и промывали водой (дважды) и солевым раствором. Органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали препаративной ЖХ (SiOH неправильной формы 15–40 мкм, 12 г, сухая загрузка (Celite®), подвижная фаза: гептан/EtOAc, градиент от 90 : 10 до 0 : 100, затем подвижная фаза: EtOAc/MeOH, градиент от 100 : 0 до 95 : 5) с получением 101 мг соединения **23** в виде светло-желтого твердого вещества (39%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 9,39 (д, *J*=2,8 Гц, 1 H) 8,67 (д, *J*=2,6 Гц, 1 H) 8,51 (т, *J*=6,0 Гц, 1 H) 7,28 (д, *J*=8,7 Гц, 2 H) 7,19 (с, 1 H), 7,17 (д, *J*=8,8 Гц, 3 H) 4,46 (д, *J*=6,0 Гц, 2 H) 3,86 (т, *J*=4,8 Гц, 2 H) 3,69 (т, *J*=4,9 Гц, 2 H) 3,32 (д, *J*=6,6 Гц, 3 H) 3,01 (к, *J*=7,5 Гц, 2 H) 2,13 (м, 1 H) 1,27 (т, *J*=7,6 Гц, 3 H) 1,06 (с, 3 H) 1,04 (с, 3 H).

Синтез соединения 24



Получение промежуточного соединения K1

К смеси промежуточного соединения **E7** (550 мг, 1,70 ммоль) и Et₃N (1,18 мл, 8,48 ммоль) в безводном DCM (24 мл) при 0 °С добавляли по каплям ацетилхлорид (0,145 мл, 2,04 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре

в течение 15 мин и реакцию гасили NaHCO_3 (насыщ., водн.). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали DCM и MeOH (95/5) (дважды). Комбинированные органические экстракты сушили над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток растирали в EtOAc и твердое вещество собирали фильтрацией с получением 320 мг промежуточного соединения **K1** в виде светло-желтого твердого вещества (52%).

Получение промежуточного соединения **K2**

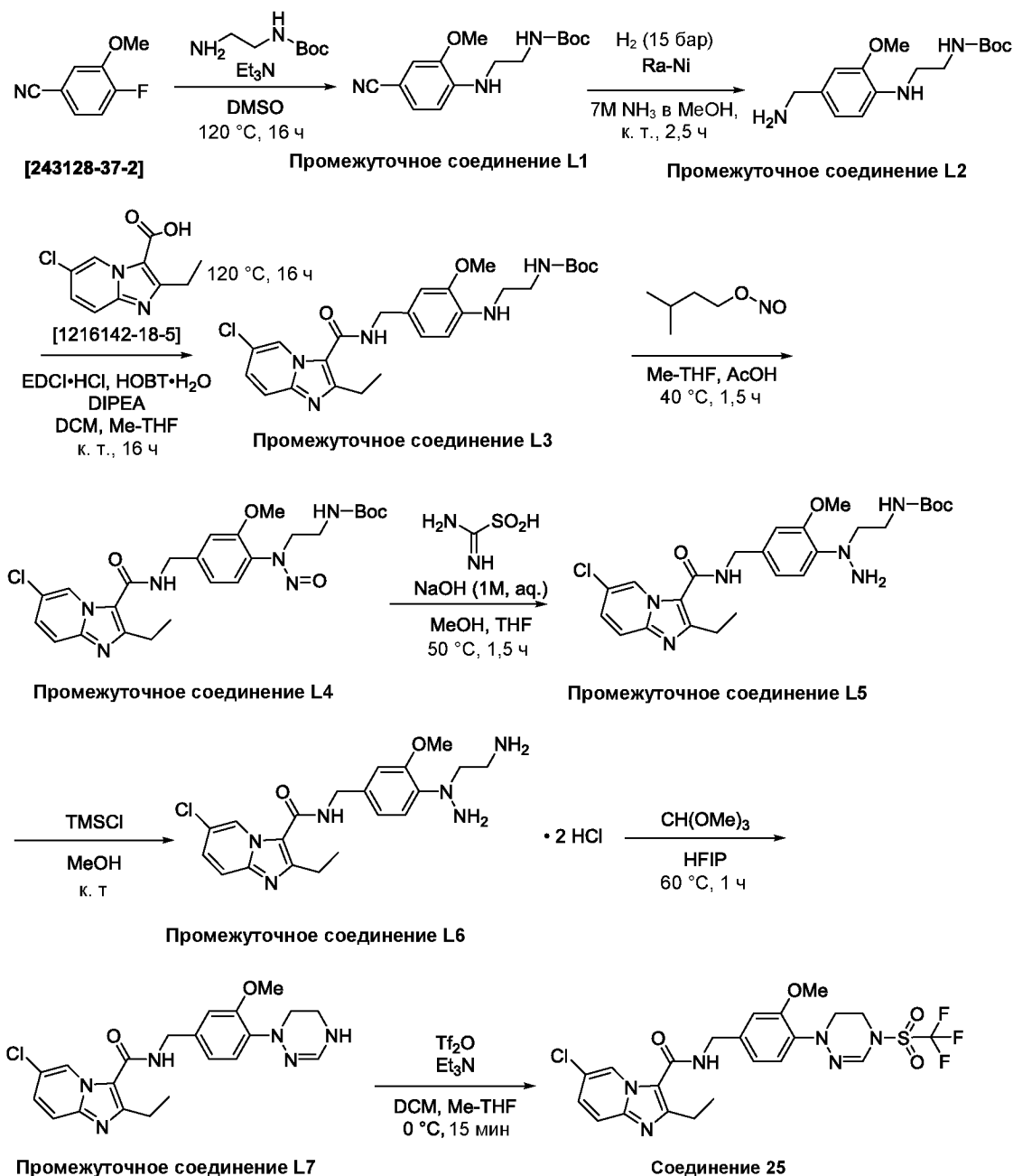
Смесь промежуточного соединения **K1** (256 мг, 0,698 ммоль), $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (157 мг, 0,558 ммоль) и HCl (1M в H_2O , 0,698 мл, 0,698 ммоль) в MeOH (6,4 мл) и EtOAc (6,4 мл) перемешивали при комнатной температуре при 5 бар H_2 в течение 1 ч. реакцию смесь фильтровали и промывали EtOAc и MeOH. Желтое твердое вещество очищали препаративной ЖХ (SiOH неправильной формы 15–40 мкм, 12 г, сухая загрузка (Celite®), подвижная фаза DCM/(DCM/MeOH/ NH_3 водн., 80/20/0,5), градиент от 100 : 0 до 70 : 30) с получением 130 мг промежуточного соединения **K2** (75%).

Получение соединения **24**

К смеси 6-хлор-2-этилимидазо[1,2-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты [2059140–68-8] (98,5 мг, 0,436 ммоль), промежуточного соединения **K2** (129 мг, 0,480 ммоль) и DIPEA (752 мкл, 4,36 ммоль) в DCM (8,8 мл) и Me-THF (5,2 мл) добавляли EDCI·HCl (83,7 мг, 0,436 ммоль) и HOBT· H_2O (66,8 мг, 0,436 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, фильтровали и твердое вещество промывали DCM с получением 114 мг соединения **24** в виде светло-желтого мягкого твердого вещества (59%).

¹H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 9,38 (д, $J=2,2$ Гц, 1 H) 8,61 (д, $J=2,5$ Гц, 1 H) 8,26 (уш т, $J=6,0$ Гц, 1 H) 7,56 (уш с, 1 H) 7,28 (уш д, $J=8,5$ Гц, 2 H) 7,18 (д, $J=8,5$ Гц, 2 H) 4,47 (д, $J=5,7$ Гц, 2 H) 3,84 (уш с, 2 H) 3,64 (т, $J=5,0$ Гц, 2 H) 3,01 (к, $J=7,6$ Гц, 3 H) 2,23 (уш с, 3 H) 1,28 (т, $J=7,4$ Гц, 3 H).

Синтез соединения 25



Получение промежуточного соединения L1

- 5 К смеси 4-фтор-3-метоксибензонитрила [243128–37-2] (4,88 г, 32,3 ммоль) и *N*-вос-этилендиамина (18,0 мл, 0,129 моль) в DMSO (58 мл) добавляли Et₃N (6,65 мл, 42,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120 °С в течение 16 ч.
- Реакционную смесь охлаждали и выливали в солевой раствор. Добавляли EtOAc. Слои разделяли и экстрагировали водную фазу с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты промывали смесью воды и солевого раствора (1/1) (3 раза), сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали *in vacuo*. Остаток очищали
- 10

препаративной ЖХ (SiOH неправильной формы 15–40 мкм, 330 г, сухая загрузка (Celite®), подвижная фаза: гептан/EtOAc, градиент от 100 : 0 до 30 : 70) с получением 5,23 г промежуточного соединения **L1** в виде белого твердого вещества (56%).

5 Получение промежуточного соединения **L2**

Промежуточное соединение **L2** синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения **F2** начиная с промежуточного соединения **L1** и получали 1,09 г зеленого масла (колич.).

10 Получение промежуточного соединения **L3**

К смеси 6-хлор-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты [1216142-18-5] (701 мг, 3,12 ммоль), промежуточного соединения **L2** (1,01 г, 3,43 ммоль) и DIPEA (2,69 мл, 15,6 ммоль) в DCM (60 мл) и Me-THF (40 мл) добавляли EDCI•HCl (598 мг, 3,12 ммоль) и HOBT•H₂O (478 мг, 3,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 15 комнатной температуре в течение 16 часов и разводили DCM и водой. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с использованием DCM (дважды). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (дважды), сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали препаративной ЖХ (SiOH неправильной формы 15–40 мкм, 80 г, сухая загрузка (Celite®), подвижная фаза: 20 гептан/EtOAc, градиент 60 : 40 0 : 100) с получением 1,078 г промежуточного соединения **L3** в виде желтого твердого вещества (69%).

Получение промежуточного соединения **L4**

Промежуточное соединение **L3** (1,08 г, 2,15 ммоль) солюбилизировали в Me-THF 25 (21 мл) и уксусной кислоте (1,23 мл, 21,5 ммоль). Изопентил нитрит (1,44 мл, 10,7 ммоль) добавляли по каплям и реакционную смесь перемешивали при 40 °C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разводили EtOAc и NaHCO₃ (насыщ., водн.). Слои разделяли. Органическую фазу промывали NaHCO₃ (насыщенный, водный). (дважды) и 30 солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали *in vacuo*. Остаток растирали в пентане и супернатант удаляли с получением желтого твердого вещества, которое сушили в вакууме с получением 1,127 г промежуточного соединения **L4** (99%).

Получение промежуточного соединения L5

Промежуточное соединение **L5** получали в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения **F5** начиная с промежуточного соединения **L4** и получали 1,07 г оранжевой пены (97%).

5

Получение промежуточного соединения L6

Промежуточное соединение **L6** получали в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения **F6** начиная с промежуточного соединения **L5** и получали 1,10 г желтого порошка (колич.).

10

Получение промежуточного соединения L7

Смесь промежуточного соединения **L6** (600 мг, 1,14 ммоль) и триметилортоформиата (374 мкл, 3,42 ммоль) в HFIP (10,8 мл) перемешивали при 60 °C в течение 1 ч.

15 Реакционную смесь разводили EtOAc и гасили K₂CO₃ (10%, водн.). Слои разделяли, органическую фазу промывали H₂O и солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали препаративной ЖХ (SiOH неправильной формы 15–40 мкм, 25 г, сухая загрузка (Celite®), подвижная фаза: DCM/(DCM/MeOH, 80/20), градиент от 100 : 0 до 50 : 50) с получением 290 мг промежуточного соединения **L7** в виде немного оранжевого твердого вещества (60%).

20

Приготовление соединения 25

К смеси промежуточного соединения **L7** (290 мг, 0,679 ммоль) и Et₃N (0,472 мл, 3,40 ммоль) в безводном DCM (10 мл) и безводном Me-THF (10 мл) добавляли по каплям трифторметансульфоновый ангидрид (0,815 мл, 0,815 ммоль) при 0 °C.

25 Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 15 минут и разводили DCM.

Последовательно добавляли небольшое количество MeOH и K₂CO₃ (10%, водн.). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали DCM и MeOH (95/5) (дважды).

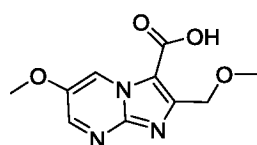
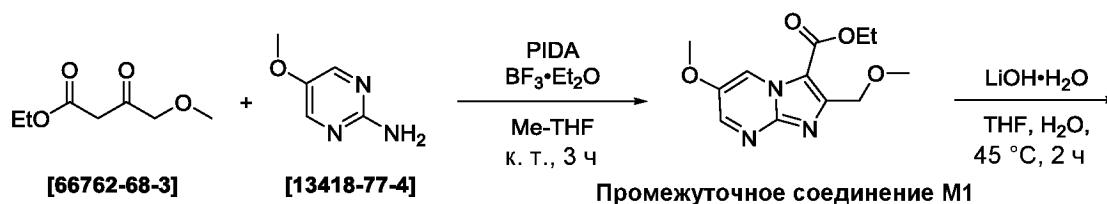
Объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали препаративной ЖХ (SiOH неправильной формы 15–40 мкм, 25 г, сухая загрузка (Celite®), подвижная фаза: гептан/EtOAc, градиент от 70 : 30 до 0 : 10). Желтое твердое вещество растирали в Et₂O, обрабатывали ультразвуком и собирали фильтрацией с получением 135 мг соединения **25** в виде бежевого твердого вещества (36%).

30

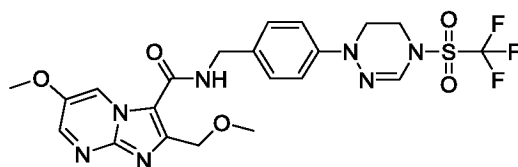
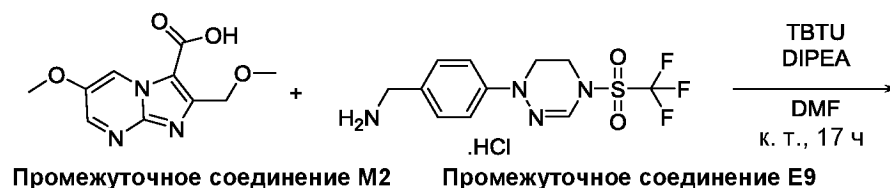
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 9,06 (д, *J*=1,6 Гц, 1 H) 8,47 (уш т, *J*=6,0 Гц, 1 H) 7,66 (д, *J*=9,5 Гц, 1 H) 7,46 (дд, *J*=9,5, 2,2 Гц, 1 H) 7,29 (с, 1 H) 7,21 (д, *J*=7,9 Гц, 1 H) 7,08 (с, 1 H) 6,96 (д, *J*=7,9 Гц, 1 H) 4,52 (д, *J*=6,0 Гц, 2 H) 4,06 (уш т, *J*=4,4 Гц, 2 H) 3,82 (с, 3 H) 3,55 (уш т, *J*=4,7 Гц, 2 H) 3,01 (д, *J*=7,6 Гц, 2 H) 1,27 (т, *J*=7,6 Гц, 3 H).

5

Синтез соединения 26



Промежуточное соединение M2



Соединение 26

10 Получение промежуточного соединения M1

К смеси 2-амино-5-метоксиимидазина [13418-77-4] (4,75 г, 38,0 ммоль), этил-3-оксвалериэтил-3-оксвалерата [4949-44-4] (9,48 мл, 66,4 ммоль) и (диацетоксито)бензола (йодбензолдиактата) (12,2 г, 38,0 ммоль) в безводном Me-THF (150 мл) добавляли по каплям эфир трифторида бора (0,993 мл, 3,80 ммоль).

15 Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Две партии объединяли и смесь разводили EtOAc. Добавляли NaHCO₃ (насыщ., водн.). Слои разделяли и органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над

MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ЖХ (SiOH неправильной формы 15–40 мкм, 330 г, жидкость (DCM), подвижная фаза: гептан/EtOAc, градиент от 85 : 15 до 50 : 50) с получением 4,94 г промежуточного соединения **M1** в виде желтого твердого вещества (26%).

5

Получение промежуточного соединения **M2**

К раствору промежуточного соединения **M1** (500 мг, 2,01 ммоль) в THF (10 мл) добавляли раствор LiOH•H₂O (253 мг, 6,02 ммоль) в воде (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 45 °С, охлаждали до комнатной температуры и добавляли HCl (1 М, водн., 6 мл) с последующим добавлением EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали DCM, затем смесью DCM и MeOH (95/5).

10

Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали *in vacuo* с получением 80 мг промежуточного соединения **M2** (18%).

Получение соединения **26**

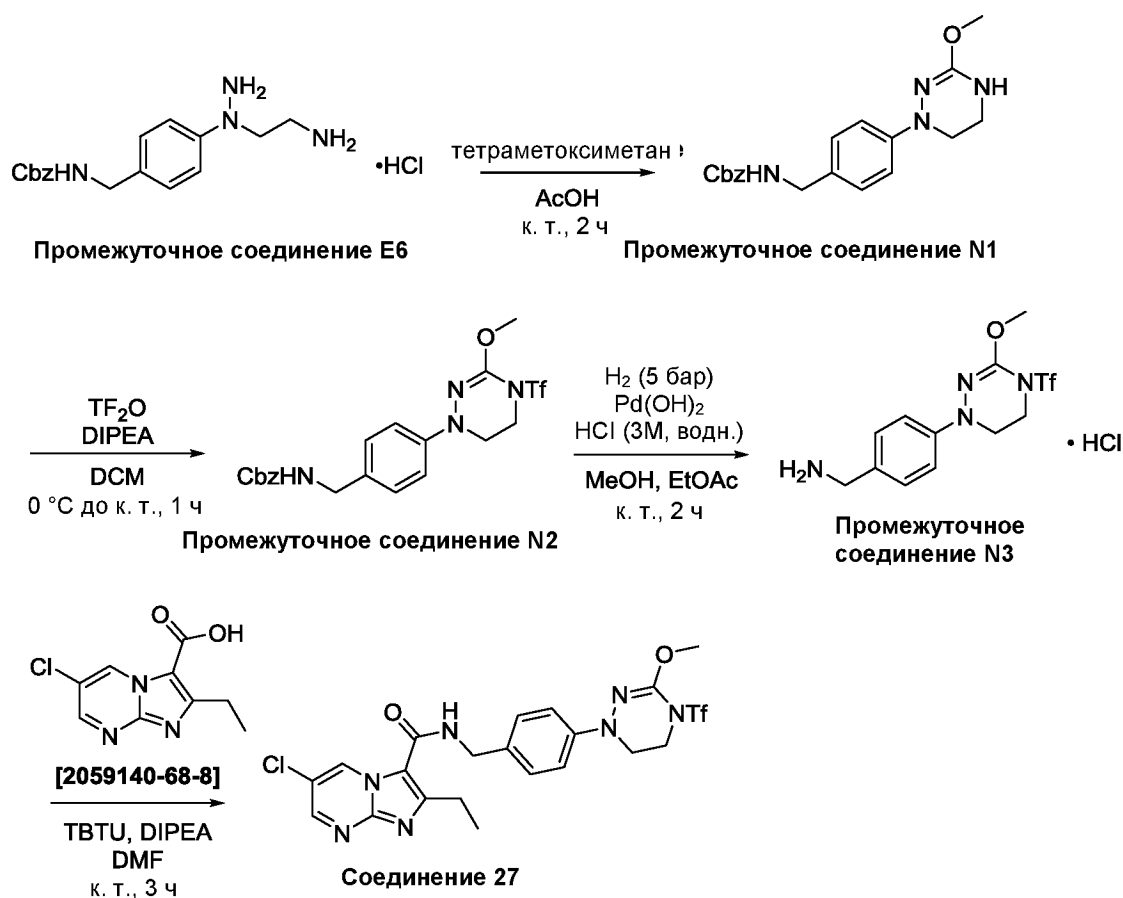
К смеси промежуточного соединения **M2** (80 мг, 0,362 ммоль) и промежуточного соединения **E9** (117 мг, 0,362 ммоль) в DMF (2,44 мл) последовательно добавляли DIPEA (0,156 мл, 0,904 ммоль) и TBUTU (128 мг, 0,398 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов. Реакционную смесь выливали в EtOAc. Органическую фазу промывали солевым раствором (дважды), сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали препаративной ЖХ (SiOH неправильной формы 15–40 мкм, 24 г, ввод жидкой пробы (DCM), подвижная фаза: гептан/EtOAc, градиент от 50 : 50 до 0 : 100) с получением 78 мг соединения **26** в виде белого твердого вещества (41%).

20

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 9,40 (д, J=2,57 Гц, 1 H) 8,68 (д, J=2,69 Гц, 1 H) 8,53 (т, J=5,87 Гц, 1 H) 7,30 (д, J=8,68 Гц, 2 H) 7,15 (д, J=8,68 Гц, 2 H) 4,46 (д, J=5,87 Гц, 2 H) 4,06–4,18 (м, 2 H) 3,85 (с, 3 H) 3,69–3,78 (м, 2 H) 3,01 (к, J=7,54 Гц, 2 H) 1,27 (т, J=7,52 Гц, 3 H).

25

Синтез соединения 27



5 Получение промежуточного соединения N1

Раствор промежуточного соединения E6 (3,00 г, 7,75 ммоль) в уксусной кислоте (30 мл) обрабатывали тетраметоксиметаном (2,58 мл, 19,4 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в DCM и гасили K_2CO_3 (10%, водн.). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали DCM и MeOH (98/2). Комбинированные органические экстракты сушили над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали в вакууме. Неочищенную смесь очищали препаративной ЖХ (SiOH неправильной формы 15–40 мкм, 80 г, жидкость (DCM), подвижная фаза: гептан/EtOAc, градиент от 70 : 30 до 0 : 100) с получением 1,09 г промежуточного соединения N1 в виде масла (40%).

Получение промежуточного соединения N2

К смеси промежуточного соединения N1 (1,00 г, 2,82 ммоль) и DIPEA (0,972 мл, 5,64 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли раствор Tf_2O в DCM (1 М в DCM, 2,96 мл,

2,96 ммоль) по каплям в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и разводили DCM. Смесь промывали NaHCO₃ (насыщ., водн.), сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали *in vacuo*. Остаток очищали препаративной ЖХ (SiOH неправильной формы 15–40 мкм, 40 г, ввод жидкой пробы (DCM), подвижная фаза: гептан/EtOAc, градиент от 80 : 20 до 40 : 60) с получением 680 мг промежуточного соединения **N2** в виде белого твердого вещества (50%).

Получение промежуточного соединения **N3**

В герметичном сосуде высокого давления смесь промежуточного соединения **N2** (630 мг, 1,30 ммоль), Pd(OH)₂ (132 мг, 0,470 ммоль) и HCl (3 М в H₂O, 0,432 мл, 1,30 ммоль) в MeOH (5 мл) и EtOAc (5 мл) гидрировали при 5 бар H₂ при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь фильтровали на слое Celite® с получением 503 мг промежуточного соединения **N3** в виде белого твердого вещества (колич.).

Получение соединения **27**

Смесь промежуточного соединения **N3** (150 мг, 0,665 ммоль), 6-хлор-2-этилимидазо[1,2-а]пиримидин-3-карбоновую кислоту [2059140–68-8] (284 мг, 0,731 ммоль) и DIPEA (0,344 мл, 1,99 ммоль) в DMF (4,5 мл) обрабатывали TBTU (235 мг, 0,731 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разводили EtOAc, промывали водой и солевым раствором, сушили над MgSO₄ фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали препаративной ЖХ (SiOH неправильной формы 40 мкм, 24 г, ввод жидкой пробы (DCM), подвижная фаза: гептан/EtOAc, градиент от 80 : 20 до 20 : 80). Белое твердое вещество солубилизировали в теплом EtOAc и раствор охлаждали до комнатной температуры, затем до 0 °C. Суспензию отфильтровывали, промывали с помощью Et₂O и сушили под вакуумом с получением твердого вещества (71 мг). Фильтрат выпаривали *in vacuo* и комбинировали с твердым веществом. Остаток солубилизировали в теплом состоянии *i*-PrOH и охлажденный до комнатной температуры. Суспензию медленно концентрировали при пониженном давлении (120 мбар) с получением густого раствора. После фильтрации твердое вещество промывали Et₂O и сушили в вакууме с получением 135 мг соединения **27** в виде белого твердого вещества (36%).

15

20

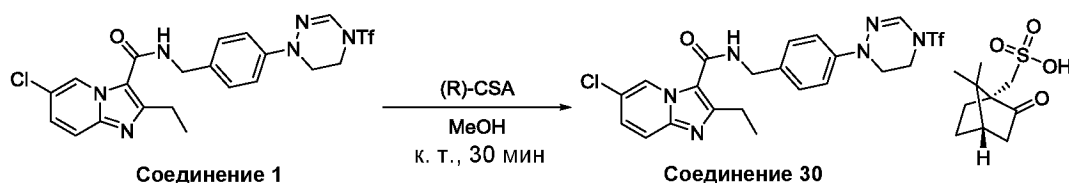


Раствор MeSO_3H в MeOH (9,1% об./об., 368 мкл, 516 мкмоль) добавляли к смеси соединения **1** (300 мг, 567 мкмоль) в MeOH (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 минут и выпаривали досуха. Остаток растирали в Et_2O и растворитель удаляли при пониженном давлении. Твердое вещество

сушили при пониженном давлении с получением 355 мг соединения **29** в виде почти белого твердого вещества (колич.).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 9,13 (с, 1 H) 8,74 (t, *J*=5,3 Гц, 1 H) 7,82 (д, *J*=9,4 Гц, 1 H) 7,73 (д, *J*=9,4 Гц, 1 H) 7,33 (м, *J*=8,7 Гц, 2 H) 7,29 (с, 1 H) 7,19 (м, *J*=8,7 Гц, 2 H) 4,49 (д, *J*=5,9 Гц, 2 H) 4,08 (т, *J*=4,6 Гц, 2 H) 3,83 (т, *J*=4,8 Гц, 2 H) 3,02 (к, *J*=7,5 Гц, 2 H) 2,32 (с, 3 H) 1,27 (т, *J*=7,5 Гц, 3 H).

Синтез соединения 30



(1*R*)-(-)-камфор-10-сульфовую кислоту (110 мг, 473 мкмоль) добавляли к раствору соединения **1** (250 мг, 473 мкмоль) в безводном MeOH (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растирали в Et₂O и растворитель удаляли при

пониженном давлении с получением 359 мг соединения **30** в виде белого твердого вещества (колич.).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 9,12 (д, *J*=1,3 Гц, 1 H) 8,69 (t, *J*=5,3 Гц, 1 H) 7,80 (м, 1 H) 7,69 (м, 1 H) 7,33 (д, *J*=8,6 Гц, 2 H) 7,28 (с, 1 H) 7,19 (д, *J*=8,7 Гц, 2 H) 4,48 (д, *J*=5,7 Гц, 3 H) 4,08 (т, *J*=4,6 Гц, 2 H) 3,83 (т, *J*=4,8 Гц, 2 H) 3,01 (к, *J*=7,6 Гц, 2 H) 2,86 (д, *J*=14,7 Гц, 1 H) 2,65–2,75 (м, 1 H) 2,37 (д, *J*=14,7 Гц, 1 H) 2,23 (дт, *J*=18,1, 3,9 Гц, 1 H) 1,93 (т, *J*=4,5 Гц, 1 H) 1,83–1,91 (м, 1 H) 1,82 (с, 1 H) 1,77 (с, 1 H) 1,21–1,32 (м, 5 H) 1,05 (с, 3 H) 0,74 (с, 3 H).

Синтез соединения 31

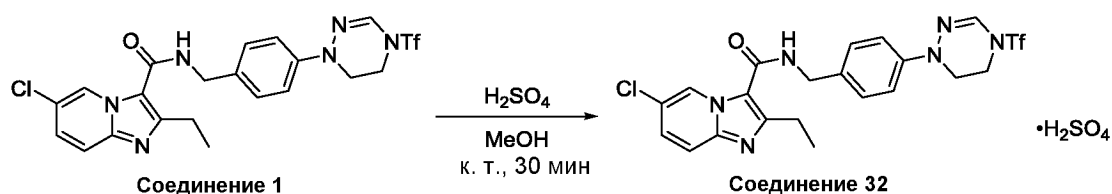


Раствор HCl в EtOH (2,5 М, 89 мкл, 473 мкмоль) добавляли к смеси соединения **1** (250 мг, 473 мкмоль) в MeOH (2,7 мл). Реакционную смесь перемешивали при

комнатной температуре в течение 30 мин, затем выпаривали в вакууме досуха. Остаток растирали в Et₂O и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 269 мг соединения **31** в виде белого твердого вещества (колич.).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 9,12 (с, 1 H) 8,71 (м, 1 H) 7,79 (д, *J*=9,4 Гц, 1 H) 7,68 (д, *J*=8,8 Гц, 1 H) 7,26–7,37 (м, 3 H) 7,19 (д, *J*=8,7 Гц, 2 H) 4,48 (д, *J*=5,9 Гц, 2 H) 4,08 (т, *J*=4,5 Гц, 2 H) 3,83 (т, *J*=4,8 Гц, 2 H) 3,01 (к, *J*=7,6 Гц, 2 H) 1,27 (т, *J*=7,5 Гц, 3 H).

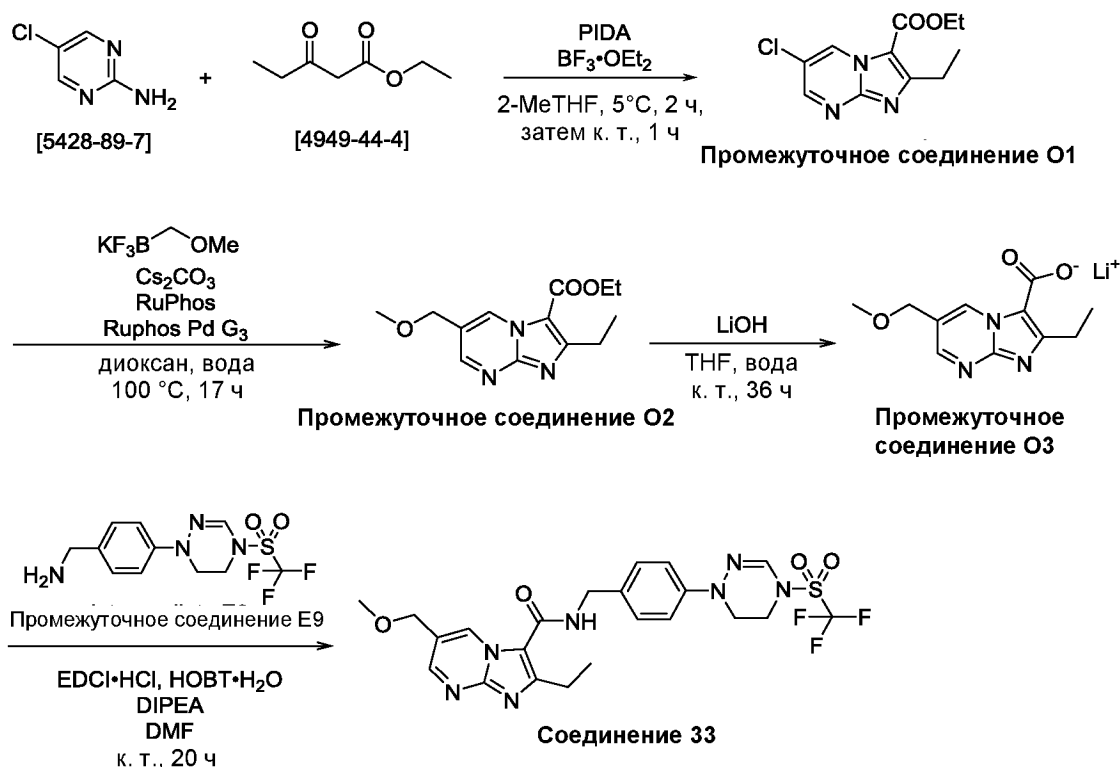
Синтез соединения 32



H₂SO₄ (13 мкл, 238 мкмоль) добавляли к раствору соединения **1** (252 мг, 476 мкмоль) в MeOH (4,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем выпаривали досуха. Остаток растирали в Et₂O и растворитель удаляли при пониженном давлении. Белое твердое вещество высушивали при 60 °С в течение 6 ч в вакууме с получением 271 мг соединения **32** в виде белого твердого вещества (98%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 9,11 (с, 1 H) 8,63 (т, *J*=5,5 Гц, 1 H) 7,76 (д, *J*=9,5 Гц, 1 H) 7,62 (д, *J*=9,8 Гц, 1 H) 7,26–7,36 (м, 3 H) 7,19 (д, *J*=8,7 Гц, 2 H) 4,48 (д, *J*=5,9 Гц, 2 H) 4,07 (т, *J*=4,7 Гц, 2 H) 3,83 (т, *J*=4,7 Гц, 2 H) 3,00 (к, *J*=7,5 Гц, 2 H) 1,26 (т, *J*=7,5 Гц, 3 H).

Синтез соединения 33



5 Получение промежуточного соединения O1

В круглодонную колбу объемом 2 л, оснащенную капельной воронкой, при 5 °С вносили раствор 2-амино-5-хлорпиримидина [5428-89-7] (10 г, 77 ммоль) в Me-THF (350 л). Добавляли этил-3-оксвалерат [4949-44-4] (20 мл, 140 ммоль) и (диацетоксито)бензол (йодбензолдиацетат) (25 г, 78 ммоль). Диэтиловый эфират

10 трифторида бора (1 мл, 3,8 ммоль) добавляли по каплям в течение 30 минут и раствор перемешивали при 5 °С в течение 2 ч. Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Смесь фильтровали. EtOAc и NaHCO₃ (насыщ., водн.) добавляли к фильтрату. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенную смесь очищали препаративной ЖХ (SiOH

15 неправильной формы, 15–40 мкм, 330 г, ввод жидкой пробы (DCM), подвижная фаза: гептан/EtOAc, градиент от 85 : 15 до 50 : 50) с получением промежуточного соединения O1 (2,98 г, 15%).

Получение промежуточного соединения **O2**

Раствор промежуточного соединения **O1** (1,00 г, 3,94 ммоль), трифторборат калия (метоксиметил) [910251-11-5] (1,80 г, 11,8 ммоль) и C_2CO_3 (3,85 г, 11,8 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (1,4 мл) продували азотом. Добавляли RuPhos (184 мг, 0,394 ммоль) и RuPhos Pd G3 (330 мг, 0,394 ммоль). Реакционную смесь снова продували азотом и перемешивали при 100 °С в течение 17 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH неправильной формы 15–40 мкм, 40 г, жидкость (DCM), подвижная фаза: гептан/EtOAc, градиент от 75 : 25 до 0 : 100). Остаток очищали посредством обращенно-фазной хроматографии (неподвижная фаза: YMC-actus Tria, к.т., C18 10 мкм 30*150 мм, подвижная фаза: (вод. NH_4HCO_3 0,2%)/MeCN, градиент от 70 : 30 до 30 : 70) с получением промежуточного соединения **O2** (212 мг, 20%) в виде белого твердого вещества.

Получение промежуточного соединения **O3**

Смесь промежуточного соединения **O2** (130 мг, 0,494 ммоль) и LiOH (14 мг, 0,585 ммоль) в THF (2,3 мл) и воде (2,3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 36 ч. Реакционную смесь выпаривали *in vacuo* с получением 168 мг промежуточного соединения **O3** в виде светло-желтой камеди. Неочищенный продукт использовали как таковой на следующем этапе.

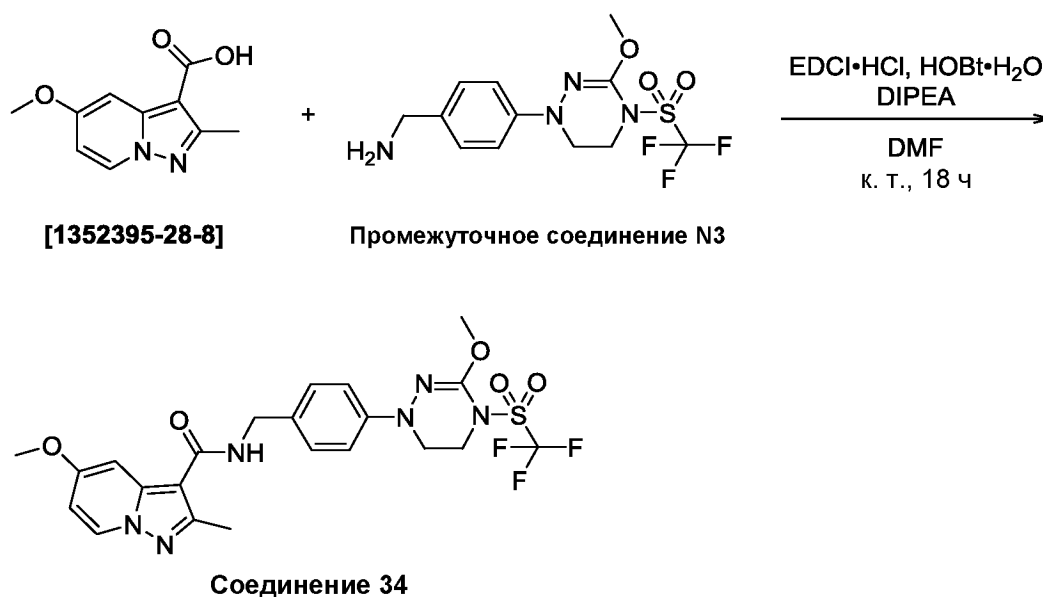
Приготовление соединения **33**

К смеси промежуточного соединения **O3** (168 мг, 0,529 ммоль) и DIPEA (0,275 мл, 1,59 ммоль) в DMF (5 мл) последовательно добавляли HOBt• H_2O (83,0 мг, 0,542 ммоль), EDCI•HCl (102 мг, 0,533 ммоль) и промежуточное соединение **E9** (223 мг, 0,536 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Добавляли DCM и воду. Слои разделяли и органический слой промывали $NaHCO_3$ (насыщ., водн.) и соевым раствором (3 раза), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали. Неочищенную смесь очищали препаративной ЖХ (SiOH неправильной формы 15–40 мкм, 24 г, сухая загрузка (Celite®), подвижная фаза: гептан/(EtOAc/MeOH, 9/1), градиент от 90 : 10 до 0 : 100). Остаток (175 мг) очищали с помощью обращенно-фазной хроматографии (неподвижная фаза: YMC-actus Tria, к.т., C18 10-мкм-30*150 мм, 40 г, сухая загрузка (Celite®), подвижная фаза: (вод. NH_4HCO_3 0,2%)/MeCN, градиент от 90 : 10 до 30 : 70). MeCN выпаривали и продукт

экстрагировали DCM (дважды). Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали в вакууме, получая 154 мг белого твердого вещества. Продукт очищали с помощью обращенно-фазной хроматографии (неподвижная фаза: YMC-actus Tria, к.т., C18 10-мкм-30*150 мм, 40 г, сухая загрузка (Celite®), подвижная фаза: (вод. NH_4HCO_3 0,2%)/MeCN, градиент от 60 : 40 до 45 : 55). MeCN выпаривали и продукт экстрагировали DCM (дважды). Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали в вакууме. Продукт растирали в MeCN и EtOAc, фильтровали и сушили под высоким вакуумом при 50 °C в течение 16 ч с получением соединения **33** (119 мг, 42%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 9,27 (д, $J=2,3$ Гц, 1H) 8,60 (д, $J=2,4$ Гц, 1H) 8,50 (т, $J=6,0$ Гц, 1H) 7,27–7,34 (м, 3H) 7,19 (д, $J=8,7$ Гц, 2H) 4,53 (с, 2H) 4,47 (д, $J=5,9$ Гц, 2H) 4,03–4,12 (м, 2H) 3,79–3,86 (м, 2H) 3,34 (с, 3H) 3,00 (к, $J=7,5$ Гц, 2H) 1,27 (т, $J=7,5$ Гц, 3H).

Синтез соединения **34**

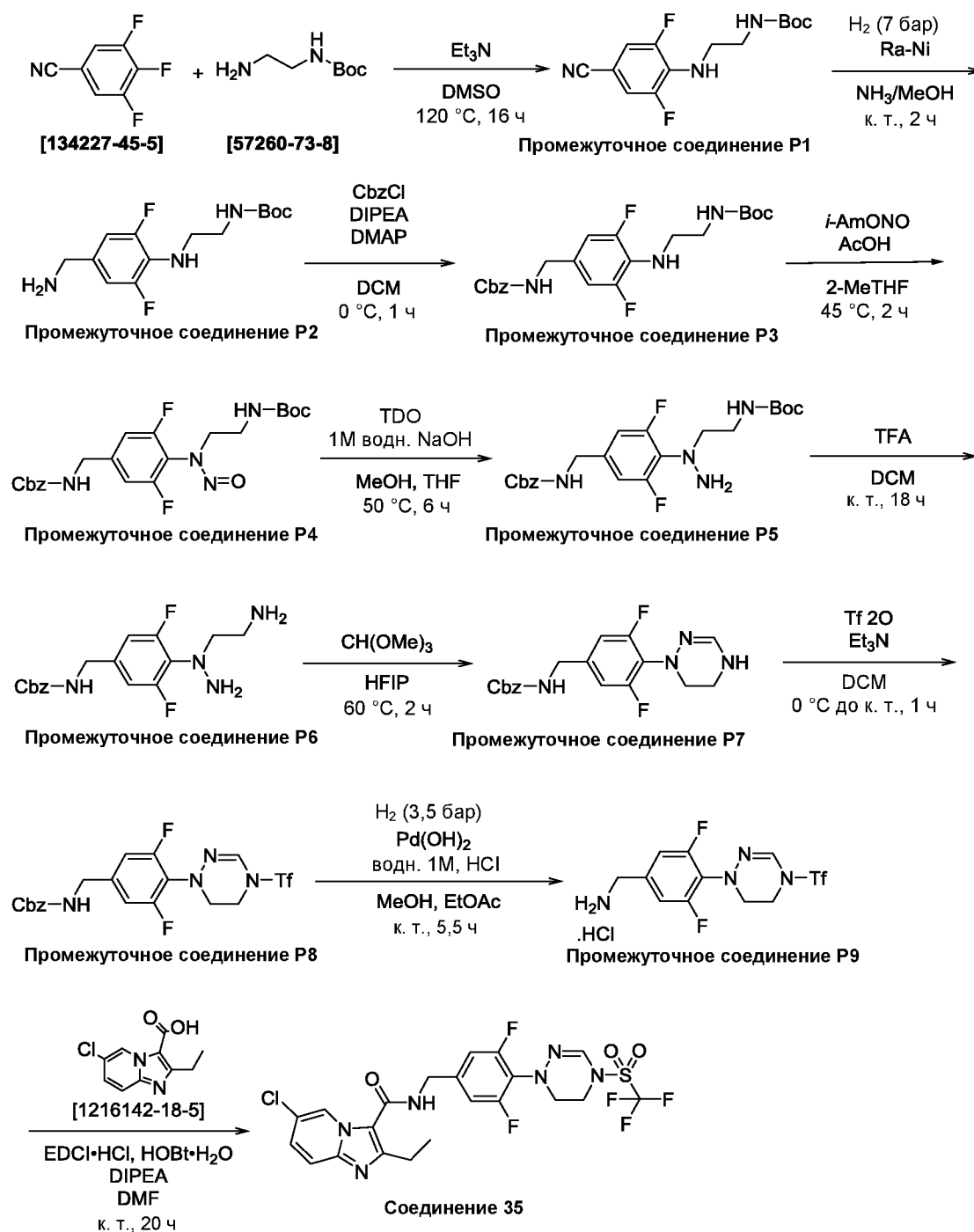


К смеси 5-метокси-2-метилпиразоло [1,5-а] пиридин-3-карбоновой кислоты [1352395–28-8] (80 мг, 0,39 ммоль), промежуточного соединения **N3** (151 мг, 0,39 ммоль) и DIPEA (201 мкл, 1,17 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли $\text{EDCI} \cdot \text{HCl}$ (74 мг, 0,39 ммоль) и $\text{HOBT} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (59 мг, 0,39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов и концентрировали в вакууме. Остаток разводили EtOAc и водой. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с использованием EtOAc. Комбинированные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и

концентрировали. Остаток (229 мг) очищали с помощью обращенно-фазной хроматографии (неподвижная фаза: YMC-actus Tria, к.т., C18 10 мкм (30*150 мм), подвижная фаза: (вод. NH_4HCO_3 0,2%)/MeCN, градиент от 50:50 до 25:75), с получением 118 мг соединения **34**.

- 5 ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 8,49 (д, $J=7,5$ Гц, 1H) 7,85 (т, $J=5,9$ Гц, 1H) 7,22–7,29 (м, 3H) 7,14 (д, $J=8,7$ Гц, 2H) 6,62 (дд, $J=7,5, 2,8$ Гц, 1H) 4,41 (д, $J=6,0$ Гц, 2H) 4,07–4,12 (м, 2H) 3,84 (д, $J=2,3$ Гц, 6 H) 3,69–3,75 (м, 2H) 2,52 (с, 3H).

Синтез соединения 35



5 Получение промежуточного соединения P1

В круглодонной колбе раствор 3,4,5-трифторбензонитрила [134227–45-5] (5 г, 31,8 ммоль), N-бос-1,2-диаминоэтана [57260-73-8] (5,2 мл, 32,8 ммоль) и Et₃N (17,7 мл, 127 ммоль) в безводном DMSO (57 мл) перемешивали при 120 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и DMSO выпаривали с

помощью Genevac. Добавляли EtOAc, воду и NaCl. Слои разделяли и органический слой промывали солевым раствором (3 раза), сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме. Неочищенную смесь солубилизировали в EtOAc и добавляли SiOH. Загруженное сухое вещество выпаривали и промывали гептаном (100 мл).

- 5 Продукт элюировали гептаном/EtOAc (1:1,3 x100 мл). Фильтрат выпаривали с получением 9,30 г промежуточного соединения **P1** в виде бесцветного масла, кристаллизующегося при стоянии (98%).

Получение промежуточного соединения **P2**

- 10 Промежуточное соединение **P2** получали в соответствии с описанием для промежуточного соединения **E2**, начиная с промежуточного соединения **P1** (31,3 ммоль), с получением 9,3 г в виде светло-голубой смолы (99%), которая кристаллизовалась при стоянии.

Получение промежуточного соединения **P3**

Промежуточное соединение **P3** получали после синтеза, описанного для промежуточного соединения **E3**, начиная с промежуточного соединения **P2** (6,64 ммоль), с выходом 1,63 г в виде бесцветного масла (56%), которое кристаллизовалось при стоянии.

20

Получение промежуточного соединения **P4**

Промежуточное соединение **P4** получали в соответствии с описанием для промежуточного соединения **4**, начиная с промежуточного соединения **P3** (3,74 ммоль), с выходом 1,91 г в виде желтого масла (91%).

25

Получение промежуточного соединения **P5**

Промежуточное соединение **P5** получали в соответствии с описанием для промежуточного соединения **E5**, начиная с промежуточного соединения **P4** (3,74 ммоль), с выходом 1,69 г в виде желтого масла (100%), которое

- 30 кристаллизовалось при стоянии.

Получение промежуточного соединения **P6**

Раствор промежуточного соединения **P5** (1,69 г, 3,75 ммоль) в безводном DCM (35 мл) обрабатывали TFA (3,5 мл, 45,7 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при

комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь выпаривали *in vacuo* с получением 3,42 г промежуточного соединения **P6** в виде оранжевой камеди.

Получение промежуточного соединения **P7**

- 5 Триметилортоформиат (1,24 мл, 11,3 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения **P6** (3,42 г, 3,78 ммоль) в HFIP (35 мл) и смесь перемешивали при 60 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разводили EtOAc и подщелачивали NaHCO₃ (насыщ., водн.). Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (один раз). Объединенные органические слои сушили над
- 10 MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении, получая 2,0 г промежуточного продукта **P7** в виде желтой смолы.

Получение промежуточного соединения **P8**

- Триэтиламин (1 мл, 7,19 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения **P7** (1,5 г, 2,83 ммоль) в DCM (28 мл). Затем раствор охлаждали до 0 °С (ледяная/водяная баня) и Tf₂O (1 М в DCM, 3,4 мл, 3,4 ммоль) добавляли по каплям в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин. Смесь медленно
- 15 нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Добавляли DCM, воду и NaHCO₃ (10%, водн.). Слои разделяли и водный слой экстрагировали DCM.
- 20 Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали. Остаток (1,61 г) очищали препаративной ЖХ (SiOH неправильной формы, 30 мкм, 80 г, ввод жидкой пробы (DCM), подвижная фаза: гептан/EtOAc, градиент от 95 : 5 до 50 : 50) с получением 317 мг промежуточного соединения **P8** в виде оранжевой камеди (23% на 3 стадии).

25

Получение промежуточного соединения **P9**

- В герметичном сосуде высокого давления смесь промежуточного соединения **P8** (317 мг, 0,644 ммоль), палладия гидроксид, Pd 20% на углероде, номинально 50% воды (120 мг, 0,171 ммоль) и HCl (1 М, водн., 0,64 мл, 0,64 ммоль) в EtOAc (3,2 мл) и MeOH
- 30 (3,2 мл) гидрировали при 5 бар H₂ при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь фильтровали. Добавляли дополнительное количество палладия гидроксида, Pd 20% на углероде, номинально 50% воды (60 мг, 0,085 ммоль) и HCl (1 М, водн., 0,64 мл, 0,64 ммоль). Смесь гидрировали при 5 бар H₂ при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат выпаривали *in vacuo* с получением

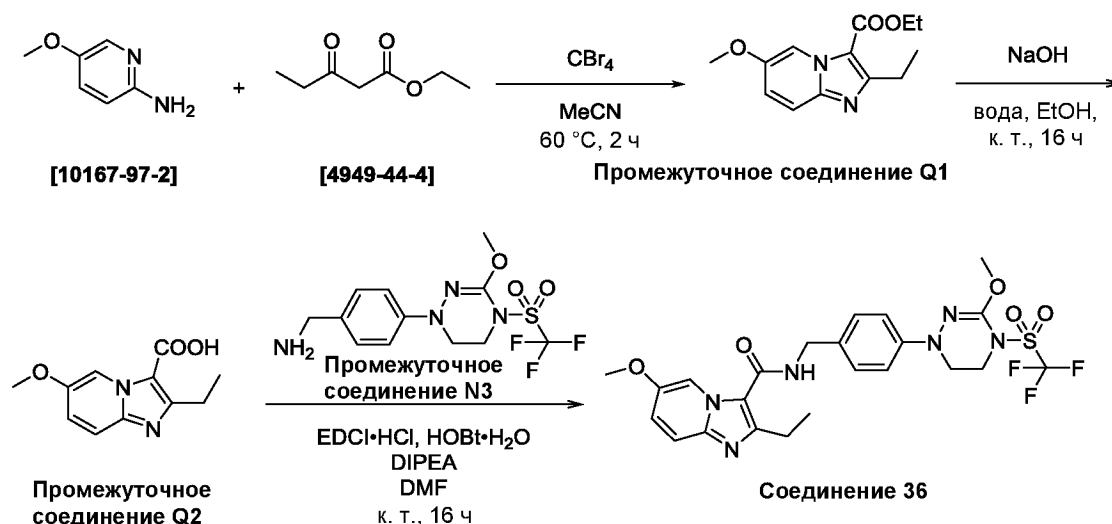
269 мг промежуточного соединения **P9** в виде оранжевой камеди. Неочищенный продукт использовали как таковой на следующем этапе.

Получение соединения 35

- 5 К смеси 6-хлор-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты [1216142-18-5] (80 мг, 0,356 ммоль) и DIPEA (0,245 мл, 1,42 ммоль) в DMF (3,5 мл) последовательно добавляли EDCI•HCl (72 мг, 0,376 ммоль), HOBT•H₂O (60 мг, 0,392 ммоль) и промежуточное соединение **P9** (270 мг, 0,356 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Неочищенную смесь
- 10 обрабатывали DCM и добавляли NaHCO₃ (насыщенный, водный). Слои разделяли и органический слой промывали солевым раствором (дважды), сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток (409 мг) очищали препаративной ЖХ (обычный SiOH30 мкм, 24 г, подвижная фаза: гептан (EtOAc/MeOH, 9/1), градиент от 80 : 20 до 20 : 80). Вторую очистку проводили с помощью обращенно-фазной
- 15 хроматографии (неподвижная фаза: YMC-actus Triа, к.т., C18 25-мкм-30*150 мм, 40 г, сухая загрузка (Celite®), подвижная фаза: (вод. NH₄HCO₃ 0,2%)/MeCN, градиент от 65 : 35 до 25 : 75). Требуемые фракции объединяли и MeCN выпаривали. Продукт экстрагировали DCM (3 раза) и органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали с получением бесцветной камеди (81 мг). Продукт растирали в пентане и
- 20 Et₂O (1/1), выпаривали и сушили под высоким вакуумом при 50 °C в течение 5 ч с получением 66 мг соединения **35** в виде светло-желтого твердого вещества (24%).
- ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 9,11 (м, 1H) 8,45–8,53 (м, 1H) 7,69 (д, *J*=9,4 Гц, 1H) 7,48 (дд, *J*=9,7, 1,8 Гц, 1H) 7,29 (с, 1H) 7,18 (д, *J*=9,5 Гц, 2H) 4,54 (д, *J*=5,6 Гц, 2H) 4,05–4,13 (м, 2H) 3,61–3,70 (м, 2H) 3,03 (к, *J*=7,4 Гц, 2H) 1,23–1,35 (т, *J*=7,4 Гц, 3 H).

25

Синтез соединения 36



Получение промежуточного соединения Q1

Тетрабромид углерода (16 г; 43,4 ммоль) добавляли к смеси 2-амино-5-метоксипиридина [10167-97-2] (3 г, 24,2 ммоль) и этил-3-оксвалерата [4949-44-4] (5,2 мл, 36,6 ммоль) в MeCN (50 мл). Реакционную смесь нагревали при 80 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха. Остаток (20 г) очищали препаративной ЖХ (обычный SiOH 30 мкм, 330 г, сухая загрузка (SiOH), подвижная фаза: гептан/EtOAc, градиент от 80 : 20 до 0 : 100) с получением 1,89 г промежуточного соединения **Q1** в виде твердого вещества зеленого цвета (32%).

Получение промежуточного соединения Q2

К раствору промежуточного соединения **Q1** (1,89 г, 7,61 ммоль) в воде (20 мл) и EtOH (25 мл) добавляли NaOH (913 мг, 22,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество NaOH (304 мг, 7,61 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. EtOH концентрировали. Смесь подкисляли до pH 2–3 с помощью HCl (1 н.). Белый осадок фильтровали и промывали водой и сушили под высоким вакуумом с получением 750 мг промежуточного соединения **Q2** в виде белого твердого вещества (45%).

Получение соединения 36

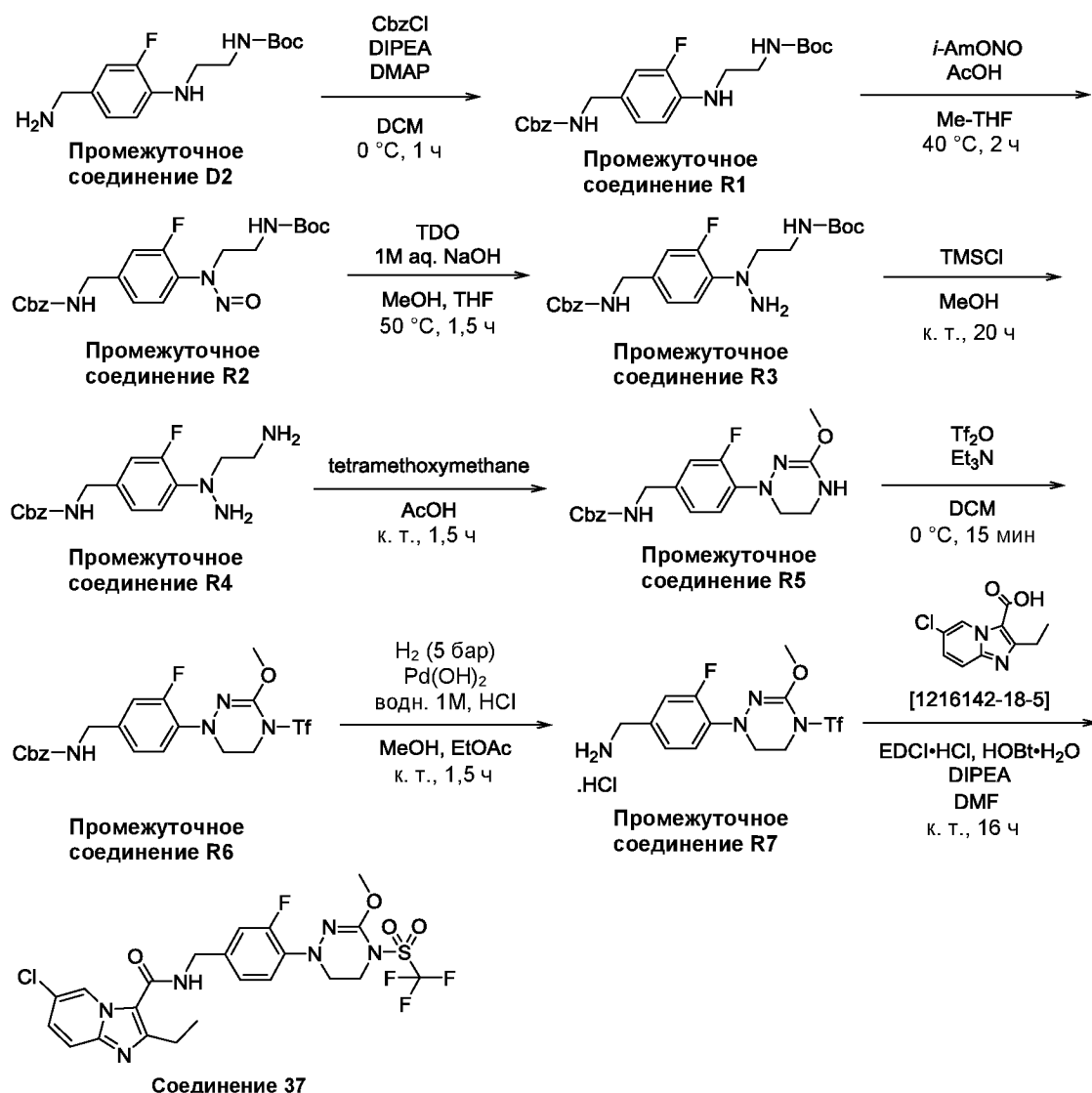
К смеси промежуточного соединения **Q2** (150 мг, 0,681 ммоль) и DIPEA (0,48 мл, 2,79 ммоль) в DMF (7 мл) последовательно добавляли EDCI·HCl (174 мг, 0,908 ммоль), HOBT·H₂O (144 мг, 0,94 ммоль) и промежуточное соединение **N3** (265 мг, 0,681 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов и выпаривали. Остаток поглощали в DCM и добавляли NaHCO_3 (насыщ., водн.). Слои разделяли и органический слой промывали водой и солевым раствором (дважды), сушили над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали. Неочищенную смесь очищали

- 5 препаративной ЖХ (обычный $\text{SiOH}30$ мкм, 24 г, ввод жидкой пробы (DCM), подвижная фаза: гептан/(EtOAc/MeOH, 9/1), градиент от 80 : 20 до 20 : 80). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали с получением белого твердого вещества (304 мг).
10 Продукт перекристаллизовали из MeCN, фильтровали и сушили под высоким вакуумом при 50 °C в течение 3 ч с получением 200 мг соединения **36** в виде белого твердого вещества (53%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 8,65 (д, $J=2,2$ Гц, 1H) 8,23–8,32 (м, 1H) 7,53 (д, $J=9,5$ Гц, 1H) 7,29 (д, $J=8,7$ Гц, 2H) 7,13–7,21 (м, 3H) 4,46 (д, $J=5,9$ Гц, 2H) 4,06–4,17 (м, 2H) 3,85 (с, 3H) 3,72–3,82 (м, 5H) 2,95 (к, $J=7,5$ Гц, 2H) 1,24 (т, $J=7,5$ Гц, 3 H).

Синтез соединения 37



Получение промежуточного соединения **R1**

Промежуточное соединение **R1** получали в соответствии с описанием для промежуточного соединения **E3**, начиная с промежуточного соединения **D2** (7,06 ммоль) и получали 2,53 г в виде почти белого твердого вещества (86%).

Получение промежуточного соединения **R2**

Промежуточное соединение **R2** получали в соответствии с описанием для промежуточного соединения **4**, начиная с промежуточного соединения **R1** (6,06 ммоль) и получали 3,2 г в виде желтого масла, используемого как таковое на следующей стадии без очистки.

Получение промежуточного соединения **R3**

Промежуточное соединение **R3** получали в соответствии с описанием для промежуточного соединения **E5**, начиная с промежуточного соединения **R2** (6,06 ммоль теоретически), с получением 2,22 г в виде желтого масла (87% на 2
5 стадии).

Получение промежуточного соединения **R4**

К раствору **промежуточного соединения R3** (2,22 г, 5,13 ммоль) в MeOH (52 мл) по каплям добавляли TMSCl (5,2 мл, 41 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при
10 комнатной температуре в течение 20 часов и концентрировали в вакууме. К остатку добавляли Et₂O и смолу растирали в порошок. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 2,06 г промежуточного соединения **P4** в виде бледно-зеленого твердого вещества (99%).

Получение промежуточного соединения **R5**

Раствор промежуточного соединения **P4** (1,00 г, 2,47 ммоль) в уксусной кислоте (25 мл) обрабатывали тетраметоксиметаном (0,82 мл, 6,17 ммоль) и перемешивали при
комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли дополнительное количество тетраметоксиметана (0,82 мл, 6,17 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной
20 температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь выливали в DCM и воду. Смесь подщелачивали порошком K₂CO₃ и слои разделяли. Водный слой экстрагировали DCM (один раз) и объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток (685 мг) очищали препаративной ЖХ (SiOH
неправильной формы 40 мкм, 24 г, ввод жидкой пробы (DCM), подвижная фаза:
25 DCM/MeOH, градиент от 100 : 0 до 85 : 15) с получением 445 мг промежуточного соединения **R5** в виде бесцветного масла (48%).

Получение промежуточного соединения **R6**

Промежуточное соединение **R6** получали в соответствии с описанием для
30 промежуточного соединения **P8**, начиная с промежуточного соединения **R5** (1,19 ммоль) и получали 0,45 г в виде бесцветного масла (72%).

Получение промежуточного соединения **R7**

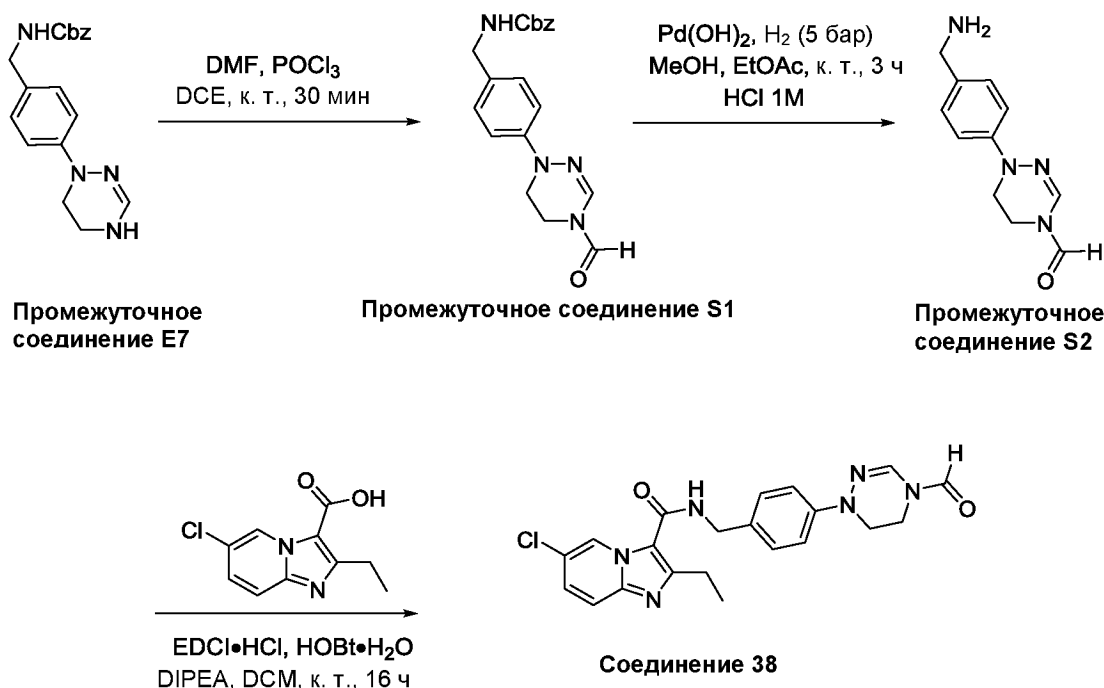
Промежуточное соединение **R7** получали после синтеза, описанного для промежуточного соединения **P9**, начиная с промежуточного соединения **R6** (0,61 ммоль), с выходом 0,24 г в виде бесцветного масла (96%).

5 Получение соединения 37

К смеси 6-хлор-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты [1216142-18-5] (87,3 мг, 0,388 ммоль), промежуточного соединения **R7** (158 мг, 0,388 ммоль) и DIPEA (0,335 мл, 1,94 ммоль) в DMF (5,3 мл) последовательно добавляли EDCI•HCl (74,5 мг, 0,388 ммоль) и HOBT•H₂O (59,5 мг, 0,388 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов и выпаривали в вакууме. Неочищенную смесь очищали препаративной ЖХ (SiOH неправильной формы 15–40 мкм, 12 г, сухая загрузка (Celite®), подвижная фаза: гептан/EtOAc, градиент от 80 : 20 до 30 : 70). Требуемые фракции объединяли и выпаривали в вакууме. Продукт (163 мг) обрабатывали ультразвуком в Et₂O и фильтровали с получением 118 мг соединения **37** в виде белого твердого вещества (53%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 9,09 (д, J=1,6 Гц, 1H) 8,47 (т, J=5,9 Гц, 1H) 7,68 (д, J=9,5 Гц, 1H) 7,42–7,50 (м, 2H) 7,16–7,25 (м, 2H) 4,49 (д, J=5,9 Гц, 2H) 4,07–4,15 (м, 2H) 3,83 (с, 3H) 3,53–3,61 (м, 2H) 3,00 (к, J=7,5 Гц, 2H) 1,27 (т, J=7,5 Гц, 3H).

20 Синтез соединения 38



Получение промежуточного соединения S1

К раствору DMF (103 мкл, 1,33 ммоль) в DCE (6,5 мл) при комнатной температуре добавляли POCl₃ (123 мкл, 1,33 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем смесь охлаждали до 0 °С и по каплям добавляли промежуточное соединение E7 (430 мг, 1,33 ммоль) в DCE (6,5 мл) и смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 часов. Добавляли воду и DCM. Водный слой медленно подщелачивали с помощью NaHCO₃ (т) до pH 8. Слои разделяли и водный слой экстрагировали DCM. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали, получая 421 мг промежуточного соединения S1 в виде желтого твердого вещества. Неочищенный продукт использовали в таком виде на следующей стадии.

Получение промежуточного соединения S2

В герметичном сосуде смесь промежуточного соединения S1 (421 мг, 1,20 ммоль), палладия гидроксида (100 мг, 0,14 ммоль) и HCl 1M в H₂O (1,2 мл, 1,2 ммоль) в MeOH (10,5 мл) и EtOAc (10,5 мл) гидрировали под давлением 5 бар H₂ при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь фильтровали на слое celite® с получением 413 мг промежуточного соединения S2 в виде желтого твердого вещества. Неочищенный продукт использовали в таком виде на следующей стадии.

Получение соединения 38

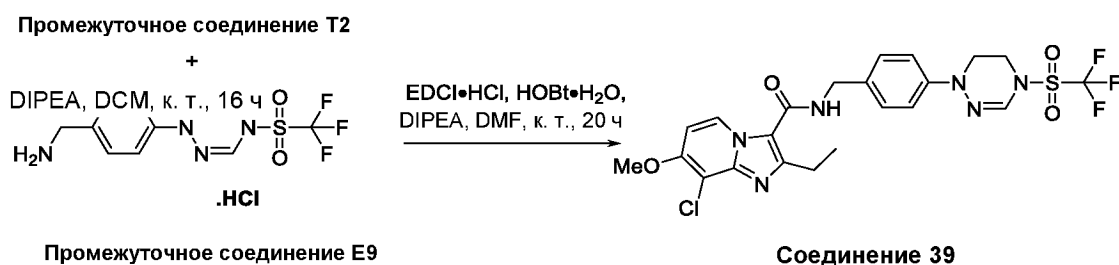
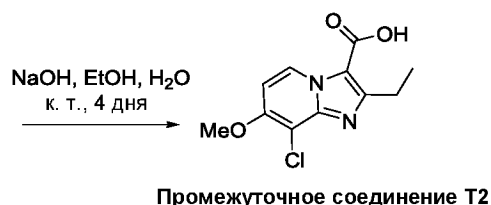
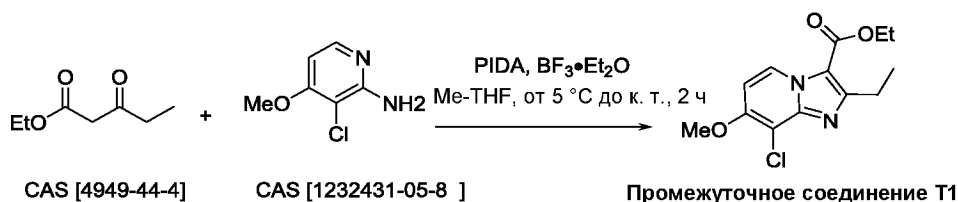
К раствору 6-хлор-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (CAS [1216142-18-5], 240 мг, 1,07 ммоль) и диизопропилэтиламина (0,75 мл, 4,35 ммоль) в DCM (11 мл) добавляли EDCI•HCl (210 мг, 1,10 ммоль) и HOBT•H₂O (170 мг, 1,11 ммоль), затем промежуточное соединение S2 (410 мг, 1,13 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Добавляли DCM и воду. Слои разделяли и органический слой промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и солевым раствором. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью обращенно-фазной хроматографии (стационарная фаза: YMC-actus Tria, к.т., C18, 10-мкм-30*150 мм, 40 г, сухая загрузка (на Celite®), подвижная фаза: Градиент от 80% (водн. NH₄HCO₃ 0,2%), 20% MeCN до 40% (водн. NH₄HCO₃ 0,2%), 60% MeCN). MeCN выпаривали и продукт экстрагировали DCM/MeOH (9 : 1) (3 раза). Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали, получая 176 мг светло-желтого твердого вещества. Его очищали с

помощью обращенно-фазной хроматографии (неподвижная фаза: YMC-actus Triа, к.т., C18, 10-мкм-30*150 мм, 40 г, сухая загрузка (на Celite®), подвижная фаза: Градиент от 60% (водн. NH_4HCO_3 0,2%), 40% MeCN до 45% (водн. NH_4HCO_3 0,2%), 55% MeCN при 16 CV). Все фракции объединяли с получением 139 мг в виде желтого твердого

5 вещества. Его очищали с помощью обращенно-фазной хроматографии (неподвижная фаза: YMC-actus Triа, к.т., C18 10 мкм 30*150 мм, ввод жидкорй пробы (DMSO), подвижная фаза: Градиент от 70% (водн. NH_4HCO_3 0,2%), 30% ACN до 50% (водн. NH_4HCO_3 0,2%), 50% ACN) с получением 39 мг в виде белого твердого вещества. Его солюбилизировали в DCM/MeOH, затем объединяли с предыдущей фракцией, 10 выпаривали и сушили под высоким вакуумом (50 °C, 2 ч) с получением 68 мг в виде твердого вещества почти белого цвета. Совместно выпаривали в MeOH (5 раз), затем сушили под высоким вакуумом (50 °C, 6 ч) с получением 65 мг соединения **38** в виде почти белого твердого вещества (12%)

Основной ротамер (84%) ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6 , 350K) δ м.д. 9,07 (с, 1 H), 8,57 (с, 1 H), 8,15 (уш т, J = 5,2 Гц, 1 H), 7,61 (д, J = 9,5 Гц, 1 H), 7,53 (с, 1 H), 7,39 (дд, J = 9,6, 2,0 Гц, 1 H), 7,28 (д, J = 8,5 Гц, 2 H), 7,19 (д, J = 8,5 Гц, 2 H), 4,47 (д, J = 6,0 Гц, 2 H), 3,78 (уш т, J = 4,7 Гц, 2 H) 3,64 (уш т, J = 4,8 Гц, 2 H), 2,97 (к, J = 7,6 Гц, 2 H), 1,26 (т, J = 7,6 Гц, 3 H). Второстепенный ротамер (16%) ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6 , 350K) δ м.д. 9,07 (с, 1 H), 8,57 (с, 1 H), 8,15 (уш т, J = 5,2 Гц, 1 H), 7,61 (д, J = 9,5 Гц, 1 H), 7,53 (с, 1 H), 7,39 (дд, J = 9,6, 2,0 Гц, 1 H), 7,28 (д, J = 8,5 Гц, 2 H), 7,19 (д, J = 8,5 Гц, 2 H), 4,47 (д, J = 6,0 Гц, 2 H), 3,90 (м, 2 H) 3,73 (м, 2 H), 2,97 (к, J = 7,6 Гц, 2 H), 1,26 (т, J = 7,6 Гц, 3 H). 20

Синтез соединения 39



Получение промежуточного соединения T1

К раствору 3-хлор-4-метоксипиридин-2-амин (CAS [1232431-05-8], 0,2 г, 1,26 ммоль) в 2-МеTHF (6 мл) при 5 °C в атмосфере N₂ добавляли этил-3-оксвалерат (CAS [4949-44-4], 0,18 мл, 1,26 ммоль) и йодбензолдиацетат (диацетоксито)бензол (0,406 г, 1,26 ммоль), затем по каплям добавляли эфирный эфират боронтрифторида (16,5 мкл, 0,063 ммоль). Раствор перемешивали при 5 °C в течение 30 минут, затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Добавляли дополнительное количество этил-3-оксвалерата (0,09 мл, 0,63 ммоль), йодбензолдиацетата (0,203 г, 0,63 ммоль) и боронтрифторида (16,5 мкл, 0,063 ммоль), смесь продували N₂ и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли EtOAc и воду. Слои разделяли и органический слой сушили над MgSO₄, отфильтровывали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной ЖХ (обычный SiOH, 30 мкм, ввод 24 г жидкой пробы (DCM), подвижная фаза: Гептан 95%, EtOAc 5%, изократический при 3 CV, затем градиент до гептана 60%, EtOAc 40% при 12 CV) с получением 295 мг промежуточного соединения T1 в виде белого твердого вещества (83%).

Получение промежуточного соединения T2

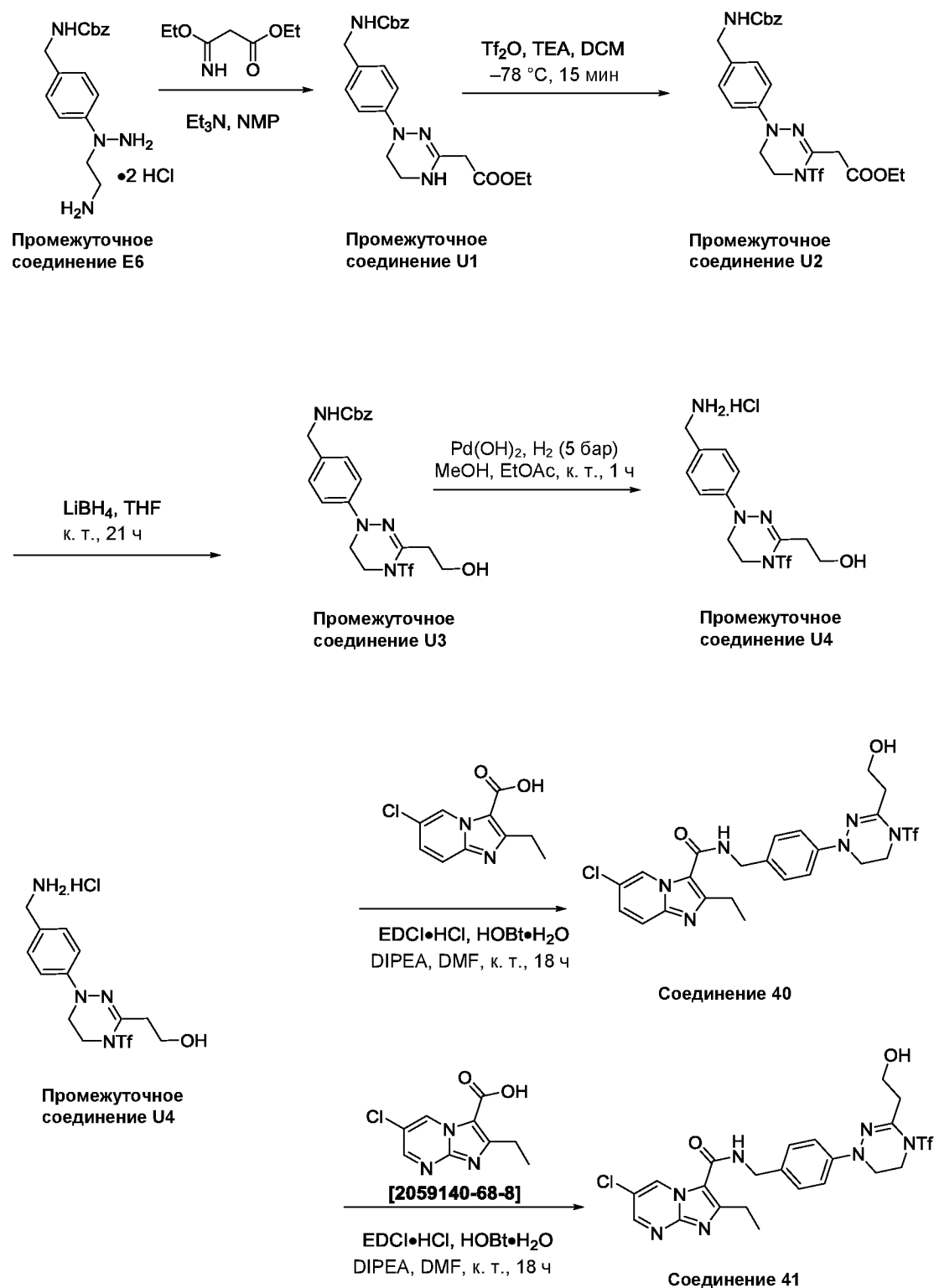
К раствору промежуточного соединения T1 (270 мг, 0,96 ммоль) в воде (4,8 мл) и EtOH (4,8 мл) добавляли NaOH (115 мг, 2,88 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 дней. Смесь выпаривали с получением 371 мг промежуточного соединения T2 в виде светло-желтого твердого вещества (чистота 71%). Неочищенный продукт использовали в таком виде на следующей стадии.

Получение соединения 39

К раствору промежуточного соединения T2 (371 мг, 0,952 ммоль) и диизопропиэтиламина (0,50 мл, 2,90 ммоль) в DMF (9,5 мл) добавляли HOBt•H₂O (160 мг, 1,05 ммоль) и EDCI•HCl (195 мг, 1,02 ммоль), затем промежуточное соединение E9 (400 мг, 0,959 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 20 часов. Затем смесь выпаривали в DCM и добавляли водный насыщенный раствор NaHCO₃. Органический слой отделяли и промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали, получая оранжевую камедь. Неочищенный продукт очищали препаративной ЖХ (SiOH неправильной формы, 15–40 мкм, 50 г, ввод жидкой пробы (в DCM), градиентный градиент: от 75% гептана, EtOAc/MeOH (9 : 1) 25% до 25% гептана, EtOAc/MeOH (9 : 1) 75% при 12 CV). Чистые фракции объединяли и выпаривали с получением 312 мг в виде светло-желтого твердого вещества. Его очищали с помощью обращенно-фазной хроматографии (стационарная фаза: YMC-actus Tria, к.т., C18, 10-мкм-30*150 мм, 40 г, сухая загрузка (на Celite®), подвижная фаза: Градиент от 55% (водн. NH₄HCO₃ 0,2%), 45% MeCN до 5% (водн. NH₄HCO₃ 0,2%), 95% MeCN при 12 CV) с получением 286 мг в виде твердого вещества почти белого цвета. Его обрабатывали ультразвуком в MeCN (суспензия), затем отфильтровывали. Твердое вещество сушили под высоким вакуумом (50 °C, 6 ч) с получением 230 мг соединения 39 в виде белого твердого вещества (43%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,94 (д, J = 7,7 Гц, 1 H), 8,35 (т, J = 5,9 Гц, 1 H), 7,26–7,35 (м, 3 H), 7,12–7,23 (м, 3 H), 4,45 (уш д, J = 5,9 Гц, 2 H), 4,07 (уш д, J = 4,4 Гц, 2 H), 3,99 (с, 3 H), 3,82 (т, J = 4,6 Гц, 2 H), 2,95 (к, J = 7,6 Гц, 2 H), 1,24 (т, J = 7,5 Гц, 3 H).

Получение соединений 40 и 41



Получение промежуточного соединения U1

- Смесь промежуточного соединения E6 (1,00 г, 2,58 ммоль), этил-3-этоксипропаноата гидрохлорида (CAS [2318-25-4], 2,17 г, 7,75 ммоль) и триэтиламина

(1,08 мл, 7,75 ммоль) в NMP (14 мл) перемешивали в течение 18 ч при 150 °С в герметичной пробирке. Реакционную смесь разводили EtOAc и водой. Водную фазу экстрагировали EtOAc (x3). Объединенные органические фазы промывали NaCl насыщ., сушили над MgSO₄ и концентрировали с получением 1,85 г в виде коричневого масла. Его разводили EtOAc и промывали разбавленным раствором NaCl. Органический слой сушили над MgSO₄ и концентрировали, получая 1,03 г промежуточного соединения U1. Неочищенный продукт использовали как таковой на следующем этапе, исходя из теоретического количества.

10 Получение промежуточного соединения U2

При -78 °С по каплям к раствору промежуточного соединения U1 (900 мг, 2,19 ммоль) и триэтиламина (914 мкл, 6,58 ммоль) в сухом DCM (45 мл) добавляли 1M Tf₂O в DCM (3,1 мл, 3,1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин.

15 Реакционную смесь разводили DCM и водой. Органическую фазу сушили над MgSO₄, отфильтровывали и выпаривали с получением 1,0 г. Остаток очищали препаративной ЖХ (SiOH неправильной формы 15–40 мкм, 40 г, ввод жидкой пробы (DCM), градиент подвижной фазы: (EtOAc/MeOH (90 : 10)) в гептане от 0 до 50% при 5 CV, затем в изократическом режиме при 5 CV) с получением 456 мг промежуточного соединения U2 в виде оранжево-коричневого масла (38%).

20

Получение промежуточного соединения U3

Боргидрид лития (276 мкм; 0,553 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения U2 (150 мг; 0,276 ммоль) в THF (5 мл) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Добавляли еще боргидрид лития (276 мкл, 0,553 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 6 часов. Реакционную смесь разводили EtOAc и водой. Водный слой снова экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 раза), сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали досуха с получением 132 мг промежуточного соединения U3 (95%) в виде желтого остатка.

30

Получение промежуточного соединения U4

Соответственно, промежуточное соединение U4 получали так же, как и промежуточное соединение S2, начиная с промежуточного соединения U3 (0,132 г, 0,26 ммоль), с выходом 0,11 г (колич.).

Получение соединения 40

К раствору 6-хлор-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (CAS [1216142-18-5], 67 мг, 0,300 ммоль), промежуточного соединения U4 (110 мг, 0,300 ммоль) и диизопропилэтиламина (155 мкл, 0,901 ммоль) в DMF (4 мл) добавляли EDCI•HCl (58 мг, 0,30 ммоль) и HOBT•H₂O (46 мг, 0,30 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc и воде. Органический слой промывали NaCl насыщ., сушили над MgSO₄, отфильтровывали и концентрировали с получением 143 мг. Неочищенный продукт очищали препаративной ЖХ (SiOH неправильной формы 15–40 мкм, 80 г, ввод жидкой пробы (DCM), градиент подвижной фазы: (EtOAc/MeOH (90 : 10)) в гептане от 0 до 50% при 5 CV, затем в изократическом режиме при 5 CV) с получением 100 мг в виде белого твердого вещества. Его очищали методом обращенно-фазной хроматографии (сферический C18, 25 мкм, 40 г YMC-ODS-25, сухая загрузка (Celite®), градиент подвижной фазы: от 55% (водн. NH₄HCO₃ 0,2%), 45% MeCN до 75% (водн. NH₄HCO₃ 0,2%) MeCN) с получением 19 мг и 59 мг остатка, который совместно выпаривали с EtOH и MeCN с выходом 80 мг соединения 40 в виде желтоватого твердого вещества (общий выход: 57%).

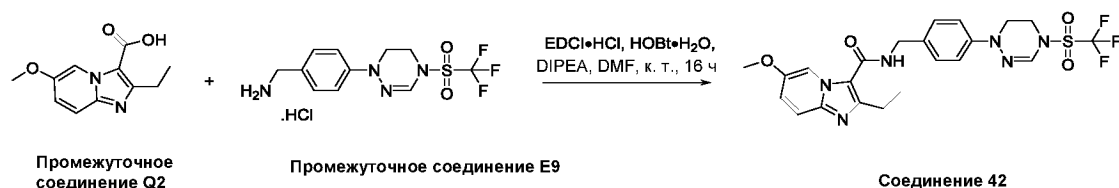
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 9,03–9,13 (м, 1 H) 8,41 (уш т, J=6,0 Гц, 1 H) 7,66 (д, J=9,5 Гц, 1 H) 7,45 (дд, J=9,5, 1,9 Гц, 1 H) 7,32 (д, J=8,5 Гц, 2 H) 7,16 (д, J=8,5 Гц, 2 H) 4,66 (т, J=5,7 Гц, 1 H) 4,47 (д, J=6,0 Гц, 2 H) 3,96 (уш т, J=5,0 Гц, 2 H) 3,84 (т, J=4,9 Гц, 2 H) 3,73 (к, J=6,6 Гц, 2 H) 2,98 (к, J=7,6 Гц, 2 H) 2,74 (т, J=6,9 Гц, 2 H) 1,26 (т, J=7,6 Гц, 3 H)

Получение соединения 41

Соответственно, соединение 41 получали так же, как соединение 40, начиная с 6-хлор-2-этилимидазо[1,2-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (CAS [2059140-68-8], 0,32 ммоль) и промежуточного соединения U4 (0,32 ммоль), с выходом 0,067 г (37%) твердого вещества зеленого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 9,39 (д, J=2,5 Гц, 1 H) 8,68 (д, J=2,5 Гц, 1 H) 8,55 (т, J=5,8 Гц, 1 H) 7,31 (м, J=8,5 Гц, 2 H) 7,15 (м, J=8,5 Гц, 2 H) 4,70 (т, J=5,7 Гц, 1 H) 4,47 (д, J=6,0 Гц, 2 H) 3,95 (уш т, J=4,9 Гц, 2 H) 3,79–3,88 (м, 2 H) 3,72 (к, J=6,6 Гц, 2 H) 3,01 (к, J=7,4 Гц, 2 H) 2,73 (т, J=6,8 Гц, 2 H) 1,27 (т, J=7,6 Гц, 3 H)

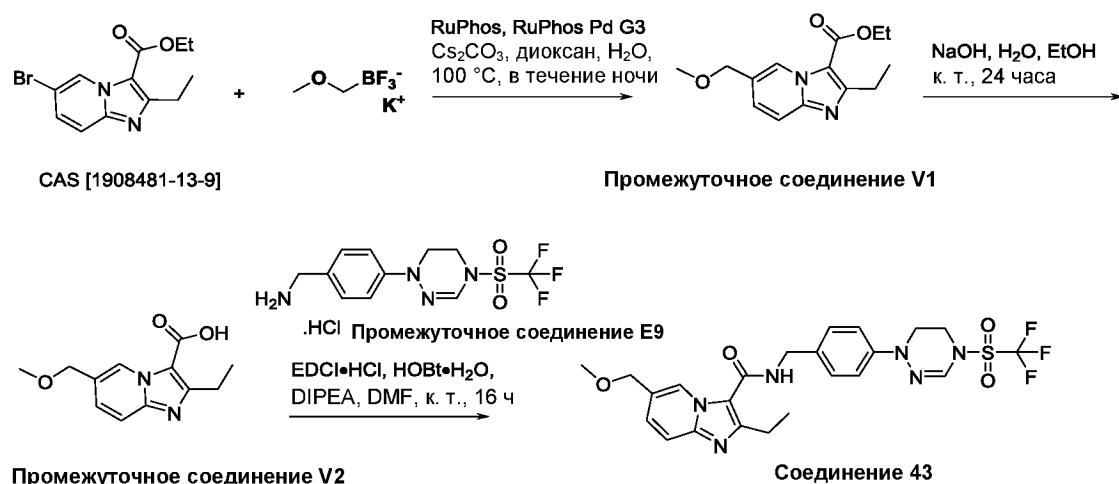
Синтез соединения 42



К раствору промежуточного соединения **Q2** (125 мг, 0,568 ммоль) в диизопропилэтиламине (0,4 мл, 2,32 ммоль) и DMF (6 мл) добавляли EDCI·HCl (145 мг, 0,756 ммоль), HOBT·H₂O (120 мг, 0,784 ммоль), затем промежуточное соединение **E9** (205 мг, 0,571 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь упаривали и обрабатывали DCM и насыщенным водным раствором NaHCO₃. Слои разделяли, органический слой промывали водой, соевым раствором (дважды), сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали препаративной ЖХ (обычный SiOH, 30 мкм, 24 г, ввод жидкой пробы (DCM), градиент подвижной фазы: от 80% гептана, EtOAc/MeOH (9 : 1) 20% до гептана 20%, EtOAc/MeOH (9 : 1) 80% при 12 CV) с получением 166 мг в виде белого твердого вещества. Его перекристаллизовали из MeCN, затем отфильтровали и высушили в высоком вакууме с получением 107 мг соединения 42 в виде белого твердого вещества (36%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,64 (д, *J* = 2,2 Гц, 1 H), 8,30 (т, *J* = 5,8 Гц, 1 H), 7,53 (д, *J* = 9,5 Гц, 1 H), 7,27–7,36 (м, 3 H), 7,14–7,22 (м, 3 H), 4,47 (д, *J* = 5,9 Гц, 2 H), 4,08 (уш т, *J* = 4,5 Гц, 2 H), 3,83 (уш т, *J* = 4,5 Гц, 2 H), 3,76 (с, 3 H), 2,95 (к, *J* = 7,5 Гц, 2 H), 1,24 (т, *J* = 7,5 Гц, 3 H).

Синтез соединения 43



Получение промежуточного соединения V1

В герметичной пробирке суспензию имидазо[1,2-а]-пиридин-3-карбоновой кислоты, 6-бром-2-этил-этилового эфира (CAS [1908481-13-9], 400 мг, 1,35 ммоль), калия (метоксиметил) трифторбората (614 мг, 4,04 ммоль) и карбоната цезия (1,32 г, 4,04 ммоль) в 1,4-диоксане (3,44 мл) и воде (0,49 мл) продували N₂. Добавляли RuPhos (62,8 мг, 0,135 ммоль) и RuPhos Pd G3 (113 мг, 0,135 ммоль), смесь снова продували N₂ затем перемешивали при 100 °С в течение ночи. Смесь отфильтровывали, затем фильтрат выпаривали. Неочищенный продукт очищали препаративной ЖХ (обычный SiOH, 30 мкм, 50 г, сухая загрузка (на Celite®), градиент подвижной фазы: от гептана 90%, EtOAc/MeOH (9 : 1) 10% до гептана 50%, EtOAc/MeOH (9 : 1) 50% при 12 CV) с получением 317 мг промежуточного соединения V1 в виде бесцветной камеди, которая кристаллизовалась при стоянии (66%).

Получение промежуточного соединения V2

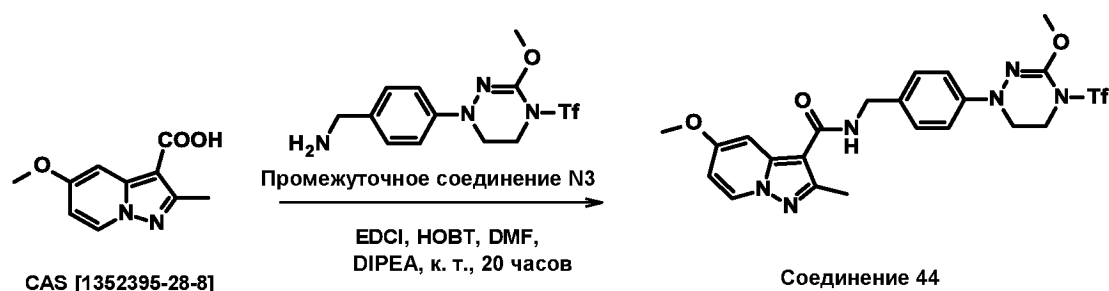
К раствору промежуточного соединения V1 (317 мг, 0,894 ммоль) в воде (4 мл) и EtOH (4 мл) добавляли NaOH (107 мг, 2,68 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Смесь выпаривали с получением 518 мг промежуточного соединения V2 в виде желтой камеди. Неочищенный продукт использовали в таком виде на следующей стадии.

Получение соединения 43

Соответственно, соединение 43 получали так же, как соединение 42, начиная с промежуточного соединения V2 (0,9 ммоль) и промежуточного соединения E9 (0,84 ммоль), с выходом 0,113 г (22%) белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,93 (с, 1 H), 8,38 (т, J = 6,0 Гц, 1 H), 7,58 (д, J = 9,1 Гц, 1 H), 7,26–7,36 (м, 4 H), 7,19 (д, J = 8,5 Гц, 2 H), 4,43–4,51 (м, 4 H), 4,08 (уш т, J = 4,6 Гц, 2 H), 3,83 (т, J = 4,7 Гц, 2 H), 3,30 (с, 3 H), 2,96 (к, J = 7,4 Гц, 2 H), 1,25 (т, J = 7,6 Гц, 3 H).

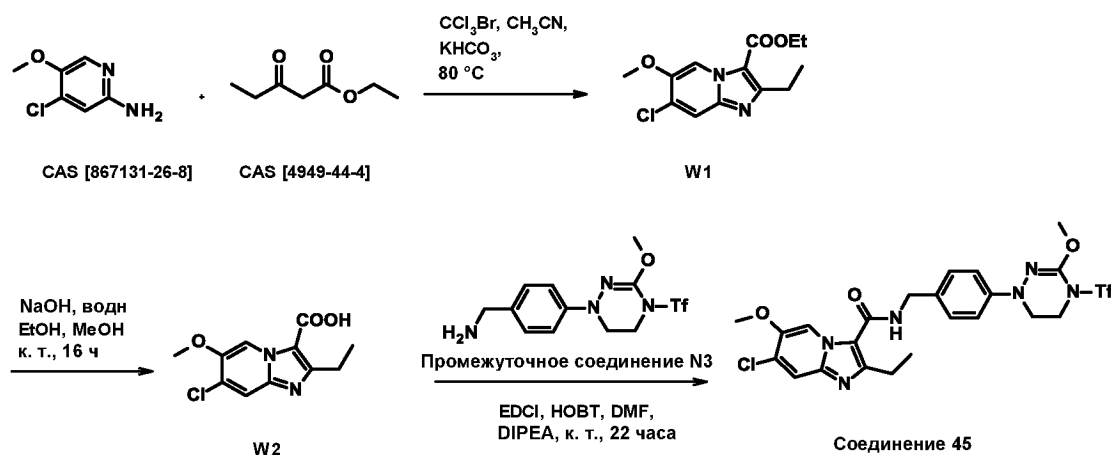
Синтез соединения 44



Соответственно, соединение 44 получали так же, как соединение 42, начиная с 5-метокси-2-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (CAS [1352395-28-8], 0,37 ммоль) и промежуточного соединения N3 (0,37 ммоль) с выходом 0,19 г (42%) белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 8,51 (д, *J*=7,6 Гц, 1 H) 7,91 (т, *J*=6,0 Гц, 1 H) 7,43 (т, *J*=8,7 Гц, 1 H) 7,26 (д, *J*=2,8 Гц, 1 H) 7,12–7,23 (м, 2 H) 6,64 (дд, *J*=7,6, 2,8 Гц, 1 H) 4,44 (д, *J*=5,7 Гц, 2 H) 4,07–4,15 (м, 2 H) 3,86 (с, 3 H) 3,82 (с, 3 H) 3,53–3,60 (м, 2 H) 2,53 (с, 3 H)

Синтез соединения 45



Получение промежуточного соединения W1

К раствору 4-хлор-5-метокси-2-аминопиридина (CAS [867131-26-8], 500 мг, 3,15 ммоль) в сухом ацетонитриле (7,5 мл) добавляли этил-3-оксвалериатэтил-3-оксвалерат (0,90 мл, 6,3 ммоль), бромтрихлорметан (1,1 мл, 11 ммоль) и бикарбонат калия (947 мг, 9,46 ммоль). Смесь перемешивали при температуре 80 °C в течение 16 часов.

Реакционную смесь разводили EtOAc и водой. Органический слой затем промывали соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали препаративной ЖХ (SiOH неправильной формы 15–40 мкм, 40 г, сухая загрузка на Celite®, градиент подвижной фазы: от гептана/EtOAc 95/5 до гептана/EtOAc 40/60 при

15 CV) с получением 458 мг промежуточного соединения W1 в виде желтого твердого вещества (выход 51%).

Получение промежуточного соединения W2

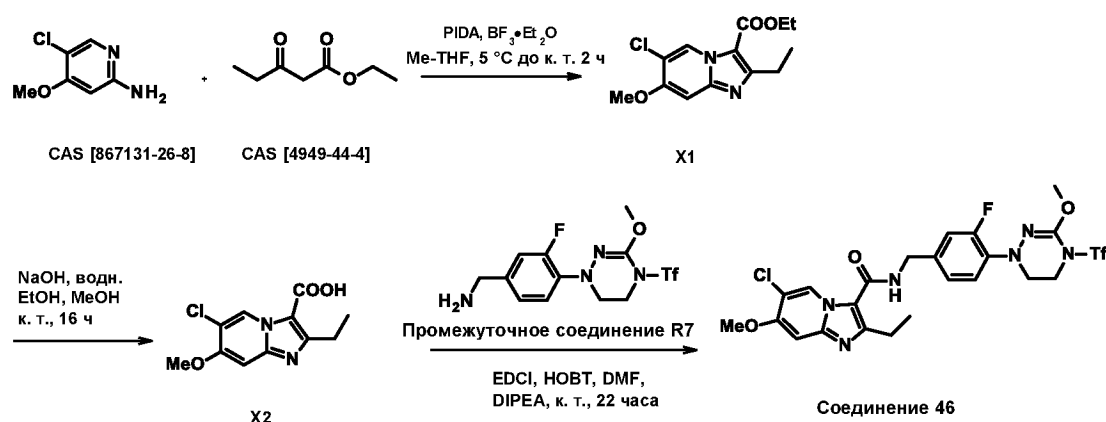
- 5 Смесь промежуточного соединения W1 (456 мг, 1,61 ммоль) и NaOH (194 мг, 4,86 ммоль) в воде (8,1 мл), EtOH (8,1 мл) и MeOH (9,8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь выпаривали. Остаток солюбилизировали MeOH и подкисляли 3Н водным раствором HCl. Раствор выпаривали, получая 726 мг желтого твердого вещества. К желтому твердому веществу добавляли DCM и MeOH. Затем смесь отфильтровывали и фильтрат выпаривали с получением 443 мг промежуточного соединения W2 в виде твердого вещества бежевого цвета (чистота 93%, колич.).

Получение соединения 45

- 15 Соответственно, соединение 45 получали так же, как соединение 42, начиная с промежуточного соединения W2 (0,46 ммоль) и промежуточного соединения N3 (0,46 ммоль) с выходом 0,19 г (69%) твердого вещества бежевого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 8,77 (с, 1 H) 8,32 (т, *J*=5,8 Гц, 1 H) 7,86 (с, 1 H) 7,29 (д, *J*=8,6 Гц, 2 H) 7,15 (д, *J*=8,7 Гц, 2 H) 4,46 (уш д, *J*=5,7 Гц, 2 H) 4,10 (уш т, *J*=4,8 Гц, 2 H) 3,87 (с, 3 H) 3,85 (с, 3 H) 3,74 (уш т, *J*=4,8 Гц, 2 H) 2,95 (к, *J*=7,5 Гц, 2 H) 1,24 (т, *J*=7,5 Гц, 3 H)

Синтез соединения 46



Получение промежуточного соединения X1

Соответственно, промежуточное соединение X1 получали таким же образом, как промежуточное соединение T1, начиная с 5-хлор-4-метоксипиримидин-2-аминa CAS [662117-63-7] (6,31 ммоль) с выходом 1,23 г (69%) в виде светло-желтого твердого вещества.

5

Получение промежуточного соединения X2

Соответственно, промежуточное соединение X2 получали таким же образом, как и промежуточное соединение V2, начиная с промежуточного соединения X1 (4,35 ммоль) с получением 0,83 г (75%) в виде светло-желтого твердого вещества.

10

Получение соединения 46

Соответственно, соединение 46 получали так же, как соединение 42, начиная с промежуточного соединения X2 (0,45 ммоль) и промежуточного соединения R7 (0,43 ммоль) с выходом 0,14 г (48%) белого твердого вещества.

15 **¹H ЯМР** (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 9,11 (с, 1 H), 8,27 (уш т, J = 5,8 Гц, 1 H), 7,44 (т, J = 8,5 Гц, 1 H), 7,16–7,25 (м, 3 H), 4,47 (уш д, J = 5,7 Гц, 2 H), 4,08–4,13 (м, 2 H), 3,95 (с, 3 H), 3,83 (с, 3 H), 3,54–3,59 (м, 2 H), 2,96 (к, J = 7,5 Гц, 2 H), 1,27 (т, J = 7,5 Гц, 3 H)

Синтез соединения 47



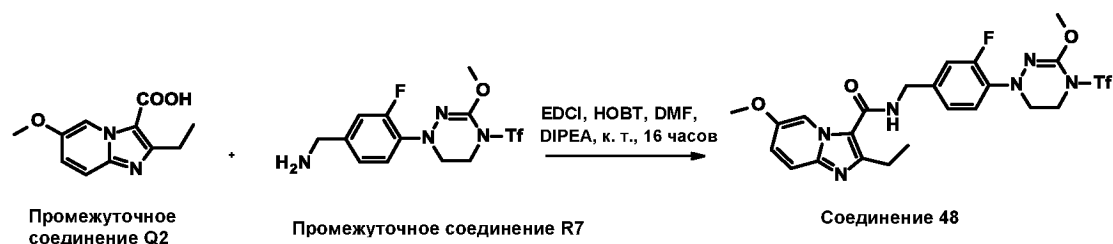
20

Соответственно, соединение 47 получали так же, как соединение 42, начиная с промежуточного соединения 6-хлор-2-этилимидазо[1,2-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты CAS [2059140-68-8] (0,38 ммоль) и промежуточного соединения P9 (0,31 ммоль) с выходом 0,027 г (15%) белого рыхлого твердого вещества.

25 **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 9,35 (д, J = 2,7 Гц, 1 H), 8,63 (д, J = 2,7 Гц, 1 H), 8,52 (т, J = 5,9 Гц, 1 H), 7,21 (с, 1 H), 7,12 (д, J = 9,4 Гц, 2 H), 4,46 (уш д, J = 5,7 Гц, 2 H), 4,01 (уш с, 2 H), 3,57 (уш т, J = 4,3 Гц, 2 H), 2,98 (к, J = 7,5 Гц, 2 H), 1,23 (т, J = 7,5 Гц, 3 H)

Синтез соединения 48

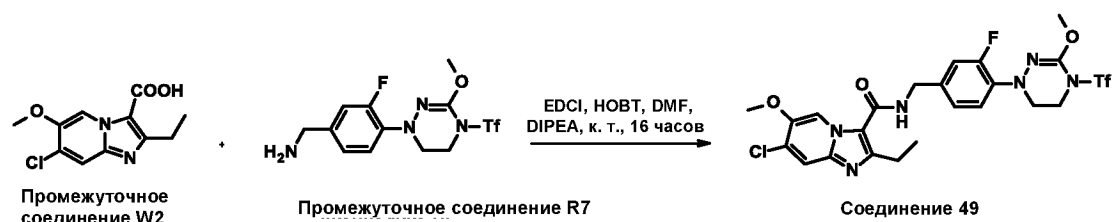
30



Соответственно, соединение 48 получали так же, как соединение 42, начиная с промежуточного соединения Q2 (0,52 ммоль) и промежуточного соединения R7 (0,51 ммоль) с выходом 0,15 г (52%) белого твердого вещества.

- 5 ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,67 (д, J = 2,2 Гц, 1 H), 8,31 (т, J = 5,8 Гц, 1 H), 7,54 (д, J = 9,8 Гц, 1 H), 7,45 (т, J = 8,7 Гц, 1 H), 7,15–7,25 (м, 3 H), 4,49 (д, J = 5,7 Гц, 2 H), 4,07–4,14 (м, 2 H), 3,83 (с, 3 H), 3,78 (с, 3 H), 3,54–3,60 (м, 2 H), 2,98 (к, J = 7,6 Гц, 2 H), 1,26 (т, J = 7,6 Гц, 3 H)

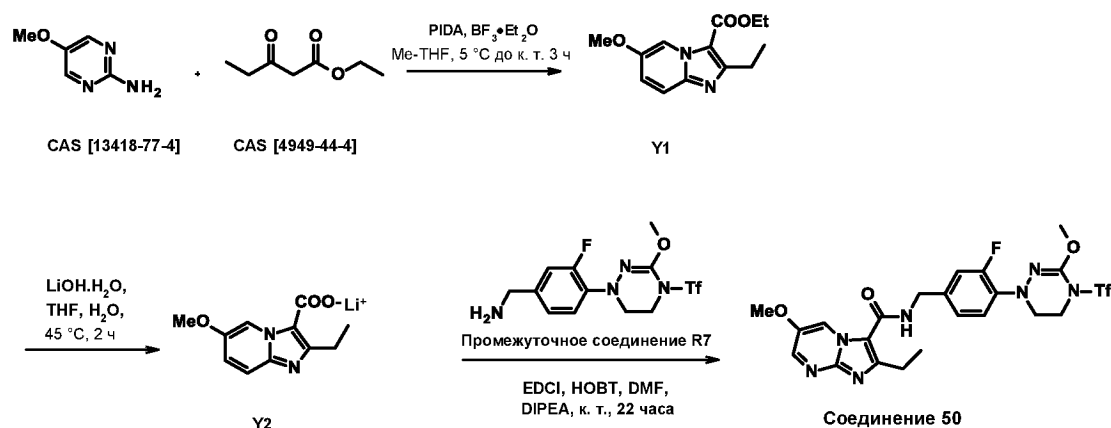
10 Синтез соединения 49



Соответственно, соединение 49 получали так же, как соединение 42, начиная с промежуточного соединения W2 (0,44 ммоль) и промежуточного соединения R7 (0,44 ммоль) с выходом 0,164 г (62%) белого твердого вещества.

- 15 ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,80 (с, 1 H) 8,36 (уш т, J=5,8 Гц, 1 H) 7,87 (с, 1 H) 7,45 (т, J=8,5 Гц, 1 H) 7,15–7,26 (м, 2 H) 4,50 (уш д, J=5,7 Гц, 2 H) 4,10 (уш т, J=5,0 Гц, 2 H) 3,87 (с, 3 H) 3,82 (с, 3 H) 3,56 (уш т, J=5,0 Гц, 2 H) 2,98 (к, J=7,6 Гц, 2 H) 1,26 (т, J=7,6 Гц, 3 H)

Синтез соединения 50



Получение промежуточного соединения Y1

Соответственно, промежуточное соединение Y1 получали таким же образом, как промежуточное соединение X1, начиная с 2-амино-5-метоксипиримидина CAS [13418-77-4] (75,92 ммоль) с получением 4,94 г (26%) в виде желтого твердого вещества.

Получение промежуточного соединения Y2

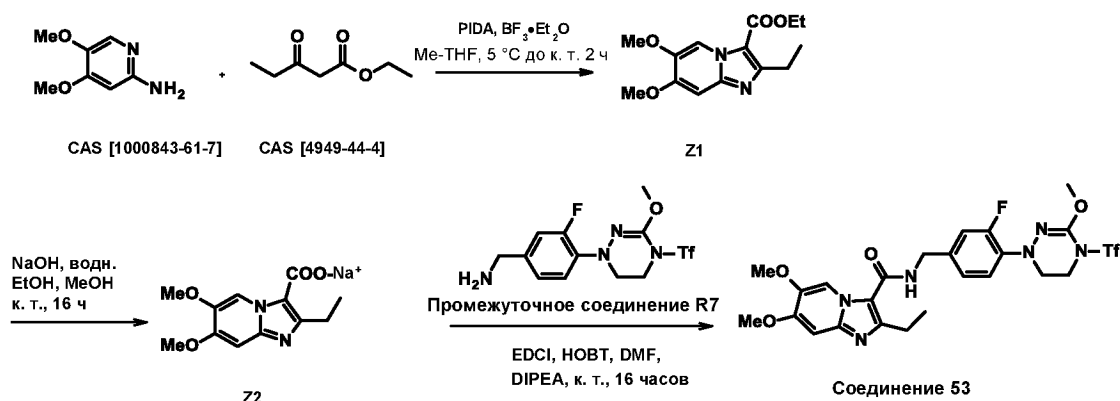
К раствору промежуточного соединения Y1 (150 мг, 0,602 ммоль) в THF (3 мл) добавляли раствор LiOH (75,8 мг, 1,81 ммоль) в воде (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при 45 °C. Смесь выпаривали с получением 218 мг промежуточного соединения Y2 в виде желтого твердого вещества. Неочищенный продукт использовали в таком виде на следующей стадии.

Получение соединения 50

Соответственно, соединение 50 получали так же, как соединение 42, начиная с промежуточного соединения Y2 (0,6 ммоль) и промежуточного соединения R7 (0,55 ммоль) с выходом 0,098 г (31%) белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,96 (д, J = 2,9 Гц, 1 H), 8,52 (д, J = 2,9 Гц, 1 H), 8,41 (т, J = 5,9 Гц, 1 H), 7,45 (т, J = 8,6 Гц, 1 H), 7,15–7,26 (м, 2 H), 4,50 (д, J = 5,7 Гц, 2 H), 4,08–4,14 (м, 2 H), 3,86 (с, 3 H), 3,83 (с, 3 H), 3,53–3,59 (м, 2 H), 3,02 (к, J = 7,5 Гц, 2 H), 1,28 (т, J = 7,5 Гц, 3 H)

Синтез соединения 53



Получение промежуточного соединения Z1

Соответственно, промежуточное соединение Z1 получали таким же образом, как промежуточное соединение X1, начиная с 4,5-диметоксипиридин-2-иламина CAS [1000843-61-7] (1,3 ммоль) с получением 0,135 г (37%) в виде светло-желтого твердого вещества

Получение промежуточного соединения Z2

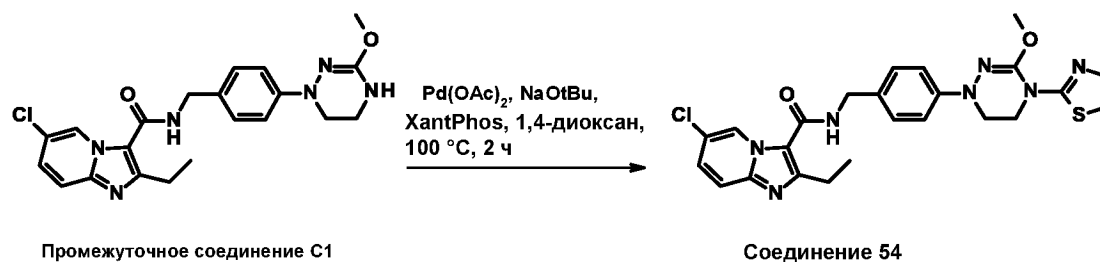
Соответственно, промежуточное соединение Z2 получали таким же образом, как и промежуточное соединение X2, начиная с промежуточного соединения Z1 (0,49 ммоль), с получением 0,209 г (63%) в виде светло-желтого твердого вещества.

Получение соединения 53

Соответственно, соединение 53 получали так же, как соединение 42, начиная с промежуточного соединения Z2 (0,48 ммоль) и промежуточного соединения R7 (0,4 ммоль) с выходом 0,149 г (39% за последние 2 этапа) белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,67 (с, 1 H), 8,11 (т, J = 5,8 Гц, 1 H), 7,44 (т, J = 8,6 Гц, 1 H), 7,15–7,23 (м, 2 H), 7,05 (с, 1 H), 4,47 (д, J = 5,7 Гц, 2 H), 4,07–4,14 (м, 2 H), 3,87 (с, 3 H), 3,83 (с, 3 H), 3,76 (с, 3 H), 3,53–3,59 (м, 2 H), 2,95 (к, J = 7,5 Гц, 2 H), 1,25 (т, J = 7,5 Гц, 3 H)

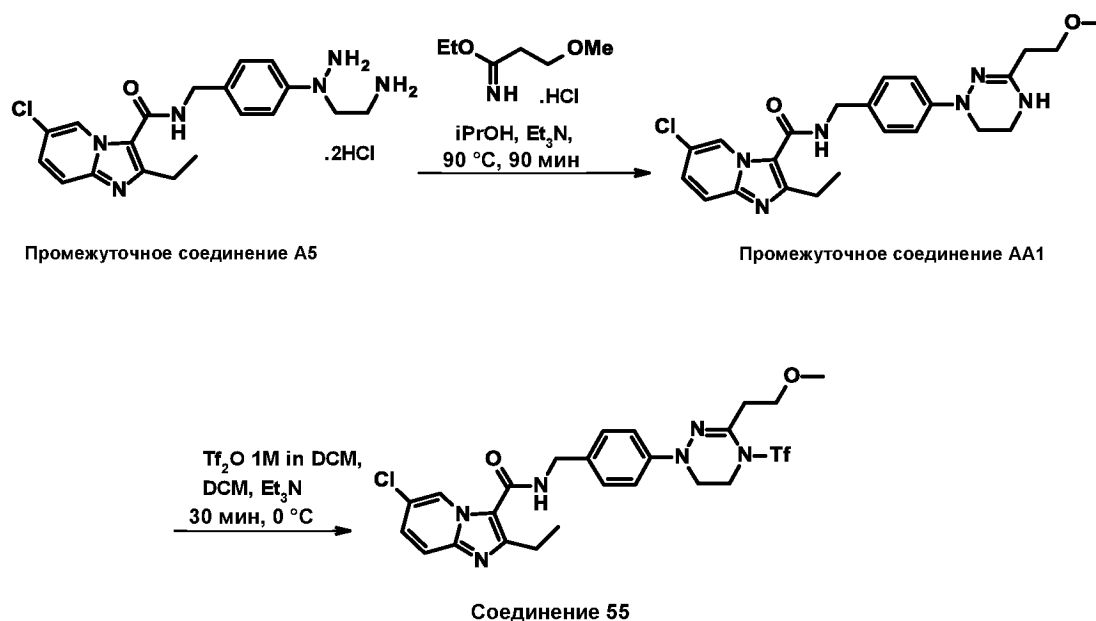
Синтез соединения 54



Смесь промежуточного соединения C1 (190 мг, 0,534 ммоль), 2-бромтиазола (48,1 мкл, 0,534 ммоль) и трет-бутоксид натрия (214 мг, 2,23 ммоль) в сухом 1,4-диоксане (5 мл) продували N₂ (3 раза). Добавляли XantPhos (51,5 мг, 89,0 мкмоль) и Pd(OAc)₂ (9,99 мг, 44,5 мкмоль) и смесь продували N₂ (3 раза). Реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь разводили EtOAc/MeOH (95/5) и водой. Водный слой экстрагировали EtOAc (дважды). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, отфильтровывали и выпаривали с получением желтого твердого вещества. Твердое вещество очищали препаративной ЖХ (обычный SiOH 30 мкм, 25 г, сухая загрузка (целит®), градиент подвижной фазы: от DCM 100% до DCM/(DCM: MeOH 80:20) 90/10 при 15 CV). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали под вакуумом с получением бледно-желтого твердого вещества. Твердое вещество растирали в Et₂O, отфильтровывали, промывали с помощью Et₂O и затем сушили под вакуумом с получением 153 мг соединения 54 в виде белого твердого вещества (выход 67%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 9,08 (д, *J*=1,5 Гц, 1 H) 8,42 (т, *J*=5,9 Гц, 1 H) 7,66 (д, *J*=9,6 Гц, 1 H) 7,45 (дд, *J*=9,5, 2,1 Гц, 1 H) 7,40 (д, *J*=3,7 Гц, 1 H) 7,27 (д, *J*=8,7 Гц, 2 H) 7,22 (д, *J*=8,7 Гц, 2 H) 7,17 (д, *J*=3,7 Гц, 1 H) 4,46 (д, *J*=5,8 Гц, 2 H) 4,20 (т, *J*=5,1 Гц, 2 H) 3,92 (с, 3 H) 3,67 (т, *J*=5,1 Гц, 2 H) 2,98 (к, *J*=7,6 Гц, 2 H) 1,26 (т, *J*=7,6 Гц, 3 H)

Синтез соединения 55



Получение промежуточного соединения AA1

В герметичной пробирке смесь промежуточного соединения A5 (300 мг, 0,652 ммоль),

5 3-метоксипропионидиновой кислоты этилового эфира (328 мг, 1,96 ммоль) и триэтиламина (272 мкл, 1,96 ммоль) в 2-пропанол (6 мл) перемешивали в течение 1,5 ч при 90 °C. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали. Остаток поглощали в EtOAc и добавляли водный раствор NaHCO₃ (1%). После разделения водную фазу экстрагировали EtOAc (дважды). Объединенные

10 органические слои сушили над MgSO₄, отфильтровывали и концентрировали с получением 280 мг промежуточного соединения AA1 в виде светло-желтого масла, которое кристаллизовали при отстаивании (94%).

Получение соединения 55

15 Триэтиламин (0,281 мл, 2,02 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения AA1 (230 мг, 0,506 ммоль) в сухом DCM (4,6 мл). Затем раствор охлаждали при 0 °C (ледяная баня). По каплям добавляли 1M раствор Tf₂O (1,01 мл, 1,01 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 мин. Добавляли DCM и водный раствор NaHCO₃ (10%). Слои разделяли и водный слой экстрагировали DCM.

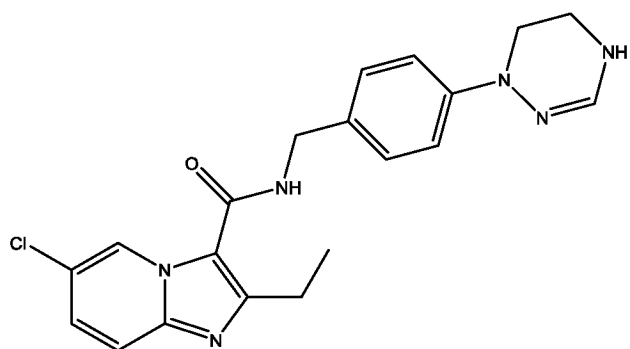
20 Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, отфильтровывали и выпаривали с получением коричневой камеди, которую очищали препаративной ЖХ (обычный SiOH, 30 мкм, 24 г, ввод жидкой пробы (DCM), градиент подвижной фазы: от гептана 90%, EtOAc/MeOH (9 : 1) 10% до 25% гептана, EtOAc/MeOH (9 : 1) 75% при 12 CV).

Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали с получением 208 мг в виде желтого твердого вещества. Его очищали с помощью обращенно-фазной хроматографии (неподвижная фаза: YMC-actus Tria, к.т., C18, 25 мкм, 30*150 мм, 40 г, сухая загрузка (Celite®) подвижная фаза: Градиент от 60% (водн. NH_4HCO_3 0,2%), 40% MeCN до 100% MeCN при 12 CV). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали с получением 175 мг в виде желтого твердого вещества. Его очищали препаративной ЖХ (обычный SiOH, 30 мкм, 24 г, ввод жидкой пробы (DCM), градиент подвижной фазы: от гептана 90%, EtOAc/MeOH (9 : 1) 10% до гептана 25%, EtOAc/MeOH (9 : 1) 75% при 12 CV). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали с получением 146 мг в виде белого твердого вещества. Этот продукт был очищен обращенно-фазной хроматографией (неподвижная фаза: YMC-actus Tria, к.т., C18, 25 мкм, 30*150 мм, 40 г, сухая загрузка (Celite®) подвижная фаза: Градиент от 60% (водн. NH_4HCO_3 0,2%), 40% MeCN/MeOH (1 : 1) до 15% (водн. NH_4HCO_3 0,2%), 85% MeCN/MeOH (1:1) при 14 CV). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали с получением 129 мг в виде белого твердого вещества. Его очищали с помощью хиральной СФХ (неподвижная фаза: диэтиламинопропил 5 мкм, 150 x 21,2 мм, подвижная фаза: 90 % CO_2 , 10% MeOH). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали с получением 94 мг в виде белого твердого вещества. Его обрабатывали ультразвуком в MeCN (10 мл) и выпаривали (3 раза), затем добавляли MeCN (5 мл), продукт фильтровали и сушили под высоким вакуумом (50 °C, 2 ч) с получением 84 мг соединения 55 в виде белого твердого вещества (28%)

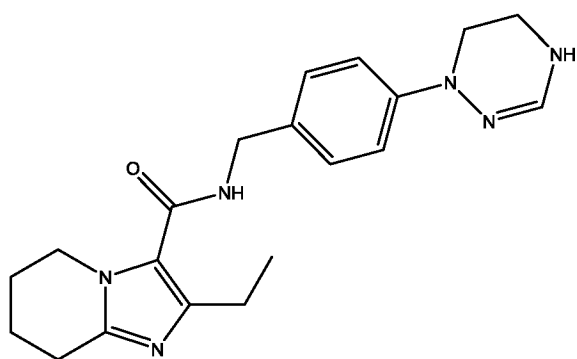
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 9,07 (д, J = 1,5 Гц, 1 H), 8,44 (уш т, J = 5,7 Гц, 1 H), 7,67 (д, J = 9,4 Гц, 1 H), 7,45 (дд, J = 9,4, 2,1 Гц, 1 H), 7,32 (м, J = 8,7 Гц, 2 H), 7,16 (м, J = 8,7 Гц, 2 H), 4,47 (уш д, J = 5,9 Гц, 2 H), 3,90–4,00 (м, 2 H), 3,81–3,89 (м, 2 H), 3,66 (т, J = 6,7 Гц, 2 H), 3,26–3,29 (м, 3 H), 2,98 (к, J = 7,5 Гц, 2 H), 2,82 (т, J = 6,7 Гц, 2 H), 1,26 (т, J = 7,5 Гц, 3 H)

Следующие соединения были получены в соответствии с описанными в настоящем документе методиками:

Соединение 56

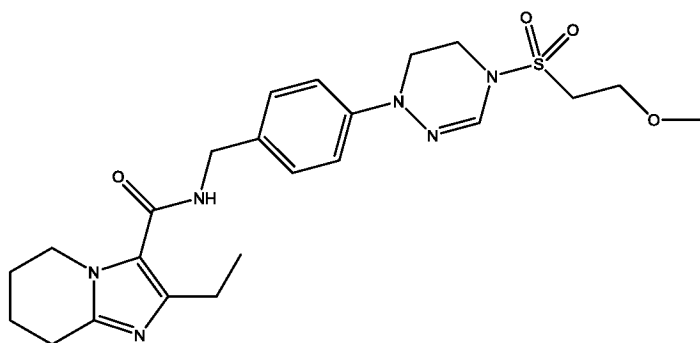


Соединение 57



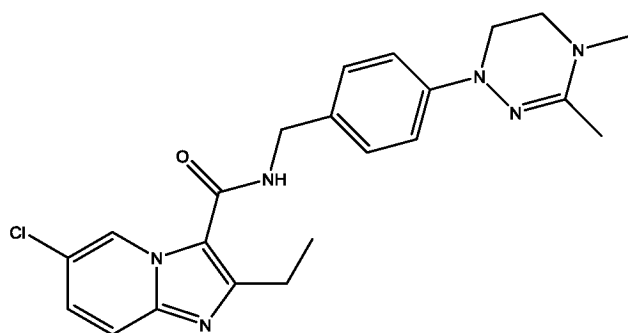
5

Соединение 58



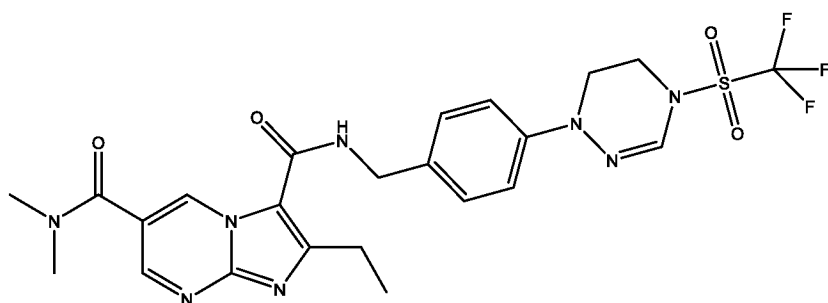
10

Соединение 59



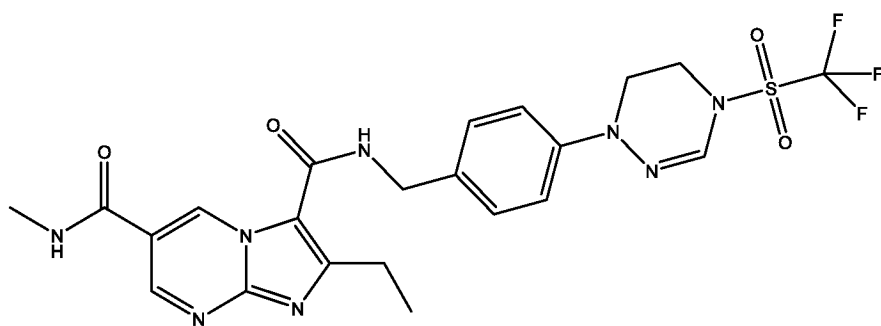
Соединение 60

5



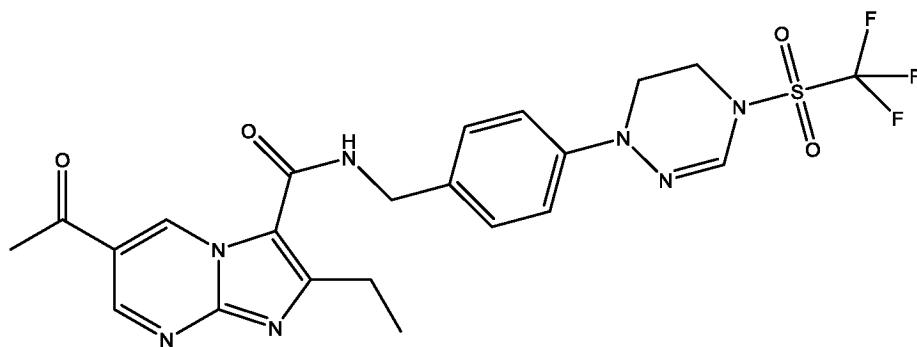
Соединение 61

10

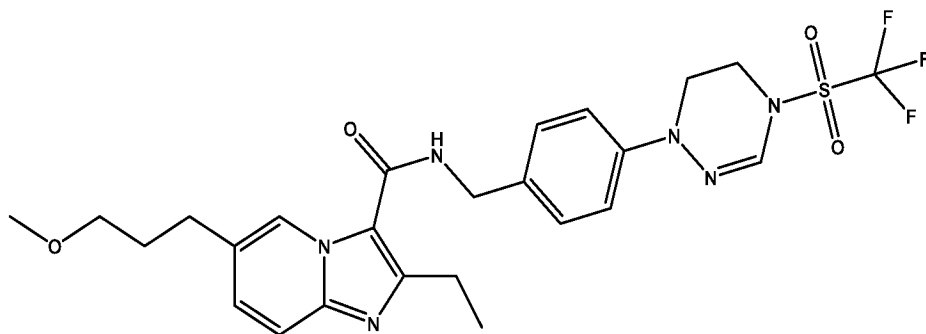


Соединение 62

15

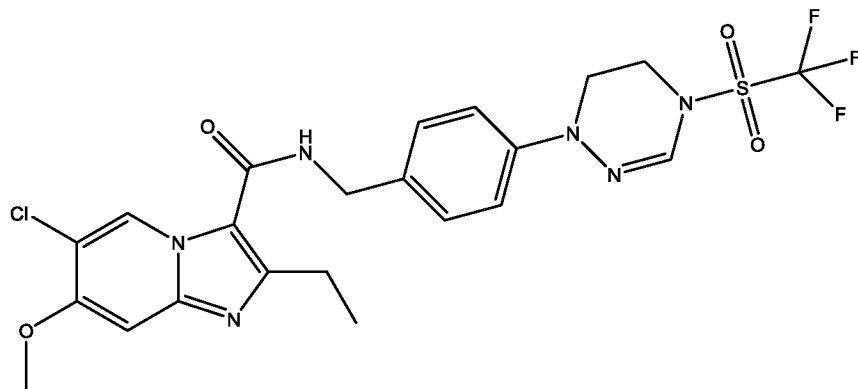


Соединение 63

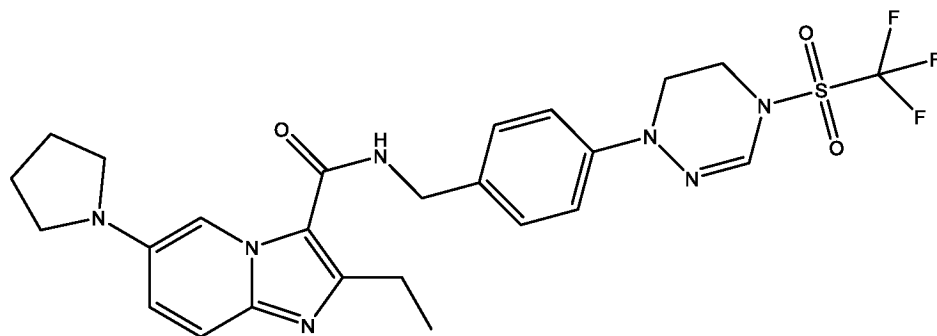


5

Соединение 64

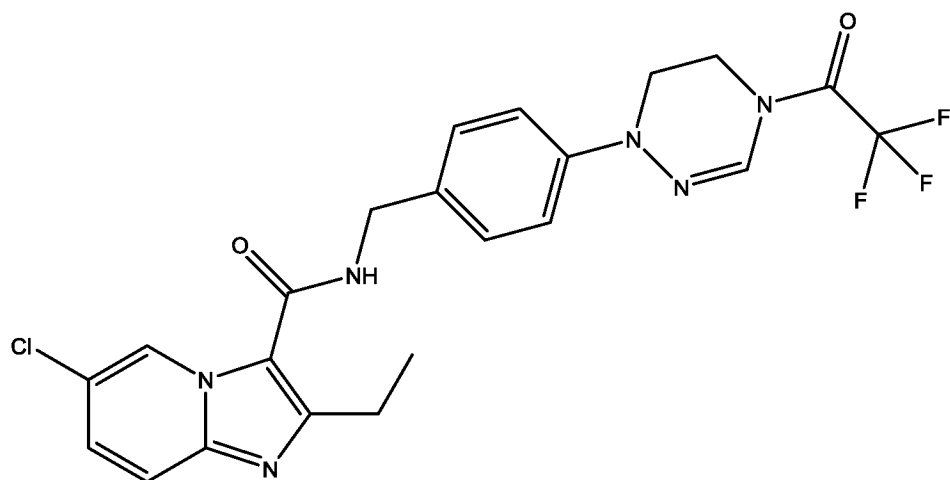


Соединение 65

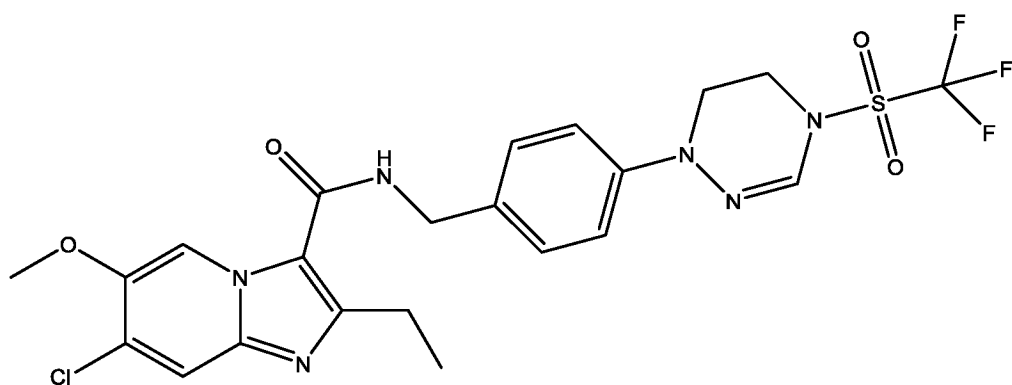


10

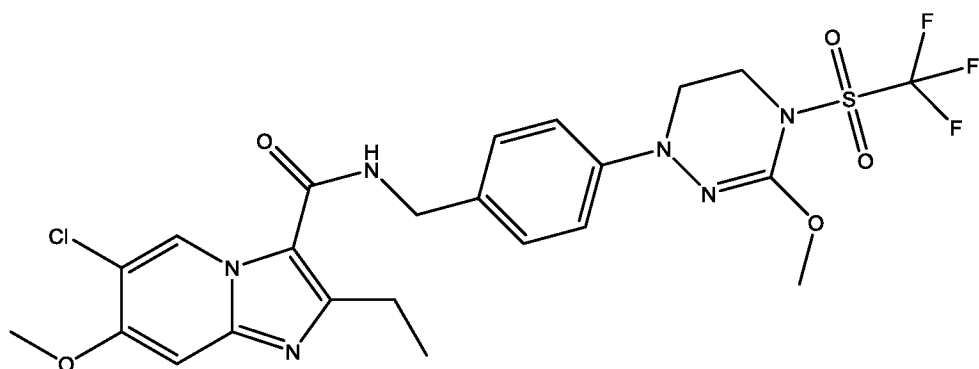
Соединение 66



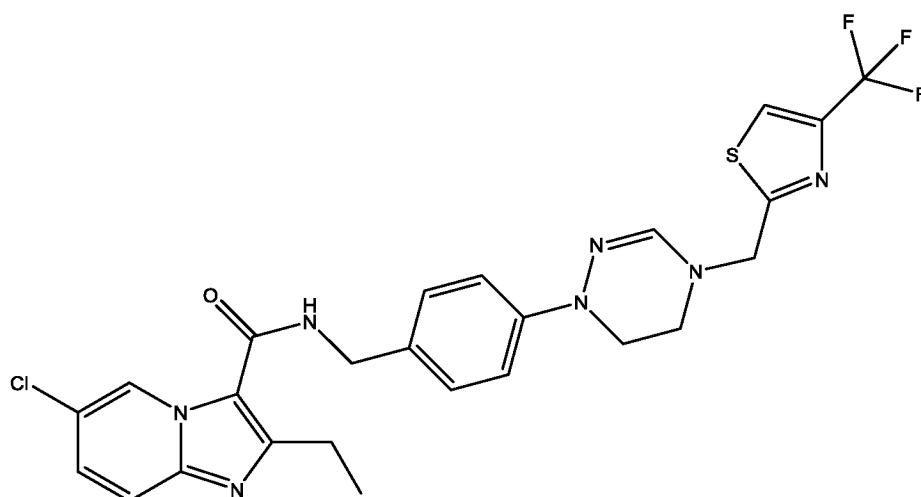
5 Соединение 67



Соединение 68

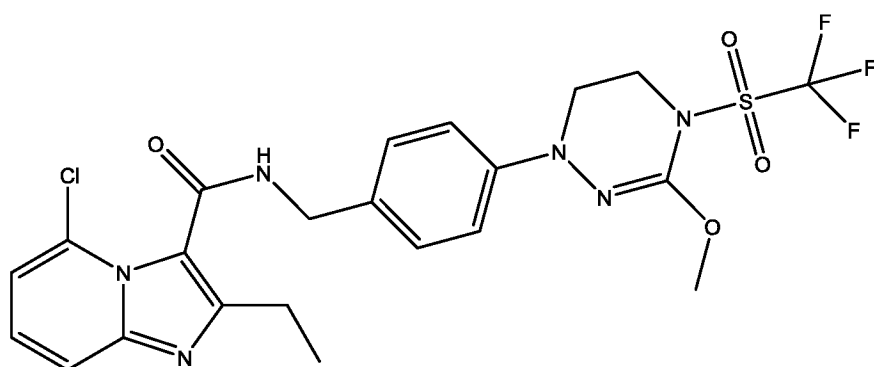


Соединение 69

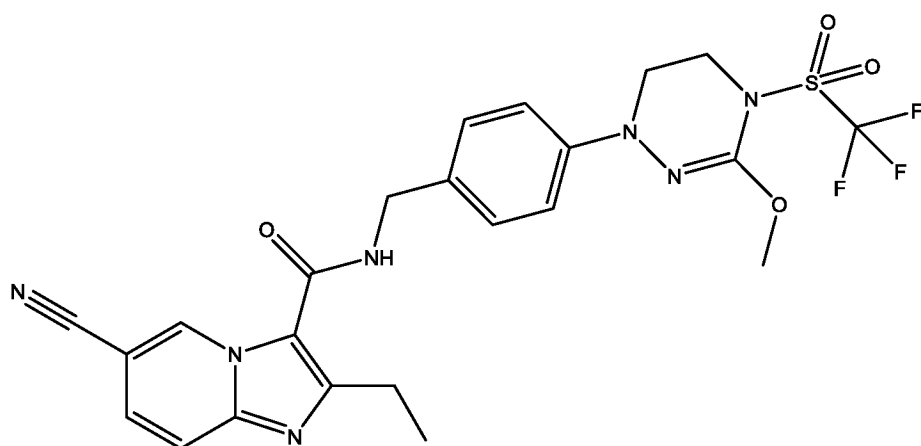


Соединение 70

5

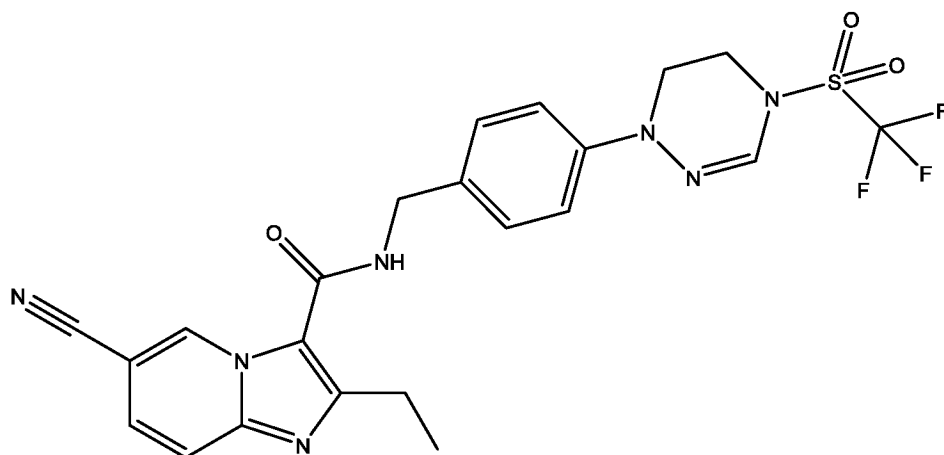


Соединение 71



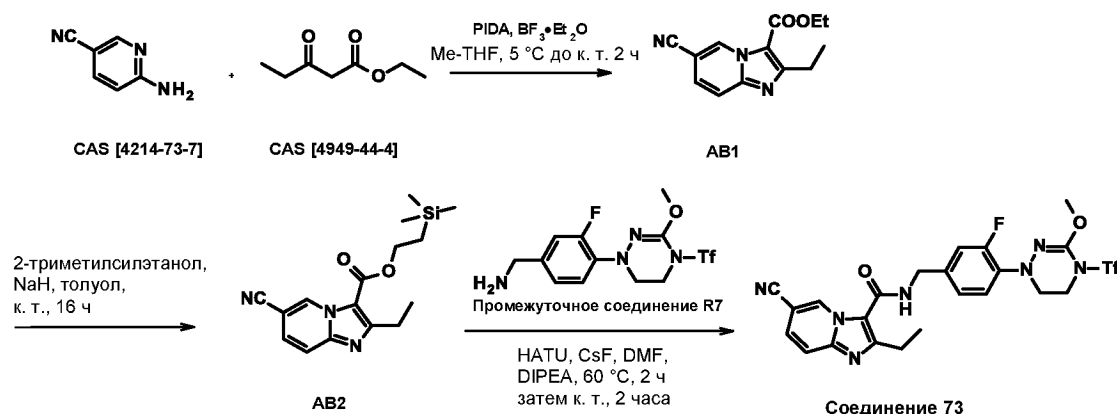
10

Соединение 72



Синтез соединения 73

5



Получение промежуточного соединения AB1

К раствору 2-амино-5-цианопиридина (CAS [4214-73-7]; 5 г, 42,0 ммоль) в Me-THF (200 мл) при 5 °C добавляли диацетат йодбензола (13,5 г, 41,9 ммоль) и этил-3-оксвалерат (10 мл, 70,1 ммоль). Затем по каплям добавляли эфират трифторида бора (550 мкл, 2,10 ммоль). Раствор перемешивали при 5 °C в течение 1 часа. Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Добавляли EtOAc и насыщ. раствор NaHCO₃. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с использованием EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором (дважды), сушили над MgSO₄, отфильтровывали, затем выпаривали с получением 26 г коричневой жидкости (которая кристаллизовалась при стоянии). Сырой продукт очищали препаративной ЖХ (SiOH неправильной формы, 15–40 мкм, 330 г, Grace, сухая загрузка (Celite®), градиент подвижной фазы: от гептана 85%,

10

15

EtOAc 15% к гептану 30%, EtOAc 70%), с получением 3,14 г промежуточного соединения AB1 в виде желтого твердого вещества (30%).

Получение промежуточного соединения AB2

- 5 В атмосфере азота NaNH 60% (0,677 г; 16,9 ммоль) добавляли к раствору 2-(триметилсилил) этанола (2,43 мл; 16,9 ммоль) в сухом толуоле (50 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 15 мин, затем промежуточное соединение AB1 (0,823 г; 3,38 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов до комнатной температуры. Реакционную смесь гидролизовали водным
- 10 насыщенным раствором NH₄Cl и экстрагировали EtOAc. Водный слой экстрагировали EtOAc (дважды). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали, выпаривали досуха и очищали с помощью препаративной ЖХ (обычный SiOH, 30–40 мкм, 40 г, загрузка (DCM), градиент подвижной фазы: Гептан/EtOAc от 100 : 0 до 50 : 50). Фракции, содержащие продукт, выпаривали с получением 559 мг
- 15 промежуточного соединения AB2 в виде белого твердого вещества (52%).

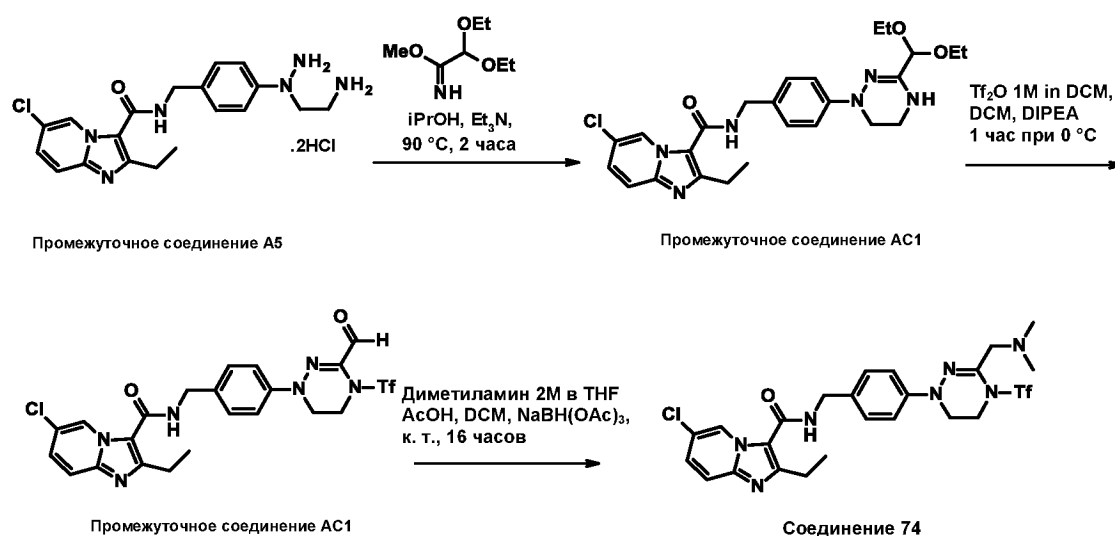
Получение соединения 73

- Трифторид цезия (289 мг, 1,90 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения AB2 (200 мг, 0,634 ммоль) в F (8,4 мл) и реакционную смесь перемешивали
- 20 при 60 °С в течение 2 ч. Затем добавляли диизопропилэтиламин (139 мкл, 0,817 ммоль) и NATU (267 мг, 0,701 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин (реакционная смесь становилась коричневой). Добавляли промежуточное соединение R7 (266 мг, 0,634 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов.
- 25 Реакционную смесь разводили EtOAc и органический слой промывали водным раствором NaHCO₃ 1%, затем водой и соевым раствором, сушили над MgSO₄, отфильтровывали и концентрировали. К остатку добавляли DCM и MeOH. Смесь фильтровали. Осадок сушили под вакуумом при 50 °С с получением 160 мг неочищенного продукта в виде белого твердого вещества.
- 30 Неочищенный продукт нагревали с обратным холодильником с EtOAc (15 мл) в течение 20 мин, затем медленно охлаждали до комнатной температуры в течение 18 часов при медленном перемешивании.

Твердое вещество фильтровали, промывали охлажденным EtOAc и сушили под вакуумом при 60 °С с получением 128 мг соединения 73 в виде белого твердого вещества (36%).

1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 9,50 (с, 1 H) 8,63 (т, J=5,9 Гц, 1 H) 7,78 (д, J=9,3 Гц, 1 H) 7,66 (дд, J=9,3, 1,7 Гц, 1 H) 7,45 (т, J=8,6 Гц, 1 H) 7,13–7,31 (м, 2 H) 4,51 (д, J=5,87 Гц, 2 H) 4,06–4,19 (м, 2 H) 3,53–3,62 (м, 2 H) 3,02 (к, J=7,50 Гц, 2 H) 1,28 (т, J=7,46 Гц, 3 H).

Синтез соединения 74



Получение промежуточного соединения AC1

Смесь промежуточного соединения A5 (500 мг, 1,09 ммоль), метил-2,2-диэтоксиацетида (526 мг, 3,26 ммоль) и триэтиламина (453 мкл, 3,26 ммоль) iPrOH (9,4 мл) перемешивали в течение 2 ч при 90 °С. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc и воде. После разделения водную фазу экстрагировали EtOAc (один раз). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, отфильтровывали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ЖХ (SiOH неправильной формы 15–40 мкм, 80 г, ввод жидкой пробы (DCM), градиент подвижной фазы: EtOAc в гептане от 20 до 80%, затем изократический). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали с получением 343 мг промежуточного соединения AC1 в виде белого твердого вещества (63%).

Получение промежуточного соединения AC2

Диизопропилэтиламин (0,311 мл, 1,80 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения AC1 (300 мг, 0,601 ммоль) в DCM (5,5 мл). Затем раствор охлаждали при 0 °С (ледяная баня). 1М раствора Tf_2O по каплям добавляли в DCM (0,721 мл, 1,2 экв., 0,721 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. Добавляли
5 дополнительное количество 1М раствора Tf_2O в DCM (0,721 мл, 1,2 экв., 0,721 ммоль) и смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 и DCM. Слои разделяли и водный слой экстрагировали DCM. Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , отфильтровывали и выпаривали, получая коричневую камедь. Этот неочищенный продукт очищали препаративной ЖХ
10 (обычный SiOH , 30 мкм, 24 г, ввод жидкой пробы (DCM), градиент подвижной фазы: от DCM 100% до DCM 85%, MeOH/AcOH (9 : 1) 15%) с получением 94 мг промежуточного соединения AC2 в виде оранжевой камеди.

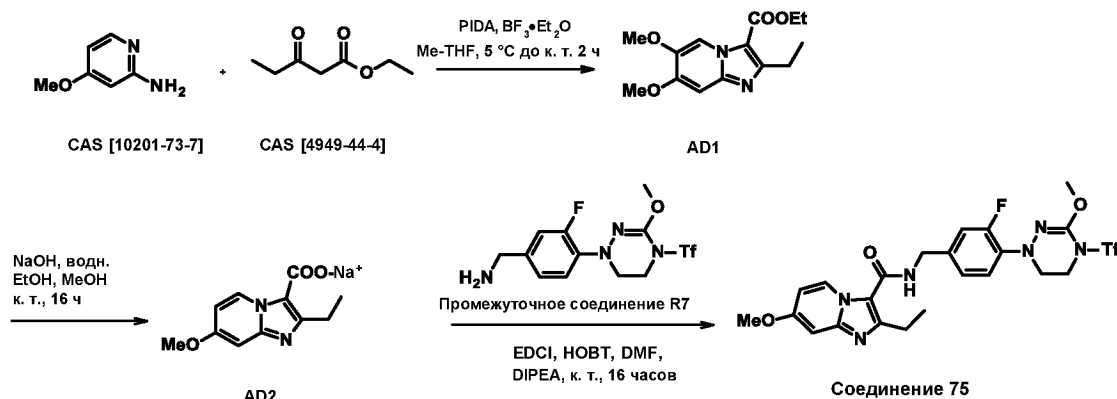
Получение соединения 74

15 К раствору промежуточного соединения AC2 (94 мг, 0,17 ммоль) в AcOH (29 мкл, 0,51 ммоль) и DCM (1,5 мл) добавляли 2М раствор диметиламина в THF (0,25 мл, 0,51 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (71,5 мг, 0,34 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Осторожно добавляли
20 насыщенный водный раствор NaHCO_3 , затем слои разделяли. Водный слой экстрагировали DCM (дважды), затем объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали препаративной ЖХ (обычный SiOH , 30 мкм, 12 г, ввод жидкой пробы (DCM), градиент подвижной фазы: от гептана 80%, EtOAc/MeOH (9 : 1) 20% до гептана 15%, EtOAc/MeOH (9 : 1) 85%).
25 Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали с получением 68 мг в виде светло-желтого масла, которое очищали обращенно-фазной хроматографией (неподвижная фаза: YMC-actus Tria, к.т., C18, 25 мкм, 30*150 мм, 12 г, сухая загрузка (Celite®), подвижная фаза: Градиент от 55% (водн. NH_4HCO_3 0,2%), 45% MeCN до 100% MeCN). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали с получением
30 бесцветного масла, которое растирали в Et_2O , сушили под высоким вакуумом (50 °С, 1 ч) с получением 40 мг соединения 74 в виде белого твердого вещества (40%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 9,06 (д, $J=1,0$ Гц, 1 H) 8,44 (уш т, $J=5,8$ Гц, 1 H) 7,67 (д, $J=9,7$ Гц, 1 H) 7,45 (дд, $J=9,4$, 1,8 Гц, 1 H) 7,33 (уш д, $J=8,6$ Гц, 2 H) 7,19 (уш д,

$J=8,6$ Гц, 2 H) 4,47 (уш д, $J=5,5$ Гц, 2 H) 3,90 (уш дд, $J=16,6$, 4,2 Гц, 4 H) 2,97 (к, $J=7,5$ Гц, 2 H) 2,19 (с, 7 H) 1,26 (т, $J=7,5$ Гц, 4 H).

Синтез соединения 75



Получение промежуточного соединения AD1

Тетрабромид углерода (26,9 г, 81,0 ммоль) добавляли к раствору 2-амино-4-метоксипиридина [CAS:10201–73-7] (5,02 г, 40,4 ммоль) и этил-3-оксовалерата (8,69 мл, 60,8 ммоль) в MeCN (85 мл) и реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 4 часов. Реакционную смесь выпаривали досуха, затем очищали препаративной ЖХ (обычный SiOH, 30 мкм, 330 г, сухая загрузка (Celite®), градиент подвижной фазы: от гептана/EtOAc 95/5 до EtOAc) с получением 669 мг промежуточного соединения AD1 (16%).

Получение промежуточного соединения AD2

К смеси промежуточного соединения AD1 (1,55 г, 6,24 ммоль) в воде (20 мл) и EtOH (20 мл) добавляли NaOH (752 мг, 18,8 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Реакционную смесь выпаривали с получением 2,16 г промежуточного соединения AD2 (колич.)

Получение соединения 75

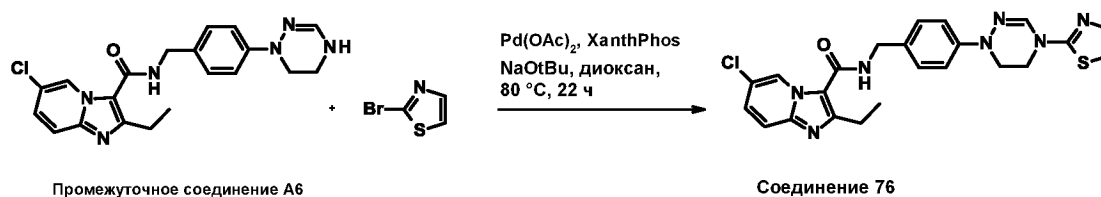
Смесь промежуточного соединения AD2 (138 мг, 0,397 ммоль), промежуточного соединения R7 (160 мг, 397 мкмоль), EDCIB•HCl (99,1 мг, 0,517 ммоль), HOBT (79,1 мг, 0,517 ммоль) и диизопропилэтиламина (205 мкл, 1,19 ммоль) в DMF (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов.

Остаток растворяли в EtOAc и воде. Водный слой экстрагировали EtOAc (дважды). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали,

получая оранжевое масло. Масло очищали препаративной ЖХ (обычный SiOH 30 мкм, 12 г, сухая загрузка (celite®), градиент подвижной фазы: Гептан/EtOAc 70/30 с EtOAc 100%). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали под вакуумом с получением желтого твердого вещества, которое растирали в Et₂O. Супернатант удаляли пипеткой и твердое вещество сушили под вакуумом с получением 124 мг белого твердого вещества, которое совместно выпаривали в Et₂O (3 раза) с получением 120 мг соединения 75 в виде белого твердого вещества (выход 46%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 8,86 (д, *J*=7,7 Гц, 1 H) 8,21 (уш т, *J*=5,8 Гц, 1 H) 7,44 (т, *J*=8,5 Гц, 1 H) 7,12–7,26 (м, 2 H) 7,01 (д, *J*=2,3 Гц, 1 H) 6,71 (дд, *J*=7,6, 2,5 Гц, 1 H) 4,47 (уш д, *J*=5,9 Гц, 2 H) 4,07–4,15 (м, 2 H) 3,84 (д, *J*=8,2 Гц, 6 H) 3,52–3,61 (м, 2 H) 2,94 (к, *J*=7,5 Гц, 2 H) 1,26 (т, *J*=7,5 Гц, 3 H).

Синтез соединения 76

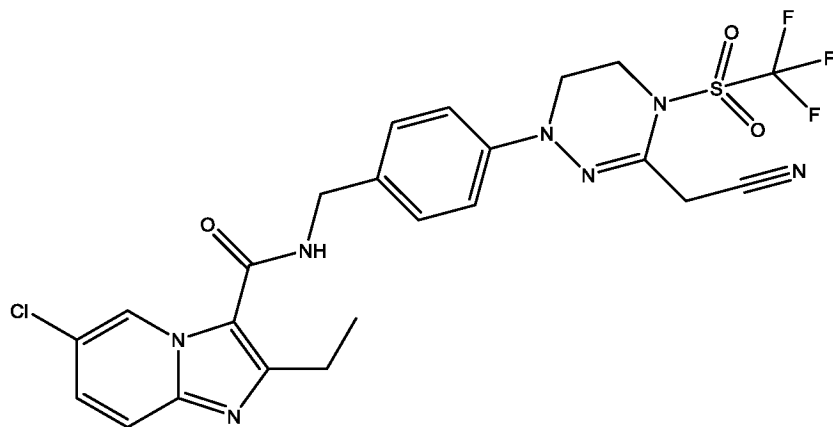


Смесь промежуточного соединения А6 (30,0 мг, 75,6 мкмоль), 2-бромтиазола (8,18 мкл, 90,7 мкмоль) и NaOtBu (36,3 мг, 0,378 ммоль) в сухом 1,4-диоксане (1,3 мл) продували N₂ (3 раза). Затем добавляли Xantphos (8,7 мг, 15 мкмоль) и ацетат палладия II (1,7 мг, 7,6 мкмоль) и смесь продували N₂ (3 раза). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 22 часов. Реакционную смесь разводили EtOAc/MeOH и водой. Водный слой экстрагировали EtOAc (дважды). Объединенный органический слой промывали соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали с получением коричневого твердого вещества. Твердое вещество очищали препаративной ЖХ (обычный SiOH 30 мкм, 12 г, сухая загрузка (celite®), градиент подвижной фазы: от DCM 100% до DCM/(DCM: MeOH 80 : 20) 30/70). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали под вакуумом с получением 17 мг соединения 76 в виде желтого твердого вещества (выход 47%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 9,07 (д, *J*=1,4 Гц, 1 H) 8,45 (т, *J*=5,9 Гц, 1 H) 7,63–7,69 (м, 2 H) 7,45 (дд, *J*=9,5, 2,0 Гц, 1 H) 7,39 (д, *J*=3,5 Гц, 1 H) 7,26 (дд, *J*=36,7, 8,7 Гц, 2 H) 7,16 (д, *J*=3,5 Гц, 1 H) 4,46 (д, *J*=5,6 Гц, 2 H) 4,00 (т, *J*=5,0 Гц, 2 H) 3,78 (т, *J*=5,0 Гц, 2 H) 2,98 (к, *J*=7,5 Гц, 2 H) 1,26 (т, *J*=7,5 Гц, 4 H).

Следующее соединение также получали в соответствии с процедурами, описанными в настоящем документе:

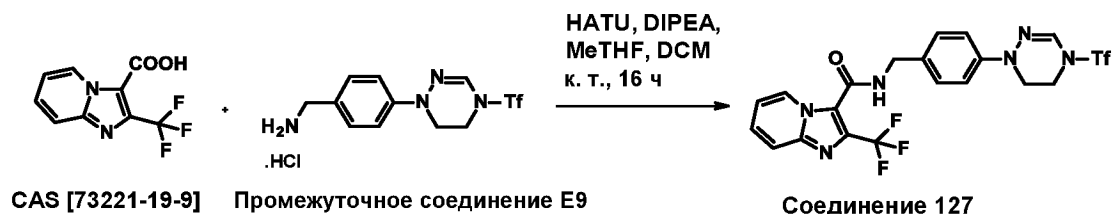
5 Соединение 77



В. Дальнейшие методики

Синтез соединения 127

10



HATU (0,099 г, 0,26 ммоль) добавляли к раствору 2- (трифторметил) имидазо [1,2-А] пиридин-3-карбоновой кислоты (CAS [73221-19-9], 0,052 г, 0,23 ммоль) и DIPEA (0,097 мл, 0,56 ммоль) в сухом Me-THF (1,52 мл) и DCM (0,51 мл) в атмосфере N₂.

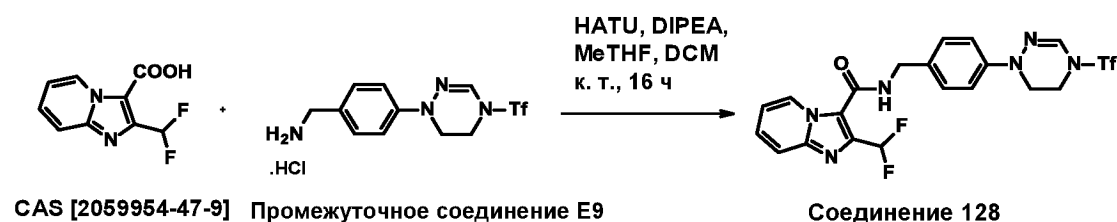
15 Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем добавляли промежуточное соединение E9 (0,08 г, 0,25 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Растворитель выпаривали, затем остаток разводили этилацетатом, промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, воду, затем соевым раствором. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и

20 выпаривали *in vacuo* с получением желтого масла, 0,167 г. Очистку проводили с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (12 г, SiOH неправильной формы 25–40 мкм, DCM/MeOH от 100/0 до 97/3). Чистые фракции собирали и выпаривали с

получением бесцветного масла, которое кристаллизовалось при отстаивании, 0,102 г. Очищали обращенно-фазной хроматографией (неподвижная фаза: YMC-actus Triart C18 10 мкм 30 x 150 мм, подвижная фаза: градиент от 40% NH₄HCO₃ 0,2%, 60% ACN до 10% NH₄HCO₃ 0,2%, 90% ACN). Чистые фракции собирали и выпаривали с выходом 0,037 г в виде пены белого цвета. Растирали с DIPE и небольшим количеством гептана, осадок отфильтровывали и сушили в вакууме при 60 °С, получая соединение 127 в виде белого порошка, 0,032 г (26%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 9,23 (уш с, 1H), 8,53 (уш д, *J*=6,4 Гц, 1H), 7,79 (уш д, *J*=8,9 Гц, 1H), 7,55 (уш т, *J*=7,5 Гц, 1H), 7,25–7,37 (м, 3H), 7,20 (уш д, *J*=8,1 Гц, 3H), 4,42–4,56 (м, 2H), 4,08 (уш с, 2H), 3,84 (уш с, 2H)

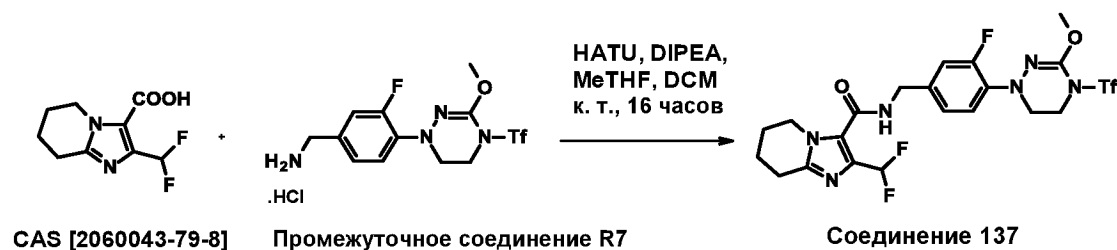
Синтез соединения 128



Соответственно, соединение 128 получали так же, как соединение 127, начиная с 2-(дифторметил)имидазо[1,2-А]пиридин-3-карбоновой кислоты (CAS [2059954-47-9], 0,23 ммоль) и промежуточного соединения E9 , с выходом 0,045 г белого порошка (39%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 8,96 (уш т, *J*=5,6 Гц, 1H), 8,79 (д, *J*=7,0 Гц, 1H), 7,76 (д, *J*=9,0 Гц, 1H), 7,52 (т, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,25–7,45 (м, 4H), 7,20 (д, *J*=8,7 Гц, 2H), 7,16 (тд, *J*=6,9, 1,1 Гц, 1H), 4,48 (д, *J*=5,6 Гц, 2H), 4,08 (уш т, *J*=4,5 Гц, 2H), 3,84 (т, *J*=4,8 Гц, 2H)

Синтез соединения 137

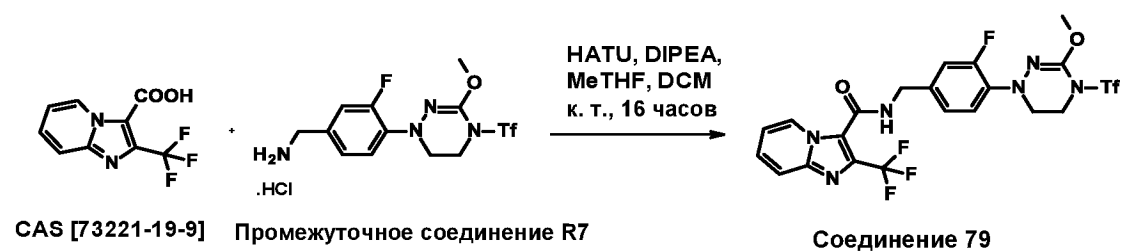


НАТУ (0,093 г, 0,24 ммоль) добавляли к раствору 2- (дифторметил)-5Н,6Н,7Н,8Н-имидазо[1,2-А]пиридин-3-карбоновой кислоты (0,046 г, 0,21 ммоль) и DIPEA (0,091 мл, 0,53 ммоль) в сухом Me-THF (1,43 мл) и DCM (0,48 мл) в атмосфере N₂. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем добавляли промежуточное соединение R7 (0,095 г, 0,23 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Растворитель выпаривали, затем остаток разводили этилацетатом, промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, воду, затем соевым раствором. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали *in vacuo* с получением желтого масла, 0,271 г.

Очистку проводили с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (12 г, SiOH неправильной формы 25–40 мкм, DCM/MeOH от 100/0 до 97/3). Чистые фракции собирали и выпаривали с получением 0,112 г в виде бесцветного масла, которое кристаллизовалось при отстаивании. Растирали с DIPE и небольшим количеством гептана, осадок отфильтровывали и сушили в вакууме при 60 °C, получая соединение 137 в виде белого порошка, 0,096 г (79%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 8,77 (уш т, *J*=5,6 Гц, 1H), 7,44 (т, *J*=8,6 Гц, 1H), 7,10–7,19 (м, 2H), 6,95 (т, *J*=54,3 Гц, 1H), 4,40 (уш д, *J*=5,8 Гц, 2H), 4,06–4,15 (м, 2H), 4,02 (уш т, *J*=5,5 Гц, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,54–3,60 (м, 2H), 2,78 (уш т, *J*=6,3 Гц, 2H), 1,89 (уш д, *J*=4,6 Гц, 2H), 1,83 (уш д, *J*=5,5 Гц, 2H)

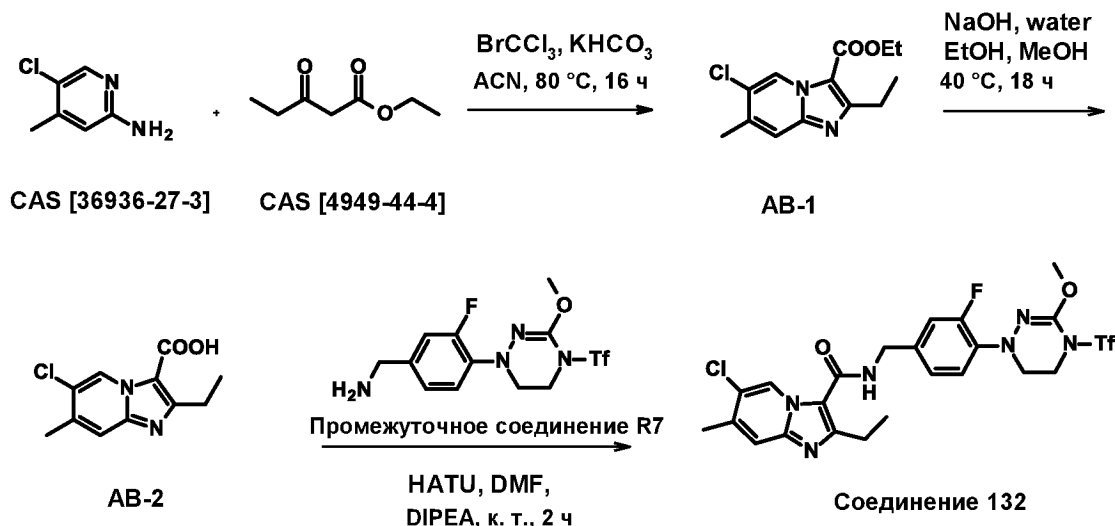
Синтез соединения 79



Соответственно, соединение 79 получали аналогично соединению 137, начиная с 2- (трифторметил)имидазо[1,2-А]пиридин-3-карбоновой кислоты (CAS [73221-19-9], 0,21 ммоль) и промежуточного соединения Р-7 (0,23 ммоль), в виде белого порошка, 0,09 г (70%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 9,27 (т, $J=5,8$ Гц, 1 H), 8,57 (д, $J=6,9$ Гц, 1 H), 7,80 (д, $J=9,2$ Гц, 1 H), 7,40–7,62 (м, 2 H), 7,14–7,27 (м, 3 H), 4,47–4,56 (м, 2 H), 4,08–4,14 (м, 2 H), 3,84 (с, 3 H), 3,52–3,63 (м, 2 H)

5 Синтез соединения 132



Получение промежуточного соединения AB-1

В герметичную пробирку к раствору 2-амино-5-хлорпиколина (CAS [36936-27-3], 1,00 г, 7,01 ммоль) в ACN (12 мл) добавляли этил-этил 3-оксвалерат (CAS [4949-44-4], 2,00 мл, 14,0 ммоль), бромтрихлорметан (2,40 мл, 24,4 ммоль) и бикарбонат калия (2,12 г, 21,2 ммоль). Смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 часов. Добавляли EtOAc и воду. Органический слой промывали солевым раствором, сушили (MgSO_4), выпаривали и очищали препаративной ЖХ (SiOH неправильной формы, 15–40 мкм, 80 г, градиент подвижной фазы: от гептан/EtOAc от 90 : 10 до 10 : 90). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали, получая 0,95 г промежуточного соединения AB-1 в виде оранжевого твердого вещества (51%).

Получение промежуточного соединения AB-2

К смеси промежуточного соединения AB-1 (180 мг, 0,675 ммоль) в воде (2,2 мл) и EtOH (2,2 мл) добавляли NaOH (81 мг, 2,03 ммоль) и смесь перемешивали при 40 °C в течение 18 часов.

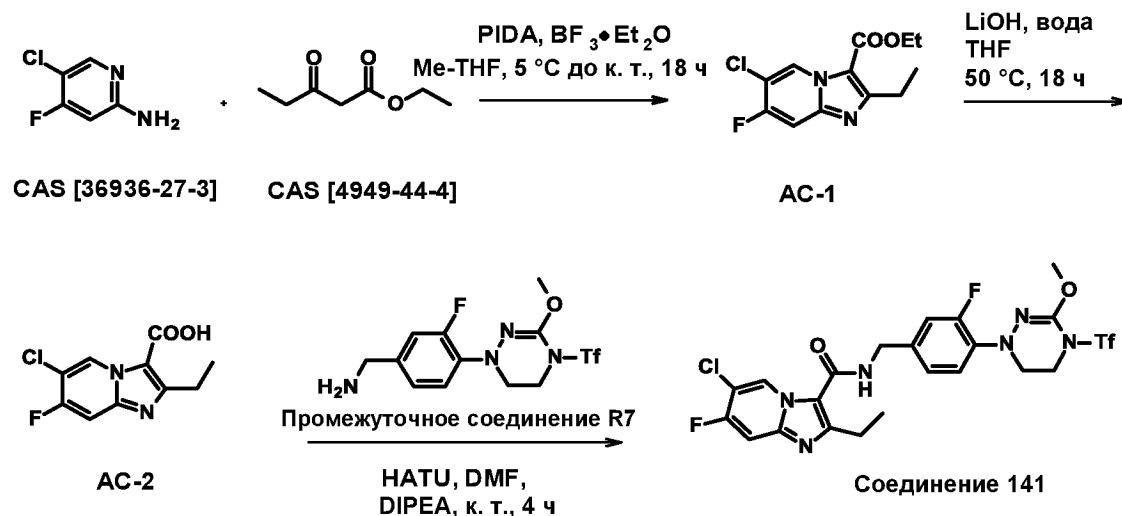
Реакционную смесь выпаривали с получением 270 мг промежуточного соединения AB-2 (колич. чистота 65%).

Получение соединения 132

Смесь промежуточного соединения АВ-2 (150 мг, 0,374 ммоль, чистота 65%),
 промежуточного соединения R7 (151 мг, 0,374 ммоль), HATU (157 мг, 0,414 ммоль),
 5 DIPEA (82 мкл, 0,48 ммоль) и DMF (2,3 мл) перемешивали при комнатной температуре
 в течение 2 ч. Реакционную смесь разводили EtOAc и органический слой промывали
 водным раствором NaHCO_3 1%, затем водой и соевым раствором, высушивали над
 MgSO_4 , отфильтровали, концентрировали и очищали с помощью препаративной ЖХ
 (SiOH неправильной формы, 15–40 мкм, 40 г Grace, загрузка (DCM), градиент
 10 подвижной фазы: от гептан/EtOAc: от 50/50 до 0/100 в 7 CV, затем EtOAc 100% при 7
 CV). Фракции, содержащие продукт, объединили и выпарили, получив 116 мг белого
 твердого вещества. Его очищали препаративной ЖХ (сферический C18, 25 мкм, 40 г,
 YMC-ODS-25, (MeOH/MeCN), градиент подвижной фазы 0,2% водн. $\text{NH}_4^+\text{HCO}_3^-$ /
 MeCN от 70 : 30 до 0 : 100). Фракцию, содержащую продукт, объединяли и выпаривали
 15 с получением 86 мг соединения 132 в виде белого твердого вещества (39%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 9,12 (с, 1 H), 8,35 (т, $J=5,9$ Гц, 1 H), 7,64 (с, 1 H),
 7,45 (т, $J=8,6$ Гц, 1 H), 7,11–7,27 (м, 2 H), 4,48 (д, $J=5,9$ Гц, 2 H), 4,11 (уш т, $J=5,2$ Гц, 2
 H), 3,83 (с, 3 H), 3,57 (уш т, $J=4,9$ Гц, 2 H), 2,99 (к, $J=7,5$ Гц, 2 H), 2,40 (с, 3 H), 1,26 (т,
 $J=7,5$ Гц, 3 H)

Синтез соединения 141



Получение промежуточного соединения AC-1

К раствору 5-хлор-4-фтор-2-пиридинамина (CAS [1393574-54-3], 250 мг, 1,71 ммоль) в Me-TNF (8 мл) при 5 °С добавляли йодбензолдиацетат (550 мг, 1,71 ммоль) и этилэтил-3-оксвалерат (0,4 мл, 2,80 ммоль). Затем по каплям добавляли эфират трифторида бора (25 мкл, 95,5 мкмоль). Раствор перемешивали при 5 °С в течение 1 часа. Смесь

- 5 нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч. Добавляли EtOAc и воду. Органический слой промывали солевым раствором, сушили (MgSO₄), выпаривали и очищали препаративной ЖХ (SiOH неправильной формы, 15–40 мкм, 40 г, gase, загрузка (DCM), градиент подвижной фазы: от гептана/EtOAc 90 : 10 до 10 : 90 при 10 CV) с получением 119 мг промежуточного соединения AC-1 в виде
- 10 бледно-коричневого твердого вещества (P1; 26%)

Получение промежуточного соединения AC-2

Смесь промежуточного соединения AC-1 (200 мг, 0,739 ммоль), гидроксида лития (177 мг, 7,39 ммоль), воды (3,2 мл) и THF (4,4 мл) перемешивали при 50 °С в течение

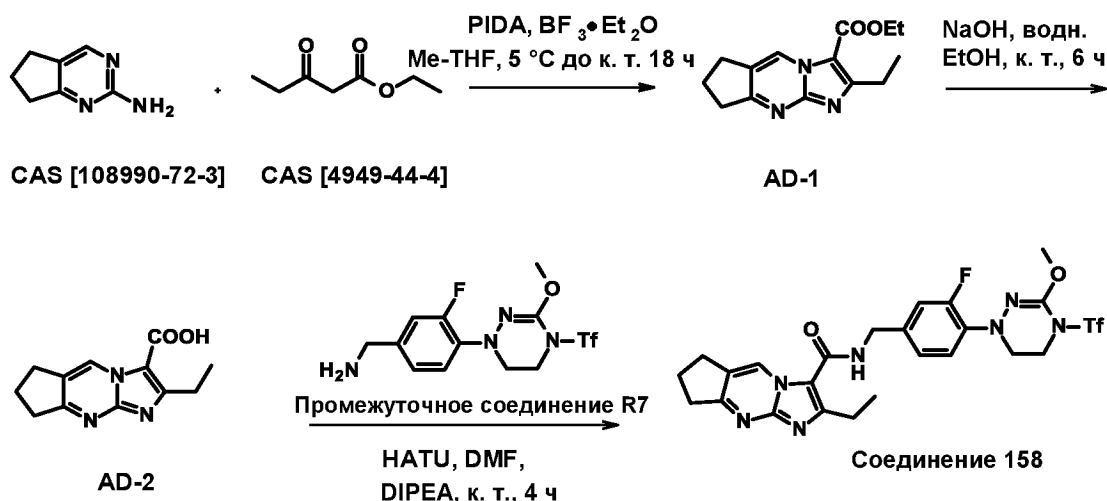
15 18 ч. Добавляли EtOAc и водн. KHSO₄ 10%. Органический слой высушивали (MgSO₄) и выпаривали с получением 179 мг промежуточного соединения AC-2 в виде желтого твердого вещества (колич.).

Получение соединения 141

- 20 Соответственно, соединение 141 получали так же, как соединение 132, начиная с промежуточного соединения AC-2 (0,78 ммоль) и промежуточного соединения R7 с выходом 0,127 г (27%) белого порошка.

- 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 9,24 (д, J=7,3 Гц, 1 H), 8,45 (уш т, J=5,8 Гц, 1 H), 7,79 (д, t, J=9,9 Гц, 1 H), 7,45 (т, t, J=8,7 Гц, 1 H), 7,12–7,27 (м, 2 H), 4,49 (д, t, J=5,9 Гц, 2 H), 4,11 (т, t, J=4,9 Гц, 2 H), 3,83 (с, 3 H), 3,57 (т, t, J=4,9 Гц, 2 H), 2,99 (к, t, J=7,5 Гц, 2 H), 1,27 (т, J=7,5 Гц, 3 H)
- 25

Синтез соединения 158



Получение промежуточного соединения AD-1

Соответственно, соединение AD-1 получали аналогично соединению AC-1, начиная с 6,7-дигидро-5h-циклопента[d]пиримидин-2-амин (CAS [108990-72-3], 7,4 ммоль), с получением 0,726 г (38%).

Получение промежуточного соединения AD-2

Соответственно, соединение AD-2 получали аналогично соединению AB-2, начиная с соединения AD-1 (0,77 ммоль), с получением 0,446 г (44%).

Получение соединения 158

Соответственно, соединение 158 получали так же, как соединение 132, начиная с промежуточного соединения AD-2 (0,77 ммоль) и промежуточного соединения R7 с выходом 0,145 г (32%) белого порошка.

1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 9,10 (с, 1 H), 8,39 (т, J=6,0 Гц, 1 H), 7,44 (т, J=8,5 Гц, 1 H), 7,12–7,26 (м, 2 H), 4,47 (д, J=5,9 Гц, 2 H), 4,10 (т, J=4,8 Гц, 2 H), 3,83 (с, 3 H), 3,56 (т, J=4,8 Гц, 2 H), 2,89–3,03 (м, 6 H), 2,05–2,16 (м, 2 H), 1,26 (т, J=7,6 Гц, 3 H)

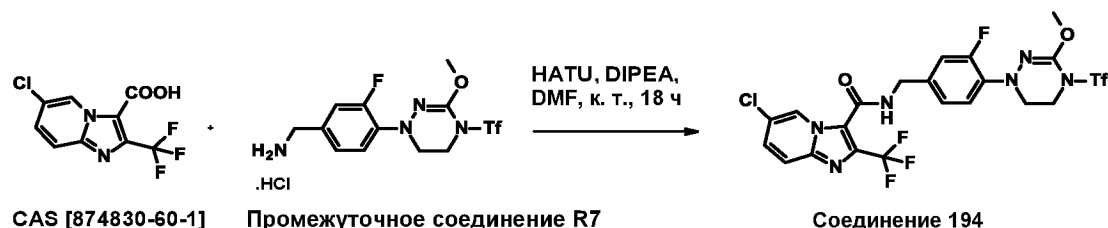
Получение соединения 193



Соответственно, соединение 193 получали так же, как соединение 158, начиная с промежуточного соединения AI-3 (0,44 ммоль) и промежуточного соединения R-7 (0,37 ммоль), с получением белого твердого вещества, 0,108 г (52%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,19–9,10 (м, 1H), 8,51 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,44 (т, $J = 5,9$ Гц, 1H), 7,44 (т, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,26–7,14 (м, 2H), 4,49 (д, $J = 5,9$ Гц, 2H), 4,14–4,03 (м, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,59–3,53 (м, 2H), 3,01 (к, $J = 7,5$ Гц, 2H), 2,34 (д, $J = 0,6$ Гц, 3H), 1,28 (т, $J = 7,5$ Гц, 3H).

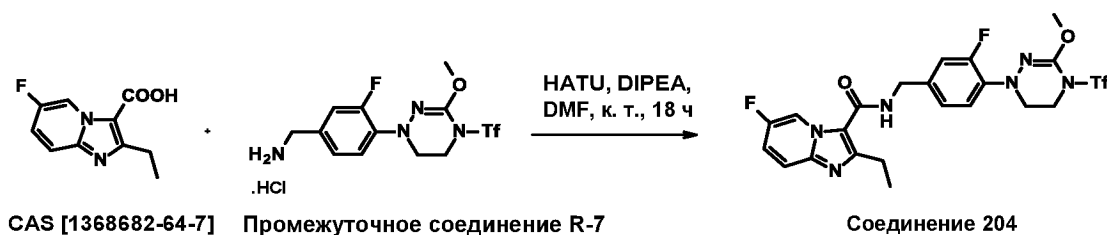
Получение соединения 194



Соответственно, соединение 194 получали так же, как соединение 158, начиная с 6-хлор-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (CAS [874830-60-1]) (0,7 ммоль) и промежуточного соединения R-7 (0,47 ммоль), с получением белого твердого вещества, 0,110 г (39%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,23 (т, $J = 5,8$ Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,70 (д, $J = 9,3$ Гц, 1H), 7,52–7,37 (м, 2H), 7,19 (м, 2H), 4,51 (д, $J = 5,8$ Гц, 2H), 4,17–4,07 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,63–3,55 (м, 2H), 2,34 (с, 3H).

Получение соединения 204

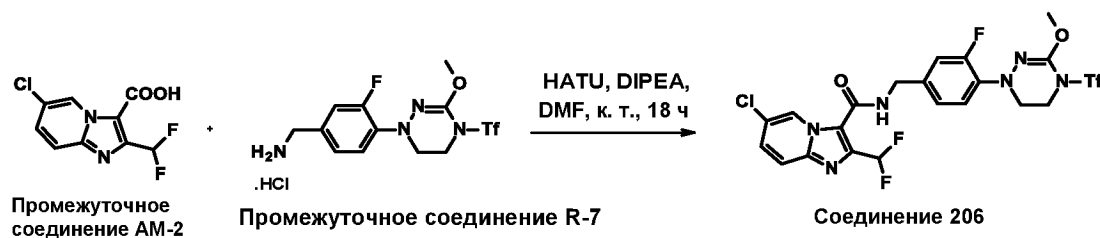


Соответственно, соединение 204 получали аналогично соединению 158, начиная с 2-этил-6-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (CAS [1368682-64-7], 0,84 ммоль) и промежуточного соединения R-7 (0,7 ммоль), с получением белого

твердого вещества, 0,132 г (34%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,09–9,01 (м, 1H), 8,40 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,73–7,64 (м, 1H), 7,53–7,41 (м, 2H), 7,25–7,14 (м, 2H), 4,49 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,15–4,05 (м, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,61–3,51 (м, 2H), 3,00 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 1,27 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

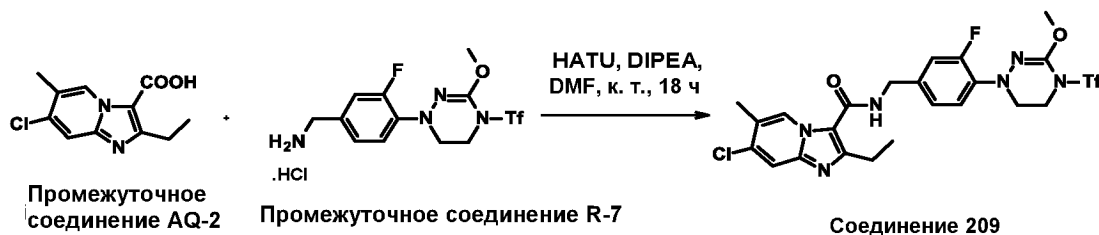
Получение соединения 206



Соответственно, соединение 206 получали так же, как соединение 158, начиная с промежуточного соединения AM-2 (0,61 ммоль) и промежуточного соединения R-7 (0,47 ммоль), с получением порошка бежевого цвета, 0,07 г (24%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,02 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 8,92 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,83 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 7,61 (дд, J = 9,6, 2,0 Гц, 1H), 7,52–7,16 (м, 4H), 4,51 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 4,13–4,07 (м, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,60–3,55 (м, 2H).

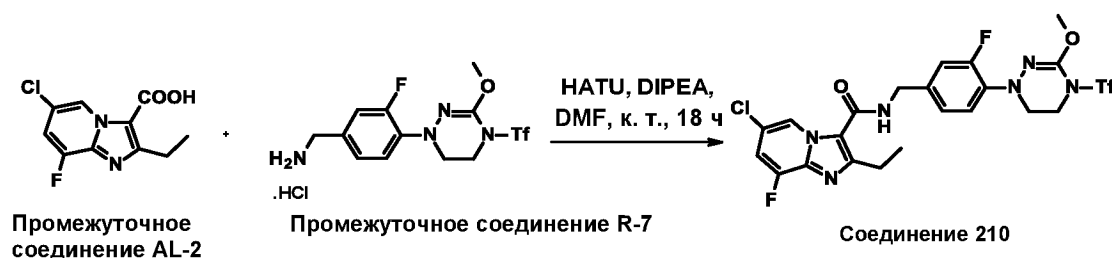
Получение соединения 209



Соответственно, соединение 209 получали так же, как соединение 158, начиная с промежуточного соединения AQ-2 (0,56 ммоль) и промежуточного соединения R-7 (0,4 ммоль), с получением белого порошка, 0,142 г (59%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,95 (с, 1H), 8,41 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,44 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 7,26–7,14 (м, 2H), 4,48 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,15–4,06 (м, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,60–3,52 (м, 2H), 2,97 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,32 (с, 3H), 1,26 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

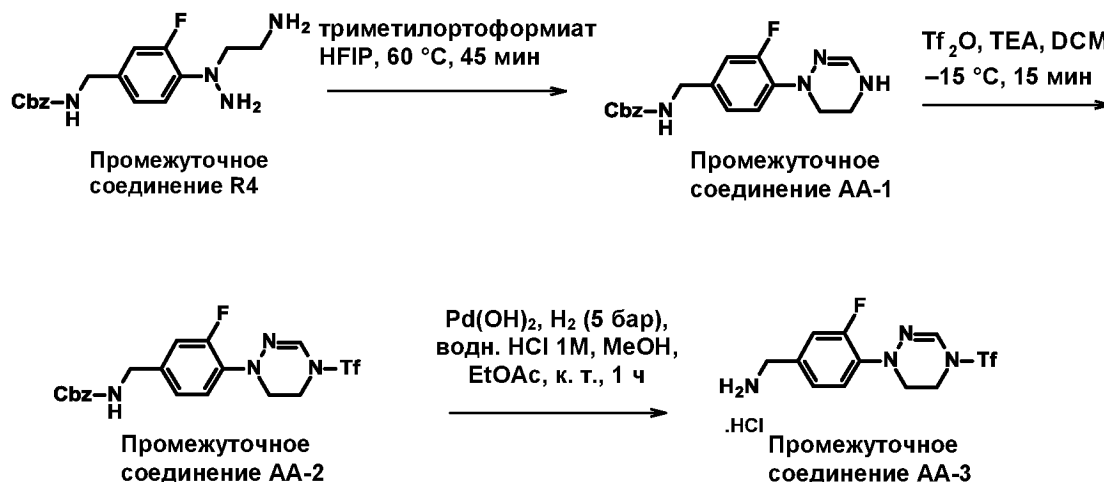
Получение соединения 210



Соответственно, соединение 210 получали так же, как соединение 158, начиная с промежуточного соединения AL-2 (0,55 ммоль) и промежуточного соединения R-7 (0,4 ммоль), с получением белое твердое вещество, 0,161 г (68%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,92 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,60 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,62 (дд, J = 10,6, 1,6 Гц, 1H), 7,45 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 7,26–7,15 (м, 2H), 4,50 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 4,15–4,06 (м, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,61–3,52 (м, 2H), 3,01 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 1,27 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

Получение промежуточного соединения AA-3



Получение промежуточного соединения АА-1

Раствор промежуточного соединения R4 (19,6 г, 48,4 ммоль) и триметилортоформиата (15,9 мл, 145 ммоль) в HFIP (490 мл) перемешивали при 60 °С в течение 45 мин.

Реакционную смесь выпаривали. Остаток разводили в DCM и добавляли 10% водн.

5 раствор K_2CO_3 . Водный слой дважды экстрагировали смесью DCM/MeOH (95/5).

Объединенные органические слои сушили $MgSO_4$, отфильтровывали и упаривали.

Неочищенный продукт ($m = 25,6$ г) очищали препаративной ЖХ (обычный

$SiOH_{30}$ мкм, 330 г, сухая загрузка (celite®), градиент подвижной фазы: от 75% гептана,

EtOAc/MeOH (9 : 1) 25% до гептана 25%, EtOAc/MeOH (9 : 1). Фракции, содержащие

10 продукт, объединяли и выпаривали с получением 14,61 г промежуточного соединения АА-1 в виде бесцветного масла, которое кристаллизовали при отстаивании (85%).

Получение промежуточного соединения АА-2

К раствору промежуточного соединения АА-1 (14,6 г, 42,7 ммоль) и DIPE (22,1 мл,

15 128 ммоль) в сухом DCM (340 мл) при -5 °С по каплям добавляли Tf_2O 1M в DCM

(47 мл, 47 ммоль) в течение 15 мин с использованием капельной воронки и

перемешивание продолжали в течение 5 мин. Реакционную смесь гасили насыщенным

водным раствором $NaHCO_3$. Слои разделяли и водный слой экстрагировали DCM

(дважды). Объединенный органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и

20 концентрировали. Неочищенный продукт ($m=36,4$ г) очищали препаративной ЖХ

(обычный $SiOH$, 30 мкм, 120 г, сухая загрузка (celite®), градиент подвижной фазы:

гептан/EtOAc от 90/10 до 70/30). Фракции, содержащие продукт, объединяли и

выпаривали под вакуумом с получением 10,18 г промежуточного соединения АА-2 в виде белого твердого вещества (50%).

25

Получение промежуточного соединения АА-3

В герметичном сосуде высокого давления гидрогенизировали смесь промежуточного соединения АА-2 (10,2 г, 21,5 ммоль), гидроксида палладия 20% на углероде,

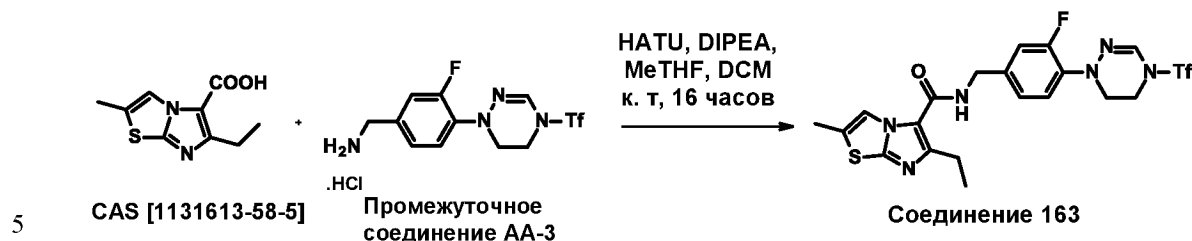
номинально 50% воды (3,01 г, 2,15 ммоль) и водного раствора HCl_{3M} (7,15 мл,

30 7,15 ммоль) в MeOH (150 мл) и EtOAc (150 мл) при 5 бар H_2 при комнатной

температуре в течение 1 ч. Смесь фильтровали на слое celite® и промывали MeOH.

Фильтрат выпаривали, затем совместно выпаривали с MeOH (дважды) с получением 7,86 г промежуточного соединения AA-3.

Синтез соединения 163



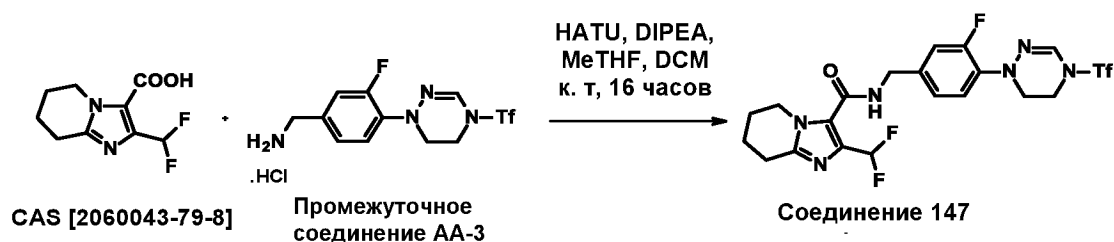
НATU (0,083 г, 0,22 ммоль) добавляли к раствору 6-этил-2-метилимидазо[2,1-b][1,3]тиазол-5-карбоновой кислоты (CAS [1131613-58-5], 0,04 г, 0,19 ммоль) и DIPEA (0,082 мл, 0,48 ммоль) в сухом Me-THF (1,28 мл) и DCM (0,43 мл) в атмосфере N_2 .

10 Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем добавляли промежуточное соединение AA-3 (0,083 г, 0,22 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Растворитель выпаривали, затем остаток разводили этилацетатом, промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , воду, затем соевым раствором. Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали в вакууме с получением бесцветного масла.

15 Очистку проводили с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (12 г, SiOH неправильной формы 25–40 мкм, DCM/MeOH от 100/0 до 97/3). Чистые фракции собирали и выпаривали с получением белой пены, 0,096 г. Ее растирали с DIPE и небольшим количеством гептана, осадок отфильтровывали и высушивали под вакуумом при 60 °C с получением соединения 163 в виде белого порошка, 0,088 г, 86%.

20 ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 8,14 (уш т, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,32 (т, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,20 (уш д, $J=13,1$ Гц, 1H), 7,16 (уш д, $J=8,2$ Гц, 1H), 4,44 (уш д, $J=6,0$ Гц, 2H), 4,10 (уш с, 2H), 3,59–3,68 (м, 2H), 2,88 (к, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,42 (с, 3H), 1,22 (т, $J=7,5$ Гц, 3H)

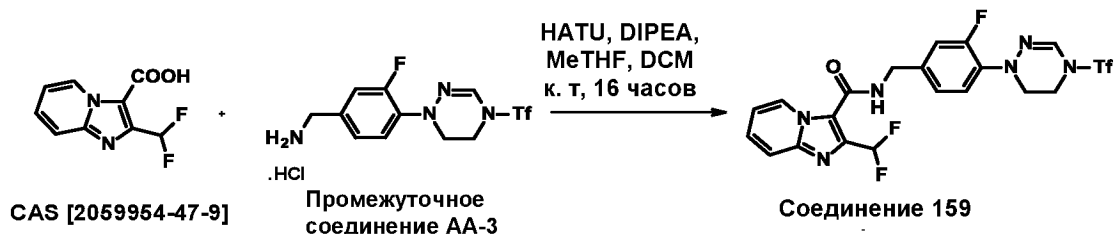
Синтез соединения 147



Соответственно, соединение 147 получали так же, как соединение 163, начиная с 2-(дифторметил)-5H,6H,7H,8H-имидазо[1,2-А]пиридин-3-карбоновой кислоты (CAS [2060043-79-8], 0,19 ммоль) и промежуточного соединения AA-3, с получением белого порошка, 0,08 г (77%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 8,79 (уш т, *J*=5,6 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,33 (т, *J*=8,6 Гц, 1H), 7,07–7,23 (м, 2H), 6,95 (т, *J*=54,2 Гц, 1H), 4,41 (уш д, *J*=5,9 Гц, 2H), 4,10 (уш с, 2H), 4,02 (уш т, *J*=5,5 Гц, 2H), 3,65 (уш т, *J*=4,6 Гц, 2H), 2,68–2,91 (м, 2H), 1,89 (уш д, *J*=4,3 Гц, 2H), 1,83 (уш д, *J*=5,3 Гц, 2H)

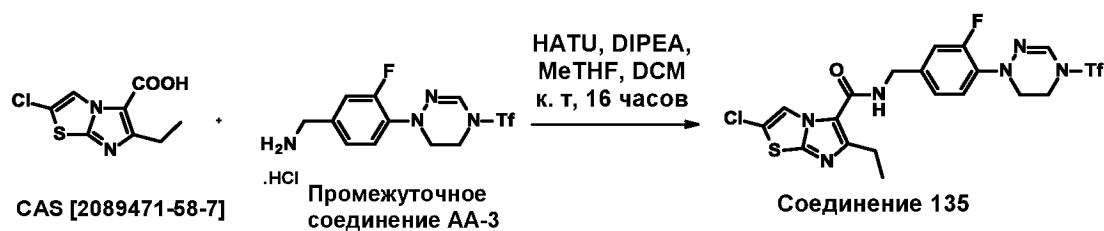
Синтез соединения 159



Соответственно, соединение 159 получали аналогично соединению 163, начиная с 2-(дифторметил)имидазо[1,2-А]пиридин-3-карбоновой кислоты (CAS [2059954-47-9], 0,19 ммоль) и промежуточного AA-3, с получением белого порошка, 0,084 г (82%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 9,00 (уш с, 1H), 8,81 (уш д, *J*=7,0 Гц, 1H), 7,77 (д, *J*=9,0 Гц, 1H), 7,08–7,59 (м, 7H), 4,52 (уш с, 2H), 4,10 (уш с, 2H), 3,66 (уш т, *J*=4,5 Гц, 2H)

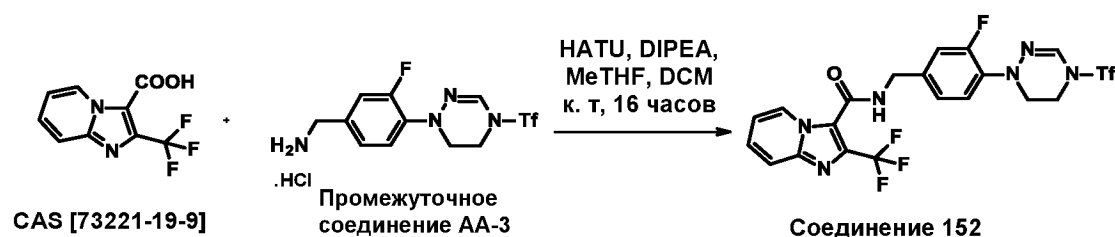
Синтез соединения 135



Соответственно, соединение 135 получали так же, как соединение 163, начиная с 2-хлор-6-этил-2-метилимидазо[2,1-*b*][1,3]тиазол-5-карбоновой кислоты (CAS [2089471-58-7], 0,21 ммоль) и промежуточного соединения AA-3, с получением белого порошка, 0,056 г (49%).

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ м.д. 8,31 (м, 1H), 8,28 (уш т, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,38 (м, 1H), 7,33 (уш т, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,21 (уш д, $J=13,4$ Гц, 1H), 7,16 (уш д, $J=8,2$ Гц, 1H), 4,45 (уш д, $J=5,8$ Гц, 2H), 4,10 (уш с, 2H), 3,64 (уш т, $J=4,4$ Гц, 2H), 2,89 (к, $J=7,4$ Гц, 2H), 1,22 (уш т, $J=7,5$ Гц, 3H)

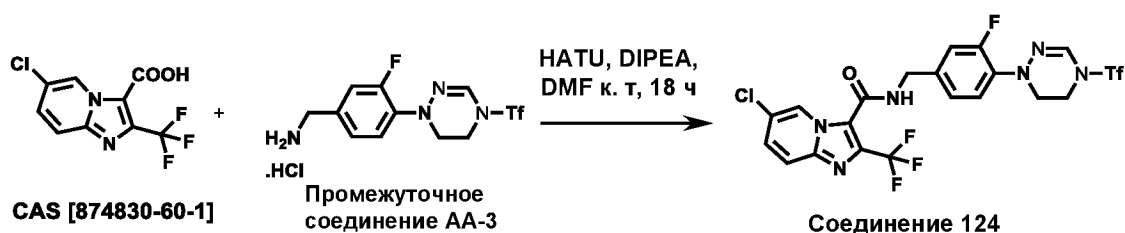
Синтез соединения 152



Соответственно, соединение 152 получали аналогично соединению 163, начиная с 2-(трифторметил)имидазо[1,2-*A*]пиридин-3-карбоновой кислоты (CAS [73221-19-9], 0,92 ммоль) и промежуточного соединения AA-3, с получением белого порошка 0,418 г (82%).

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ м.д. 9,29 (т, $J=5,8$ Гц, 1H), 8,57 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 7,80 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,56 (ддд, $J=9,1, 6,9, 1,1$ Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,36 (т, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,22–7,26 (м, 1H), 7,18–7,22 (м, 2H), 4,53 (д, $J=5,8$ Гц, 2H), 4,11 (уш т, $J=4,3$ Гц, 2H), 3,67 (т, $J=4,7$ Гц, 2H)

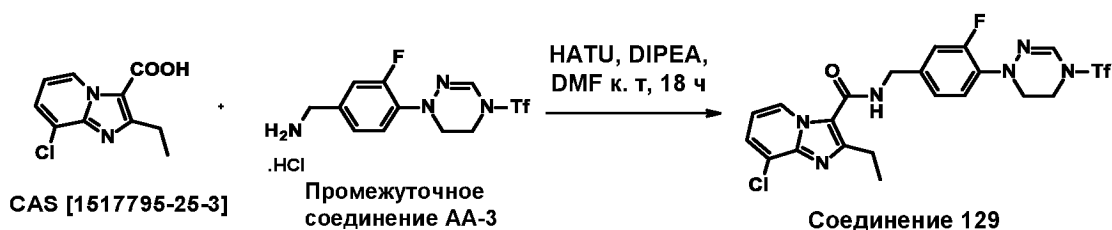
Синтез соединения 124



К раствору 6-хлор-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (CAS [874830-60-1], 100 мг, 0,378 ммоль) и DIPEA (0,306 мл, 1,80 ммоль) в DMF (1,7 мл) добавляли HATU (164 мг, 0,432 ммоль). После 10 мин перемешивания промежуточное соединение AA-3 (137 мг, 0,360 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Коричневую пасту очищали препаративной ЖХ (обычный SiOH30 мкм, 25 г, сухая загрузка (celite®), градиент подвижной фазы: Гептан/EtOAc от 90/10 до 30/70). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали с получением 216 мг в виде желтого твердого вещества. Растирали в Et₂O. Смесь отфильтровывали. Твердое вещество промывали Et₂O, собирали и сушили под вакуумом с получением 172 мг в виде белого твердого вещества. Растворяли в EtOAc и выпаривали (3 раза) с получением 158 мг в виде белого твердого вещества. Выпаривали с MeCN (3 раза) и сушили под вакуумом с получением 143 мг соединения 124 в виде белого твердого вещества (50%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 9,28 (уш с, 1 H), 8,75 (м, 1 H), 7,87 (д, J=9,4 Гц, 1 H), 7,65 (дд, J=9,4, 1,8 Гц, 1 H), 7,31–7,41 (м, 2 H), 7,15–7,30 (м, 2 H), 4,54 (уш д, J=4,1 Гц, 2 H), 4,10 (уш т, J=4,0 Гц, 2 H), 3,67 (уш т, J=4,6 Гц, 2 H)

Синтез соединения 129

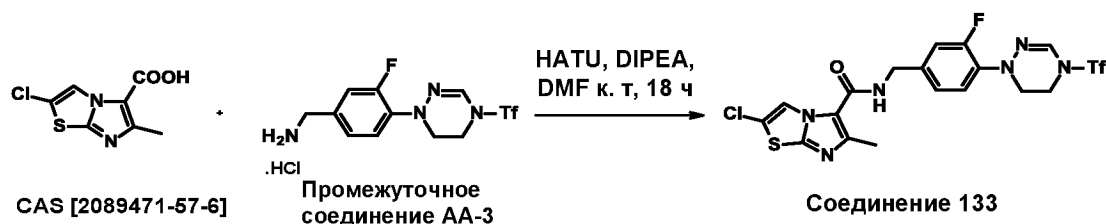


Соответственно, соединение 129 получали аналогично соединению 124, начиная с 8-хлор-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (CAS [1517795-25-3], 0,6 ммоль) и промежуточного соединения AA-3, с выходом 0,136 г (41%) белого порошка.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,90 (уш д, J=6,9 Гц, 1 H), 8,59 (уш т, J=5,6 Гц, 1 H), 7,59 (уш д, J=7,5 Гц, 1 H), 7,30–7,46 (м, 2 H), 7,15–7,29 (м, 2 H), 7,01 (уш т, J=7,1 Гц, 1 H), 4,50 (д, J=5,9 Гц, 2 H), 4,10 (уш т, J=4,4 Гц, 2 H), 3,65 (уш т, J=4,9 Гц, 2 H), 3,01 (к, J=7,5 Гц, 2 H), 1,27 (уш т, J=7,6 Гц, 3 H)

5

Синтез соединения 133



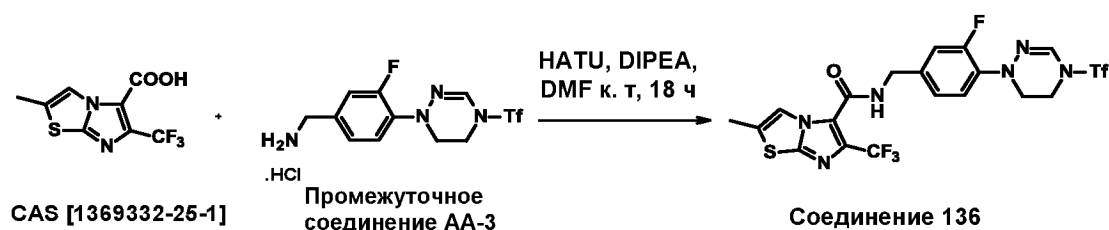
Соответственно, соединение 133 получали так же, как соединение 124, начиная с 2-хлор-6-метилимидазо[2,1-*b*]тиазол-5-карбоновой кислоты (CAS [2089471-57-6], 0,52 ммоль) и промежуточного соединения AA-3, с выходом 0,142 г (51%) белого твердого вещества.

10

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,31 (с, 1 H), 8,25 (уш т, J=5,9 Гц, 1 H), 7,38 (уш с, 1 H), 7,33 (т, J=8,5 Гц, 1 H), 7,14–7,25 (м, 2 H), 4,45 (уш д, J=5,9 Гц, 2 H), 4,10 (уш т, J=4,5 Гц, 2 H), 3,64 (уш т, J=4,8 Гц, 2 H), 2,52 (с, 1H)

15

Синтез соединения 136

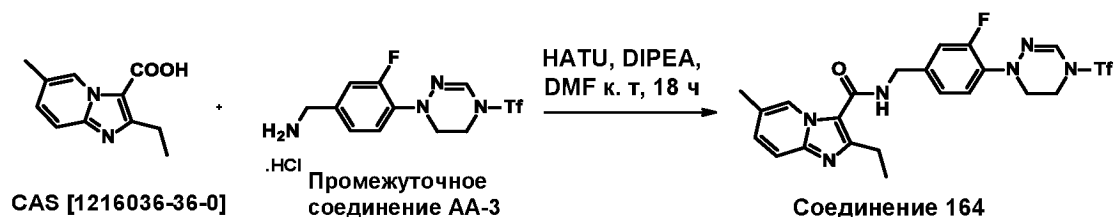


Соответственно, соединение 136 получали аналогично соединению 124, начиная с 2-метил-6-(трифторметил)имидазо[2,1-*b*]тиазол-5-карбоновой кислоты (CAS [1369332-25-1], 0,58 ммоль) и промежуточного соединения AA-3, с выходом 0,173 г (56%) белого порошка.

20

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,99 (уш т, J=4,3 Гц, 1 H), 7,86 (уш с, 1 H), 7,39, (м, 1H), 7,35 (уш т, J=8,5 Гц, 1 H), 7,14–7,24 (м, 2 H), 4,47 (уш д, J=5,5 Гц, 2 H), 4,11 (м, 2 H), 3,67 (уш т, J=4,3 Гц, 2 H), 2,48 (уш с, 3 H)

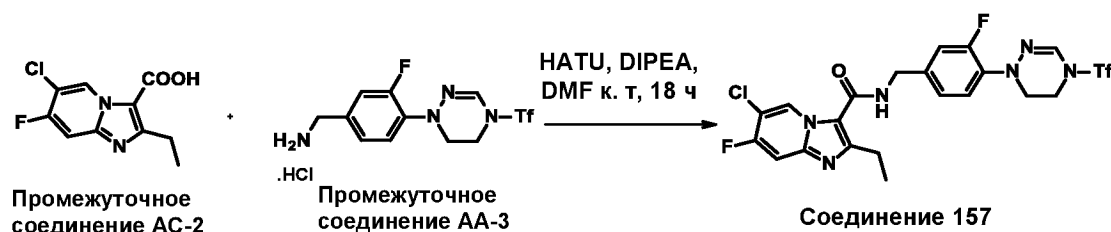
Синтез соединения 164



Соответственно, соединение 164 получали аналогично соединению 124, начиная с 2-этил-6-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (CAS [1216036-36-0], 0,64 ммоль) и промежуточного соединения AA-3, с выходом 0,11 г (33%) белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 8,75–8,84 (уш с, 1 H), 8,37 (т, $J=6,0$ Гц, 1 H), 7,52 (д, $J=8,9$ Гц, 1 H), 7,32–7,41 (м, 2 H), 7,17–7,28 (м, 3 H), 4,50 (уш д, $J=5,9$ Гц, 2 H), 4,11 (уш т, $J=4,2$ Гц, 2 H), 3,66 (т, $J=4,7$ Гц, 2 H), 2,98 (к, $J=7,5$ Гц, 2 H), 2,31 (с, 3 H), 1,37 (т, $J=7,5$ Гц, 3H)

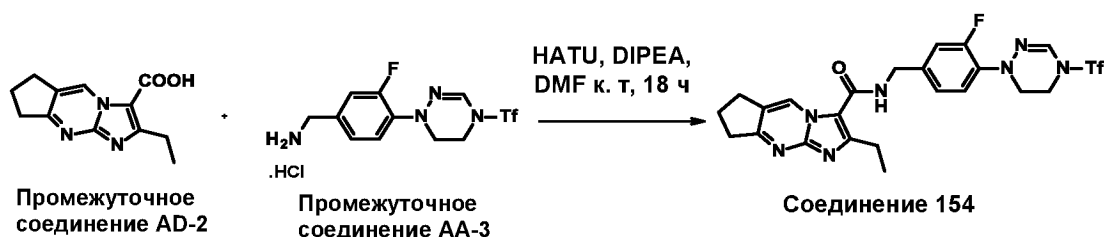
Синтез соединения 157



Соответственно, соединение 157 получали так же, как соединение 124, начиная с промежуточного соединения AC-2 (0,78 ммоль) и промежуточного соединения AA-3, с выходом 0,106 г (24%) белого порошка.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 9,23 (д, $J=7,3$ Гц, 1 H), 8,42–8,53 (м, 1 H), 7,80 (д, $J=9,7$ Гц, 1 H), 7,29–7,40 (м, 2 H), 7,17–7,28 (м, 2 H), 4,50 (д, $J=5,9$ Гц, 2 H), 4,07–4,13 (м, 2 H), 3,65 (уш т, $J=4,6$ Гц, 2 H), 2,99 (к, $J=7,5$ Гц, 2 H), 1,27 (т, $J=7,5$ Гц, 3 H)

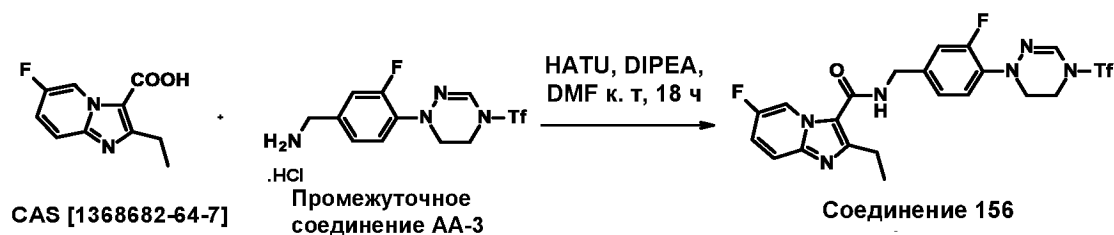
Синтез соединения 154



Соответственно, соединение 154 получали так же, как соединение 124, начиная с промежуточного соединения AD-2 (0,78 ммоль) и промежуточного соединения AA-3, с выходом 0,092 г (21%) белого твердого вещества.

- 5 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 9,23 (д, $J=7,3$ Гц, 1 H), 8,42–8,54 (уш т, $J=5,9$ Гц, 1 H), 7,80 (д, $J=9,8$ Гц, 1 H), 7,30–7,41 (м, 2 H), 7,16–7,28 (м, 2 H), 4,50 (уш д, $J=5,9$ Гц, 2 H), 4,10 (уш т, $J=4,9$ Гц, 2 H), 3,65 (уш т, $J=4,7$ Гц, 2 H), 2,99 (уш к, $J=7,4$ Гц, 2 H), 1,27 (уш т, $J=7,5$ Гц, 3 H)

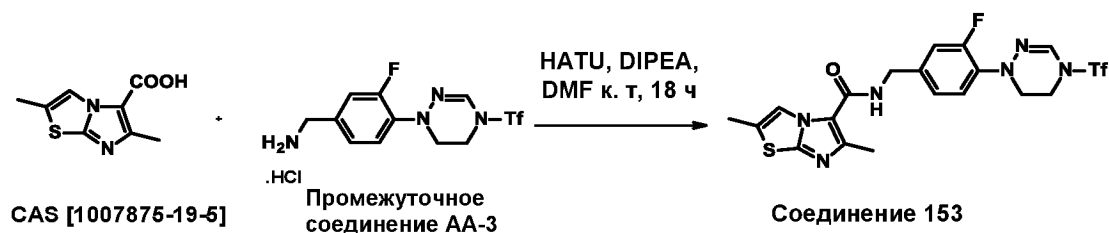
10 Синтез соединения 156



Соответственно, соединение 156 получали аналогично соединению 124, начиная с 2-этил-6-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (CAS [1368682-64-7], 0,27 ммоль) и промежуточного AA-3, с получением белого твердого вещества, 0,096 г (68%).

- 15 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 8,99–9,12 (м, 1 H), 8,41 (уш т, $J=7,5$ Гц, 1 H), 7,65–7,77 (м, 1 H), 7,44–7,57 (м, 1 H), 7,32–7,40 (м, 2 H), 7,18–7,28 (м, 2 H), 4,51 (уш т, $J=5,9$ Гц, 2 H), 4,11 (уш т, $J=4,5$ Гц, 2 H), 3,66 (т, $J=4,6$ Гц, 2 H), 3,01 (к, $J=7,5$ Гц, 2 H), 1,28 (уш т, $J=7,5$ Гц, 3 H)

Синтез соединения 153



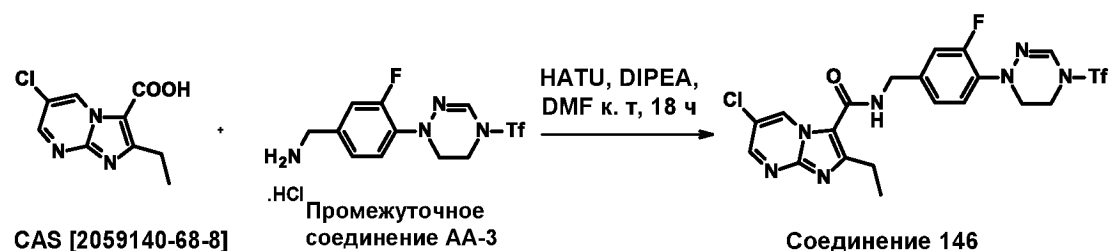
Соответственно, соединение 153 получали так же, как соединение 124, начиная с 2,6-диметилимидазо[2,1-*b*][1,3]тиазол-5-карбоновой кислоты (CAS [1007875-19-5],

5 0,67 ммоль) и промежуточного продукта AA-3, с получением белого твердого вещества, 0,138 г (42%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 8,11 (т, J=6,0 Гц, 1 H), 7,84–7,95 (м, 1 H), 7,38 (уш с, 1 H), 7,32 (уш т, J=8,7 Гц, 1 H), 7,14–7,23 (м, 2 H), 4,45 (д, J=6,0 Гц, 2 H), 4,10 (уш т, J=4,4 Гц, 2 H), 3,64 (уш т, J=4,9 Гц, 2 H), 2,51 (с, 3H), 2,41 (д, J=1,2 Гц, 3 H)

10

Синтез соединения 146



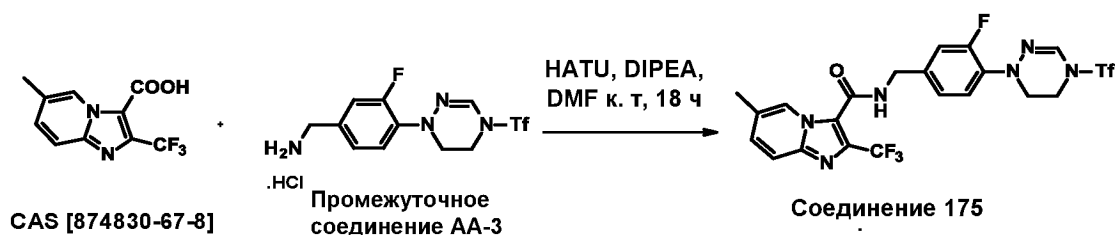
Соответственно, соединение 146 получали так же, как соединение 124, начиная с 6-хлор-2-этилимидазо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоновой кислоты (CAS [2059140-68-8],

15 0,26 ммоль) и промежуточного соединения AA-3, с получением белого твердого вещества, 0,154 г (74%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 9,41 (д, J=2,7 Гц, 1 H), 8,69 (д, J=2,7 Гц, 1 H), 8,58 (м, 1 H), 7,31–7,40 (м, 2 H), 7,18–7,28 (м, 2 H), 4,51 (м, 2 H), 4,10 (уш т, J=4,5 Гц, 2 H), 3,65 (уш т, J=4,8 Гц, 2 H), 3,04 (уш к, J=7,5 Гц, 2 H), 1,29 (уш т, J=7,5 Гц, 3 H)

20

Синтез соединения 175

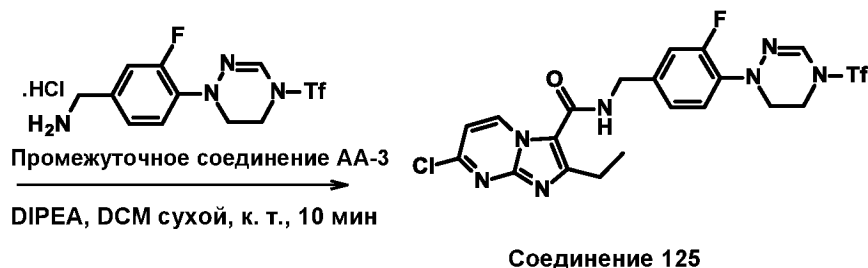
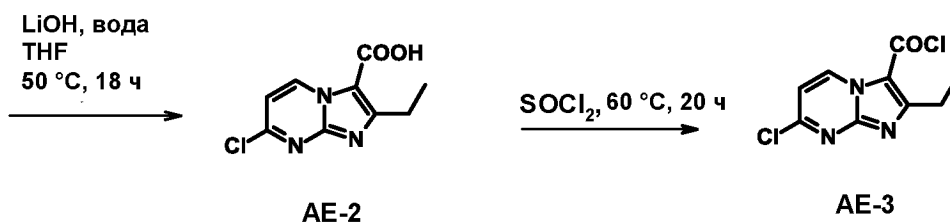
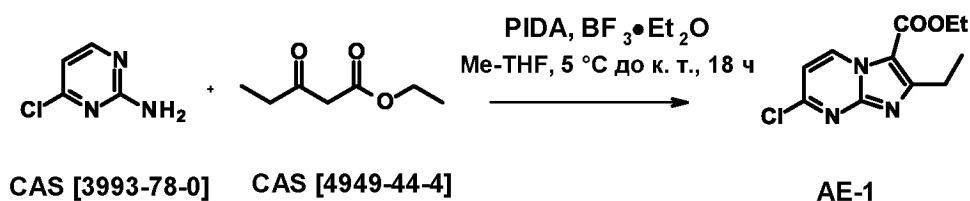


Соответственно, соединение 175 получали так же, как соединение 124, начиная с 6-метил-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (CAS [874830-67-8], 0,53 ммоль) и промежуточного соединения AA-3, с выходом 0,117 г (53%)

5 белого порошка.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 9,08 (с, 1H), 7,66 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,44 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,32 (дд, $J=9,2, 1,6$ Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,17–7,08 (м, 2H), 6,63 (уш с, 1H), 4,64 (д, $J=5,7$ Гц, 2H), 4,13–4,04 (м, 2H), 3,74–3,65 (м, 2H), 2,41 (с, 3H).

10 Синтез соединения 125



Получение промежуточного соединения AE-1

Соответственно, промежуточное соединение АЕ-1 получали так же, как промежуточное соединение АС-1, начиная с 2-амино-4-хлорпиримидина (CAS [3993-78-0], 15,4 ммоль), с выходом 0,94 г (26%).

5 Получение промежуточного соединения АЕ-2

Соответственно, промежуточное соединение АЕ-2 получали таким же образом, как и промежуточное соединение АС-2, начиная с промежуточного соединения АЕ-1 (1,25 ммоль), с выходом 0,26 г (92%).

10 Получение промежуточного соединения АЕ-3

Смесь промежуточного соединения АЕ-2 (175 мг, 0,776 ммоль) в тионилхлориде (4,4 мл) перемешивали при 60 °С в течение 20 ч. Реакционную смесь выпаривали с получением 0,288 г в виде коричневой пасты. (Чистота рассчитывалась для получения количественного выхода).

15

Получение соединения 125

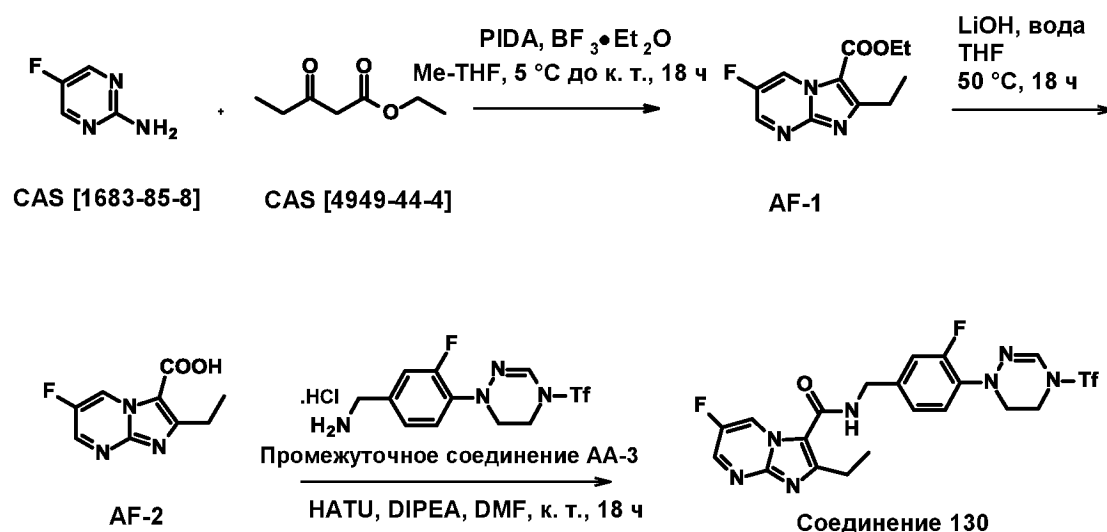
Смесь промежуточного соединения АЕ-3 (288 мг, 0,779 ммоль) и промежуточного соединения АА-3 (295 мг, 0,779 ммоль) и DIPEA (0,331 мл, 1,95 ммоль) в сухом DCM (4,8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Добавляли воду.

20 Водный слой экстрагировали DCM (один раз). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали, получая 0,4 г в виде коричневой пены. Его очищали препаративной ЖХ (обычный $SiOH$ 30 мкм, 25 г, сухая загрузка (целит®), градиент подвижной фазы: Гептан/ $EtOAc$ от 90/10 до 50/50). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали с
25 получением 0,229 г желтой пены. Желтую пену обрабатывали ультразвуком в Et_2O . Осадок отфильтровывали с получением 146 мг соединения 125 в виде белого твердого вещества (33%).

1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ м.д. 9,29 (д, $J=7,2$ Гц, 1 H), 8,53–8,61 (м, 1 H), 7,38 (уш с, 1 H), 7,34 (уш т, $J=8,7$ Гц, 1 H), 7,17–7,28 (м, 3 H), 4,49 (уш д, $J=5,9$ Гц, 2 H), 4,08–4,12 (м, 2 H), 3,65 (уш т, $J=4,9$ Гц, 2 H), 3,01 (уш к, $J=7,4$ Гц, 2 H), 1,27 (уш т, $J=7,4$ Гц, 3 H)

30

Синтез соединения 130



Получение промежуточного соединения AF-1

- 5 Соответственно, промежуточное соединение AF-1 получали так же, как промежуточное соединение AC-1, начиная с 2-амино-5-фторпиримидина (CAS [1683-85-8], 17,68 ммоль), с выходом 1,18 г (27%).

Получение промежуточного соединения AF-2

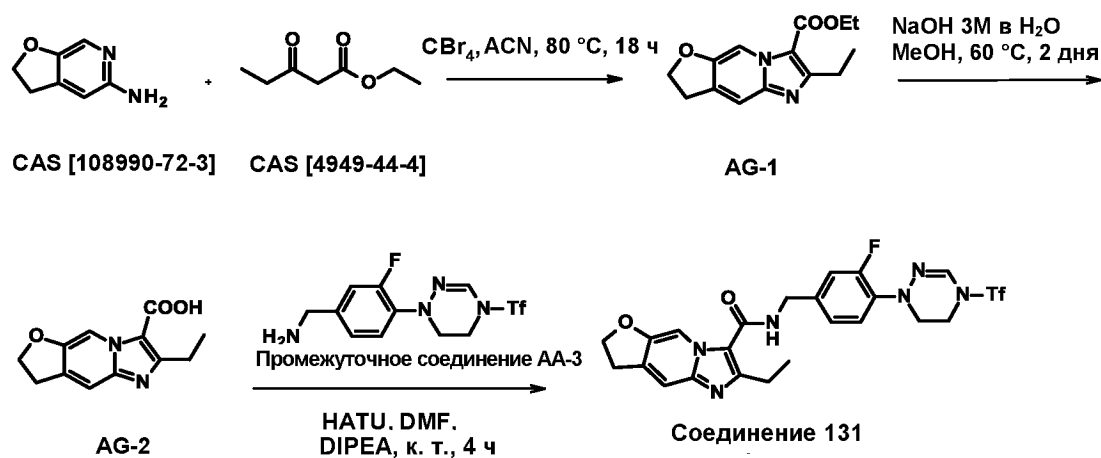
- 10 К раствору промежуточного соединения AF-1 (1,1 г, 4,64 ммоль) в EtOH (24 мл) и воде (24 мл) добавляли карбонат калия (3,2 г, 23,2 ммоль), смесь нагревали при 65 °C и перемешивали в течение 3 ч (альтернативные условия, показанные на схеме выше) Смесь подкисляли до pH=1 с помощью HCl 3 М (осаждения не было), затем выпаривали в вакууме. Остаток поглощали EtOH/водой (1:1), обрабатывали ультразвуком, затем
- 15 отфильтровывали (содержал только осадок K₂CO₃) и фильтрат концентрировали и затем дважды выпаривали с DCM с получением 0,92 г промежуточного соединения AF-2 в виде коричневого твердого вещества (95%). Неочищенное вещество использовалась как таковое.

- 20 Получение соединения 130

Соответственно, соединение 130 получали так же, как соединение 124, начиная с промежуточного соединения AF-2 (0,96 ммоль) и промежуточного соединения AA-3, с получением белого твердого вещества, 0,194 г (39%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 9,39–9,48 (м, 1 H), 8,77–8,89 (м, 1 H), 8,50–8,59 (м, 1 H), 7,17–7,42 (м, 4 H), 4,52 (уш д, J=4,4 Гц, 2 H), 4,07–4,13 (м, 2 H), 3,62–3,68 (м, 2 H), 3,05 (уш к, J=7,2 Гц, 2 H), 1,29 (уш т, J=7,5 Гц, 3 H)

Синтез соединения 131



Получение промежуточного соединения AG-1

К раствору 2H,3H-фуоро[2,3-с]пиридин-5-амина (CAS [1785357-12-1], 500 мг, 3,67 ммоль) в ACN (8,4 мл) добавляли этилоксвалерат (1,05 мл, 7,35 ммоль) и тетрабромид бора (2,44 г, 7,35 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 18 часов. Реакционную смесь разводили EtOAc и промывали органический слой водой и соевым раствором, сушили над MgSO₄, отфильтровывали, концентрировали и очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH неправильной формы, 15–40 мкм, 40 г, ввод жидкой пробы (DCM), градиент подвижной фазы: из гептан/EtOAc: от 100/0 до 0/100 при 10 CV, затем EtOAc100% при 5 CV). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали с получением 0,21 г промежуточного соединения AG-1 (22%).

Получение промежуточного соединения AG-2

Смесь промежуточного соединения AG-1 (186 мг, 0,715 ммоль), водного NaOH 3 М (1,19 мл, 3,57 ммоль) и MeOH (2 мл) перемешивали при 60 °С в течение 2 дней. Смесь выпаривали с получением 0,33 г промежуточного соединения AG-2 (чистоту оценивали по количественному выходу).

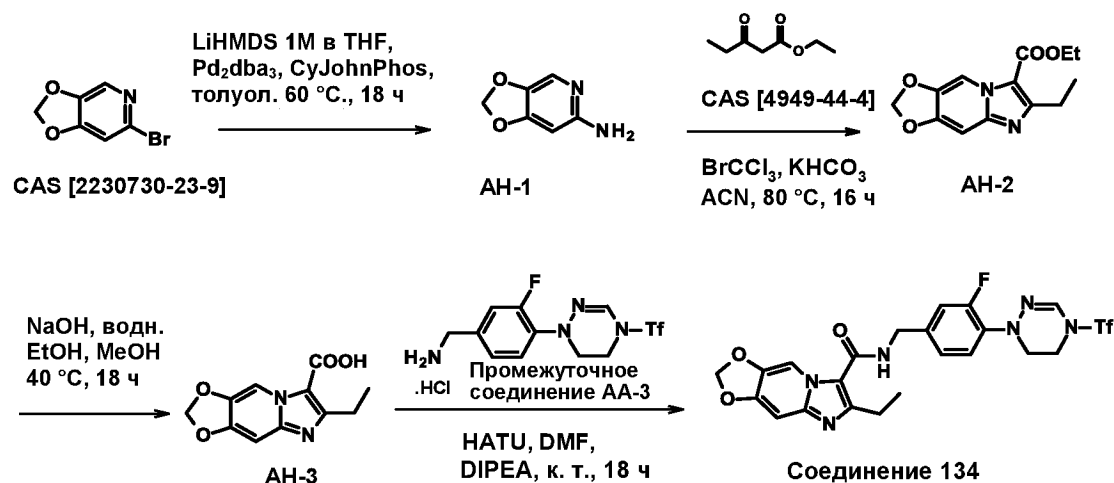
5

Получение соединения 131

Соответственно, соединение 131 получали так же, как соединение 124, начиная с промежуточного соединения AG-2 (0,71 ммоль) и промежуточного соединения AA-3, с получением белого твердого вещества, 0,09 г (23%).

10 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,50 (с, 1 H), 8,19–8,32 (м, 1 H), 7,47 (с, 1 H), 7,38 (уш с, 1 H), 7,29–7,36 (м, 1 H), 7,14–7,25 (м, 2 H), 4,61 (т, J=8,2 Гц, 2 H), 4,47 (уш д, J=5,7 Гц, 2 H), 4,09 (уш т, J=4,3 Гц, 2 H), 3,65 (т, J=4,7 Гц, 2 H), 3,25–3,32 (м, 2 H), 2,94 (к, J=7,5 Гц, 2 H), 1,24 (т, J=7,5 Гц, 3 H)

15 Синтез соединения 134



Получение промежуточного соединения АН-1

Раствор 6-бром-1,3-диоксоло[4,5-с]-пиридина (CAS [2230730-23-9], 3,87 г, 19,2 ммоль) в сухом толуоле (100 мл) продували N₂ (3 раза). Добавляли Pd₂(dba)₃ (1,75 г,

20 1,92 ммоль) и CyJohnPhos (2,80 г, 7,66 ммоль) и реакционную смесь дегазировали N₂ (3 раза). Затем по каплям добавляли LiHMDS (1,0М в THF) (23 мл, 23 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 18 часов. Реакционную смесь разводили в EtOAc, воде и подкисляли водным раствором

HCl (1N). Водный слой экстрагировали EtOAc (дважды). Затем водный слой подщелачивали раствором NaOH (3M) и экстрагировали EtOAc (3 раза). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, отфильтровывали и выпаривали с получением 1,84 г промежуточного соединения АН-1 в виде коричневого твердого вещества (70%).

5

Получение промежуточного соединения АН-2

Соответственно, промежуточное соединение АН-2 получали так же, как промежуточное соединение АВ-1, начиная с промежуточного соединения АН-1 (3,62 ммоль), с выходом 0,165 г (17%).

10

Получение промежуточного соединения АН-3

Соответственно, промежуточное соединение АН-3 получали таким же образом, как и промежуточное соединение АВ-2, начиная с промежуточного соединения АН-2 (0,95 ммоль), с выходом 0,421 г (чистота оценивалась по количественному выходу).

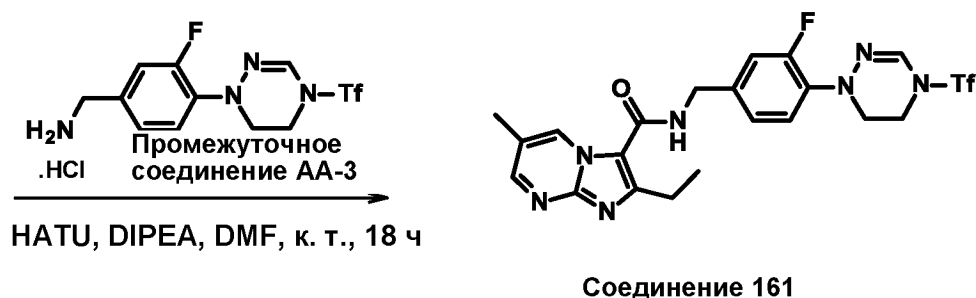
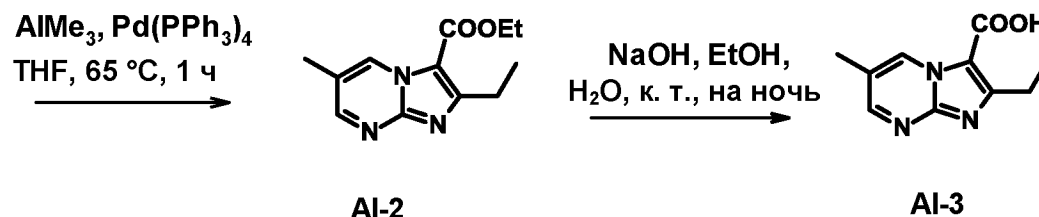
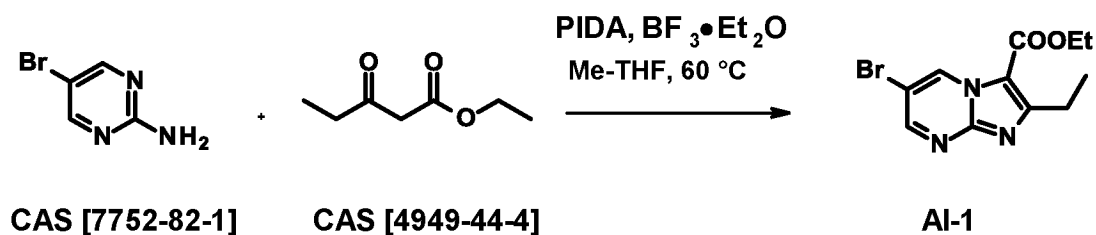
15

Получение соединения 134

Соответственно, соединение 134 получали так же, как соединение 124, начиная с промежуточного соединения АН-3 (0,45 ммоль) и промежуточного соединения АА-3, с получением белого твердого вещества, 0,194 г (84%).

20 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,62 (уш с, 1 H), 8,24 (т, J=6,0 Гц, 1 H), 7,38 (с, 1 H), 7,34 (т, J=8,6 Гц, 1 H), 7,14–7,24 (м, 2 H), 7,08 (с, 1 H), 6,16 (уш с, 2 H), 4,47 (уш д, J=5,8 Гц, 2 H), 4,07–4,12 (м, 2 H), 3,65 (уш т, J=4,6 Гц, 2 H), 2,91 (к, J=7,5 Гц, 2 H), 1,23 (т, J=7,5 Гц, 3 H)

Синтез соединения 161



Получение промежуточного соединения AI-1

- 2-амино-5-бромпириимидин (10,0 г; 57,5 ммоль) суспендировали в сухом 2-МеТНФ (250 мл), добавляли этил-3-оксовалерат (8,2 мл, 57,5 ммоль, 1 экв.) и диацетат йодбензола (18,5 г, 57,5 ммоль, 1 экв.). Затем по каплям добавляли эфират трехфтористого бора (0,75 мл, 2,87 ммоль, 0,05 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 1,5 ч. При комнатной температуре добавляли дополнительное количество этил-3-оксовалерата (4,10 л, 28,7 ммоль, 0,5 экв.),
- 5 диацетата йодбензола (9,25 г, 28,7 ммоль, 0,5 экв.) и эфирата трехфтористого бора (0,75 мл, 2,87 ммоль, 0,05 экв.) и перемешивали смесь при 60 °С в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли EtOAc и воду. Органический слой отделяли и промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (дважды), затем соевым раствором (дважды). Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и
- 10 концентрировали с получением 19,7 г коричневого масла. Неочищенный продукт очищали препаративной ЖХ (нерегулярный SiOH, 15–40 мкм, 330 г, сухая загрузка
- 15

(SiOH), градиент подвижной фазы: от DCM 100% до DCM 85%, EtOAc 15%) с получением промежуточного соединения AI-1, 9,03 г в виде желтых кристаллов (53%).

Получение промежуточного соединения AI-2

В герметичной пробирке в атмосфере N₂ к раствору промежуточного соединения AI-1 (500 мг, 1,68 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (96,9 мг, 0,084 ммоль) в THF (12 мл), дегазированному в атмосфере N₂, добавляли триметиалюминий 2m в гексанах (2 экв., 1,68 мл, 3,35 ммоль). Смесь снова продували N₂ и нагревали при 65 °C в течение 1 ч. Добавляли дополнительное количество триметиалюминия 2m в гексанах (1 экв., 0,839 мл, 1,68 ммоль) и смесь перемешивали при 65 °C в течение 1 ч. Смесь разводили DCM, охлаждали до 0 °C и осторожно добавляли 1 мл воды. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем добавляли MgSO₄. Через 30 мин при перемешивании смесь фильтровали через Celite® и выпаривали с получением 412 мг в виде оранжевой камеди. Неочищенный продукт очищали препаративной ЖХ (обычный SiOH, 30 мкм, 40 г, сухая загрузка (Celite®), элюент подвижной фазы: от гептан 95%, EtOAc 5% до гептан 50%, EtOAc 50%). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали с получением промежуточного соединения AI-2, 354 мг в виде желтой камеди (90%).

Получение промежуточного соединения AI-3

К раствору промежуточного соединения AI-2 (120 мг, 0,514 ммоль) в воде (1 мл) и EtOH (4 мл) добавляли NaOH (62 мг, 1,55 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь выпаривали, затем совместно выпаривали с EtOH с получением промежуточного соединения AI-3, 190 мг в виде желтого твердого вещества. Неочищенный продукт использовали в таком виде на следующей стадии.

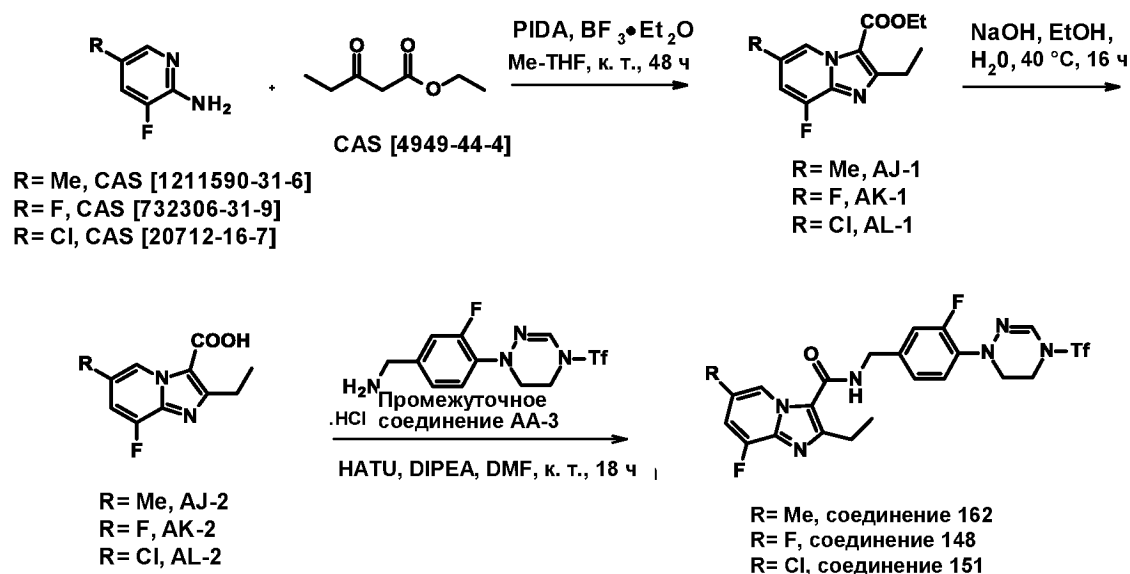
Получение соединения 161

Смесь промежуточного соединения AI-3 (190 мг, 0,518 ммоль), NATU (280 мг, 0,736 ммоль), DIPEA (0,163 мл, 0,958 ммоль) и DMF (2,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, затем добавляли промежуточное соединение AA-3 (180 мг, 0,473 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 3 дней. DMF выпаривали. Остаток поглощали в DCM и затем промывали насыщенным водным

раствором NaHCO_3 (дважды), соевым раствором (дважды), сушили над MgSO_4 , отфильтровывали и концентрировали. Неочищенный ($m = 378$ мг) очищали препаративной ЖХ (обычный SiOH , 30 мкм, 24 г, градиент подвижной фазы: от 85% гептана, EtOAc/MeOH (9 : 1) 15% до 25% гептана, EtOAc/MeOH (9 : 1) 75). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали с получением 277 мг в виде белого твердого вещества. Твердое вещество перекристаллизовали из EtOAc , отфильтровывали и сушили под высоким вакуумом с получением 162 мг соединения 161 в виде белого твердого вещества (54%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 9,15 (д, $J=1,2$ Гц, 1 H), 8,52 (уш д, $J=2,3$ Гц, 1 H), 8,44–8,49 (м, 1 H), 7,38 (уш с, 1 H), 7,34 (м, $J=8,6$ Гц, 1 H), 7,17–7,27 (м, 2 H), 4,50 (уш д, $J=5,9$ Гц, 2 H), 4,07–4,13 (м, 2 H), 3,65 (уш т, $J=4,6$ Гц, 2 H), 3,01 (к, $J=7,5$ Гц, 2 H), 2,34 (уш с, 3 H), 1,28 (т, $J=7,5$ Гц, 3 H)

Получение соединений 162, 148 и 151



Получение промежуточного соединения AJ-1

Реакцию проводили в безводных условиях в атмосфере азота.

К раствору 3-фтор-5-метилпиридин-2-амин (2,00 г, 15,9 ммоль) в 2-МеТНФ (60 мл) при 5 °С в атмосфере N_2 добавляли этилпропионилацетат (3,60 мл, 24,8 ммоль), диацетат йодбензола (7,80 г, 24,2 ммоль) и диэтиловый эфират бора (200 мкл, 1,62 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 5 °С, затем при комнатной температуре в течение 48 ч. Добавляли EtOAc (200 мл) и воду (200 мл). Слои

- разделяли, органический слой промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (200 мл), соевым раствором (2 x 100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали, получая 4,92 г в виде коричневой пасты. Неочищенный продукт очищали препаративной ЖХ (SiOH , 120 г, 50 мкм, элюент: Циклогексан/ EtOAc , от 95:05 до 50:5), фракции, содержащие продукт, собирали, упаривали и растирали с пентаном (2 x 20 мл) с получением 1,68 г промежуточного соединения AJ-1 в виде белого твердого вещества (42%).

Получение промежуточного соединения AJ-2

- 10 К раствору промежуточного продукта AJ-1 (500 мг, 2,00 ммоль) в воде (12,5 мл) и EtOH (12,5 мл) добавляли NaOH (275 мг, 6,880 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при 40 °C. Неочищенный продукт промывали DCM (30 мл) и EtOAc (30 мл), водную фазу подкисляли водным раствором HCl (3 н.) до $\text{pH} = 2$.
Образовавшийся осадок восстанавливали с использованием спеченного стекла под
15 вакуумом, промывали водой (2 x 2 мл) и сушили в вакуумной камере при 50 °C в течение ночи с получением 415 мг промежуточного соединения AJ-2 в виде почти белого твердого вещества (93%).

Получение соединения 162

- 20 Соответственно, соединение 162 получали так же, как соединение 161, начиная с промежуточного соединения AJ-2 (0,36 ммоль) и промежуточного соединения AA-3, с выходом 0,113 г (48%) белого твердого вещества.

- ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,61 (уш с, 1 H), 8,53 (уш т, $J=5,9$ Гц, 1 H), 7,31–7,40 (м, 2 H), 7,17–7,27 (м, 3 H), 4,50 (д, $J=5,9$ Гц, 2 H), 4,10 (уш т, $J=4,5$ Гц, 2 H), 3,65
25 (уш т, $J=4,5$ Гц, 2 H), 2,98 (к, $J=7,5$ Гц, 2 H), 2,31 (с, 3 H), 1,26 (т, $J=7,5$ Гц, 3 H)

Получение промежуточного соединения АК-1

- Соответственно, промежуточный продукт АК-1 получали так же, как промежуточный продукт AJ-1, начиная с 2-амино-3,5-дифторпиридина (CAS [732306-31-9],
30 15,37 ммоль), с выходом 0,89 г (23%) белого твердого вещества.

Получение промежуточного соединения АК-2

Соответственно, промежуточный продукт АК-2 получали так же, как промежуточный продукт АЈ-2, начиная с промежуточного продукта АК-1 (1,97 ммоль), с выходом 0,345 г (78%).

Получение соединения 148

Соответственно, соединение 148 получали так же, как соединение 161, начиная с промежуточного соединения АК-2 (0,35 ммоль) и промежуточного соединения АА-3, с выходом 0,189 г (82%) белого твердого вещества.

¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,92 (дд, J=4,7, 1,8 Гц, 1 Н), 8,58 (т, J=5,9 Гц, 1 Н), 7,64–7,74 (м, 1 Н), 7,38 (уш с, 1 Н), 7,35 (т, J=8,5 Гц, 1 Н), 7,18–7,27 (м, 2 Н), 4,50 (д, J=5,9 Гц, 2 Н), 4,10 (уш т, J=4,7 Гц, 2 Н), 3,65 (т, J=4,9 Гц, 2 Н), 3,01 (к, J=7,5 Гц, 2 Н), 1,27 (т, J=7,6 Гц, 3 Н)

Получение промежуточного соединения АL-1

Соответственно, промежуточное соединение АL-1 получали так же, как промежуточное соединение АЈ-1, начиная с 2-амино-5-хлор-3-фторпиридина (CAS [20712-16-7], 17,06 ммоль), с выходом 0,52 г (11%) белого твердого вещества.

Получение промежуточного соединения АL-2

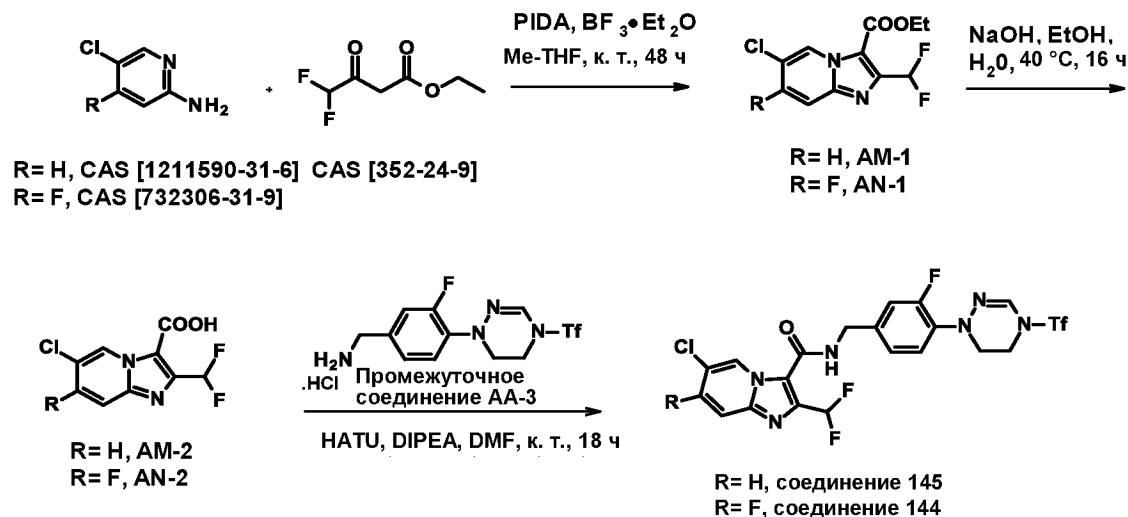
Соответственно, промежуточный продукт АL-2 получали так же, как промежуточный продукт АЈ-2, начиная с промежуточного продукта АL-1 (1,77 ммоль), с выходом 0,26 г (60%).

Получение соединения 151

Соответственно, соединение 151 получали так же, как соединение 161, начиная с промежуточного соединения АL-2 (0,43 ммоль) и промежуточного соединения АА-3, с выходом 0,104 г (38%) белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,92 (д, J=1,0 Гц, 1 H), 8,58–8,67 (м, 1 H), 7,63 (дд, J=10,6, 1,4 Гц, 1 H), 7,31–7,40 (м, 2 H), 7,17–7,28 (м, 2 H), 4,51 (уш д, J=5,6 Гц, 2 H), 4,07–4,13 (м, 2 H), 3,65 (т, J=4,6 Гц, 2 H), 3,01 (к, J=7,4 Гц, 2 H), 1,27 (т, J=7,4 Гц, 3 H)

5 Получение соединений 145 и 144



Получение промежуточного соединения AM-1

Соответственно, промежуточный продукт AM-1 получали так же, как и AJ-1, начиная с 2-амино-5-хлорпиридина (CAS [1072-98-6], 3,89 ммоль) и этил-4,4-дифтор-3-оксобутирата (CAS [352-24-9]), с выходом 0,248 г (23%) белого твердого вещества.

Получение промежуточного соединения AM-2

Соответственно, промежуточное соединение AM-2 получали так же, как промежуточное соединение AJ-2, начиная с промежуточного соединения AM-1 (0,73 ммоль), с выходом 0,175 г (96%).

Получение соединения 145

Соответственно, соединение 145 получали так же, как соединение 161, начиная с промежуточного соединения AM-2 (0,39 ммоль) и промежуточного соединения AA-3, с выходом 0,164 г (64%) белого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 9,04 (с, 1 H), 8,88–8,96 (м, 1 H), 7,83 (дд, $J=9,6$, 1 Гц, 1 H), 7,61 (дд, $J=9,6$, 2,1 Гц, 1 H), 7,46–7,47 (м, 1 H), 7,33–7,40 (м, 2 H), 7,19–7,30 (м, 2 H), 4,51–4,54 (м, 2 H), 4,08–4,12 (м, 2 H), 3,66 (уш т, $J=4,9$ Гц, 2 H)

5 Получение промежуточного соединения AN-1

Соответственно, промежуточный продукт AN-1 получали так же, как и AJ-1, начиная с 5-хлор-4-фторпиридин-2-амин (CAS [1393574-54-3], 6,82 ммоль) и этил-4,4-дифтор-3-оксобутирата (CAS [352-24-9]), с выходом 0,57 г (28%) белого твердого вещества.

10 Получение промежуточного соединения AN-2

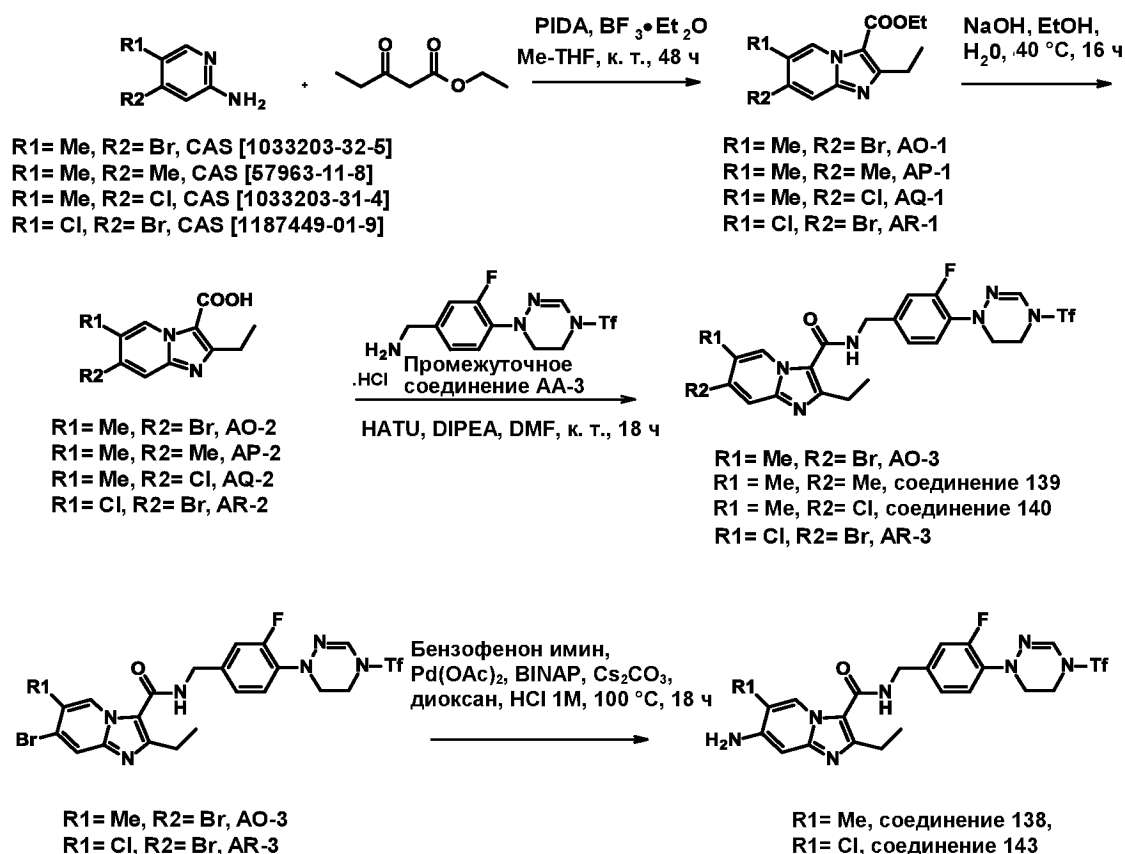
Соответственно, промежуточное соединение AN-2 получали аналогично промежуточному соединению AJ-2, начиная с промежуточного соединения AN-1 (0,85 ммоль), с выходом 0,145 г (64%).

15 Получение соединения 144

Соответственно, соединение 144 получали аналогично соединению 161, начиная с промежуточного соединения AM-2 (0,41 ммоль) и промежуточного соединения AA-3, с выходом 0,204 г (72%) белого твердого вещества.

20 ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 9,09 (д, $J=7,2$ Гц, 1 H), 9,03–9,07 (м, 1 H), 7,98 (д, $J=9,6$ Гц 1 H), 7,20–7,40 (м, 4 H), 4,52 (уш д, $J=4,6$ Гц, 2 H), 4,09–4,13 (м, 2 H), 3,65–3,68 (м, 2 H), 2,53 (уш с, 1 H)

Синтез соединений 138,139&140 и соединения 143



Получение промежуточного соединения АО-1

Соответственно, промежуточный продукт АО-1 получали так же, как и АЈ-1, начиная с 4-бром-5-метилпиридин-2-аминa (CAS [1033203-32-5], 5,35 ммоль) и этил-3-оксoвалерата (CAS [4949-44-4]), с выходом 0,88 г (50%) белого твердого вещества.

Получение промежуточного соединения АО-2

Соответственно, промежуточный продукт АО-2 получали так же, как промежуточный продукт АЈ-2, начиная с промежуточного соединения АО-1 (0,48 ммоль), с выходом 0,205 г (78%).

Получение промежуточного соединения АО-3

Соответственно, промежуточное соединение АО-3 получали так же, как соединение 161, начиная с промежуточного соединения АО-2 (0,49 ммоль) и промежуточного соединения АА-3, с выходом 0,27 г (71%) белого твердого вещества.

Получение соединения 138

- Смесь промежуточного соединения АО-3 (210 мг, 0,347 ммоль), бензофенона (116 мкл, 0,694 ммоль), карбоната цезия (226 мг, 0,694 ммоль) и 1,4-диоксана (1,75 мл) продували N₂, добавили Pd(OAc)₂ (3,9 мг, 0,017 ммоль) и BINAP (21,6 мг, 0,0347 ммоль). Смесь продували N₂ и перемешивали при 100 °С в течение 18 ч. Смесь фильтровали через слой celite® и осадок промывали EtOAc. Органический слой концентрировали, затем остаток перемешивали в 1,4-диоксане (2,5 мл) и водном 1М растворе HCl (2,5 мл) при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь разводили EtOAc и медленно гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃. Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (дважды). Органические слои объединяли, высушивали над MgSO₄, отфильтровывали и выпаривали. Остаток очищали препаративной ЖХ (обычный SiOH, 30 мкм, 24 г, подвижный элюент: от гептана 90%, EtOAc/MeOH/водн. NH₃ (90 : 9,5 : 0,5) 10% до гептана 20%, EtOAc/MeOH/водн. NH₃ (90 : 9,5 : 0,5) 80%).
- Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали с получением 0,125 г в форме белого твердого вещества. Это твердое вещество перекристаллизовали из EtOAc, отфильтровывали и сушили под высоким вакуумом с получением 97 мг соединения 138 в виде белого твердого вещества (52%).
- ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,61–8,70 (м, 1 H), 7,89 (т, J=6,0 Гц, 1 H), 7,38 (с, 1 H), 7,32 (т, J=8,5 Гц, 1 H), 7,14–7,22 (м, 2 H), 6,46–6,47 (м, 1 H), 5,69–5,72 (м, 2 H), 4,44 (уш д, J=5,8 Гц, 2 H), 4,10 (уш т, J=4,3 Гц, 2 H), 3,64 (т, J=4,6 Гц, 2 H), 2,87 (к, J=7,5 Гц, 2 H), 2,08 (с, 3 H), 1,21 (т, J=7,5 Гц, 3 H)

Получение промежуточного соединения AP-1

- Соответственно, промежуточное соединение AP-1 получали аналогично соединению AJ-1, начиная с 4,5-диметилпиридин-2-аминa (CAS [57963-11-8], 4,09 ммоль) и этил-3-оксoвалерата (CAS [4949-44-4]), с получением 0,73 г (72%) в виде белого твердого вещества.

- Получение промежуточного соединения AP-2

Соответственно, промежуточное соединение AP-2 получали аналогично промежуточному соединению AJ-2, начиная с промежуточного соединения AP-1 (0,81 ммоль), с получением 0,3 г (количественное содержание).

5 Получение соединения 139

Соответственно, соединение 139 получали так же, как соединение 161, начиная с промежуточного соединения AP-2 (0,49 ммоль) и промежуточного соединения AA-3, с выходом 0,142 г (58%) белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,78 (уш с, 1 H), 8,24 (т, J=5,9 Гц, 1 H), 7,38 (с, 2 H), 7,34 (т, J=8,5 Гц, 1 H), 7,16–7,25 (м, 2 H), 4,48 (д, J=5,9 Гц, 2 H), 4,10 (уш т, J=4,7 Гц, 2 H), 3,65 (т, J=4,5 Гц, 2 H), 2,95 (к, J=7,5 Гц, 2 H), 2,30 (с, 3 H), 2,22 (с, 3 H), 1,25 (т, J=7,5 Гц, 3 H)

Получение промежуточного соединения AQ-1

15 Соответственно, промежуточный продукт AQ-1 получали так же, как и AJ-1, начиная с 4-хлор-5-метилпиридин-2-амин (CAS [1033203-31-4], 7,01 ммоль) и этил-3-оксвалерата (CAS [1033203-31-4]), с выходом 0,39 г (20%) белого твердого вещества.

Получение промежуточного соединения AQ-2

20 Соответственно, промежуточное соединение AQ-2 получали таким же образом, как и промежуточное соединение AJ-2, начиная с промежуточного соединения AQ-1 (0,45 ммоль), с выходом 0,15 г (количественно).

Получение соединения 140

25 Соответственно, соединение 140 получали так же, как соединение 161, начиная с промежуточного соединения AQ-2 (0,45 ммоль) и промежуточного соединения AA-3, с выходом 0,23 г (68%) белого порошка.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,95 (с, 1 H), 8,45 (уш т, J=5,9 Гц, 1 H), 7,81 (уш с, 1 H), 7,38 (уш с, 1 H), 7,34 (т, J=8,5 Гц, 1 H), 7,17–7,26 (м, 2 H), 4,50 (д, J=5,9 Гц, 2 H), 4,10

(уш т, J=4,4 Гц, 2 Н), 3,65 (т, J=4,7 Гц, 2 Н), 2,97 (к, J=7,3 Гц, 2 Н), 2,32 (с, 3 Н), 1,26 (т, J=7,4 Гц, 3 Н)

Получение промежуточного соединения AR-1

- 5 Соответственно, промежуточный продукт AR-1 получали так же, как и AJ-1, начиная с 4-бром-5-хлорпиридин-2-амин (CAS [1187449-01-9], 9,64 ммоль) и этил-3-оксвалерата (CAS [4949-44-4]), с выходом 0,655 г (21%).

Получение промежуточного соединения AR-2

- 10 Соответственно, промежуточное соединение AR-2 получали таким же образом, как и промежуточное соединение AJ-2, начиная с промежуточного соединения AR-1 (2,05 ммоль), с выходом 0,94 г (количественно).

Получение промежуточного соединения AR-3

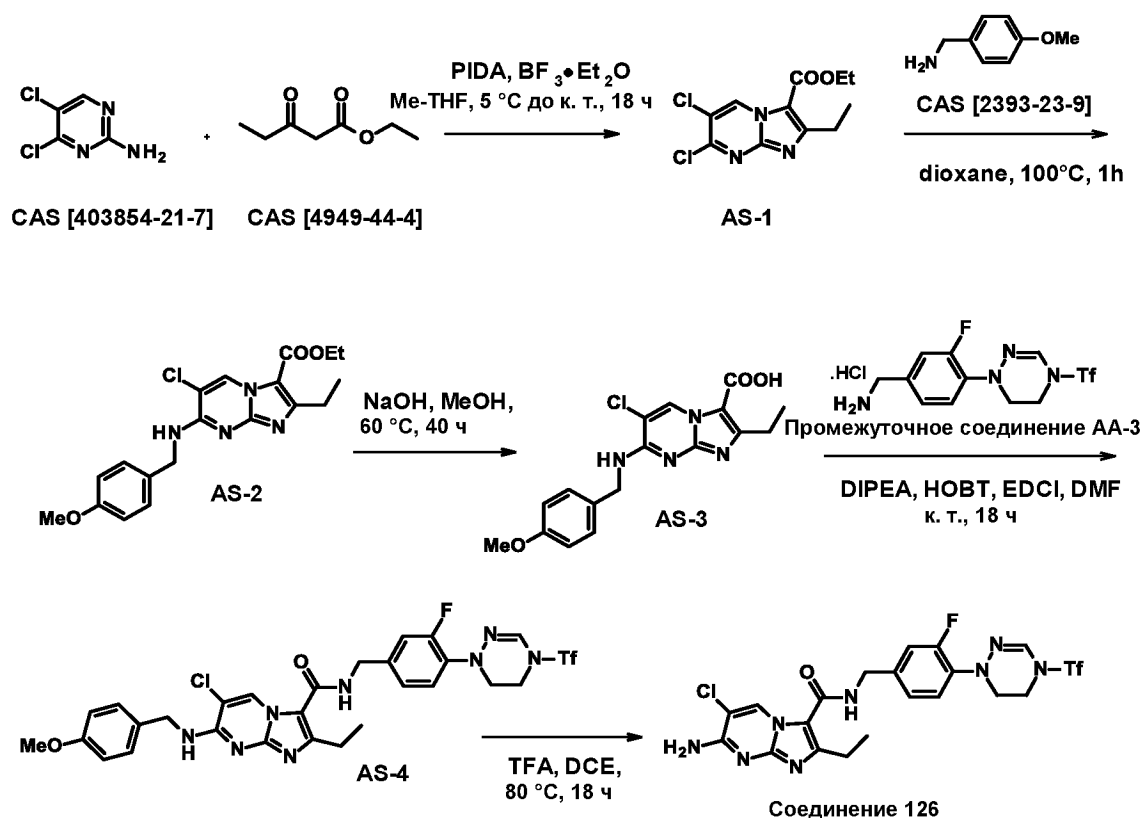
- 15 Соответственно, промежуточное соединение AR-3 получали так же, как соединение 161, начиная с промежуточного соединения AR-2 (2,06 ммоль) и промежуточного соединения AA-3, с выходом 0,42 г (33%) почти белого твердого вещества.

Получение соединения 143

- 20 Соответственно, соединение 143 получали так же, как соединение 138, начиная с промежуточного соединения AR-3 (0,4 ммоль) с выходом 0,08 г (33%) белого твердого вещества.

- ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 9,03 (с, 1 Н), 8,01 (т, J=5,7 Гц, 1 Н), 7,38 (с, 1 Н), 7,33 (т, J=8,6 Гц, 1 Н), 7,15–7,24 (м, 2 Н), 6,63 (уш с, 1 Н), 6,12 (уш с, 2 Н), 4,45 (д, J=5,9 Гц, 2 Н), 4,07–4,12 (м, 2 Н), 3,64 (т, J=4,5 Гц, 2 Н), 2,90 (к, J=7,5 Гц, 2 Н), 1,22 (т, J=7,5 Гц, 3 Н)

Синтез соединения 126



Получение промежуточного соединения AS-1

К раствору 4,5-дихлорпиримидин-2-амина (CAS [403854-21-7], 12,5 г, 76,2 ммоль) в
 5 Me-THF (315 мл) при 0 °C добавляли йодбензолдиацетат (73,7 г, 229 ммоль) и этил-3-
 оксовалерат (16,5 мл, 116 ммоль). Затем по каплям добавляли эфират трифторида бора
 (1,92 мл, 15,2 ммоль). Смесь перемешивали при 5 °C в течение 1 ч, а затем при
 комнатной температуре в течение 16 ч. По каплям добавляли дополнительный эфират
 трифторида бора (1,92 мл, 15,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при
 10 комнатной температуре в течение 28 ч. Добавляли EtOAc и воду. Органический слой
 промывали солевым раствором, сушили над MgSO_4 и выпаривали с получением
 коричневого масла. Масло очищали препаративной ЖХ (SiOH неправильной формы,
 15–40 мкм, 330 г, градиент: от гептана 100% до гептан/EtOAc 75/25). Фракции,
 содержащие продукт, объединяли и выпаривали с получением желтой смеси, которую
 15 растирали в пентане. Супернатант удаляли пипеткой и остаток сушили под вакуумом с
 получением 1,16 г промежуточного соединения AS-1 в виде белого твердого вещества
 (5%). Надосадочную жидкость выпаривали, получая желтую смесь. Супернатант
 удаляли пипеткой с получением 5,02 г промежуточного соединения AS-1 в виде желтой
 пасты (32%).

Получение промежуточного соединения AS-2

Смесь промежуточного соединения AS-1 (5,02 г, 5,58 ммоль, чистота 32%), 4-метоксибензиламина (CAS [2393-23-9], 2,19 мл, 16,7 ммоль) и 1,4-диоксана (16 мл) перемешивали при 100 °С в течение 1 ч. Смесь выпаривали и очищали с помощью
5 препаративной ЖХ (SiOH неправильной формы, 15–40 мкм, 120 г, сухая загрузка (celite®), градиент подвижной фазы: от гептан/EtOAc: 70/30–30/70). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали с получением 1,6 г промежуточного соединения AS-2 (74%).

10 Получение промежуточного соединения AS-3

Смесь промежуточного соединения AS-2 (0,900 г, 2,31 ммоль), NaOH (278 мг, 6,94 ммоль) и MeOH (9,2 мл) перемешивали при 60 °С в течение 40 ч. Смесь выпаривали с получением 1,05 г промежуточного соединения AS-3 (колич.).

15 Получение промежуточного соединения AS-4

Смесь промежуточного соединения AS-3 (1,05 г, 2,30 ммоль, чистота 84%), EDCI.HCl (0,8783 г, 4,61 ммоль), HOBT.H₂O (0,706 мг, 4,61 ммоль), DIPEA (1,19 мл, 6,91 ммоль) и DMF (35 мл) перемешивали при 50 °С в течение 30 мин. Добавляли промежуточное
соединение AA-3 (865 мг, 2,42 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной
20 температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разводили EtOAc, а органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили над MgSO₄, отфильтровывали, концентрировали и очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH неправильной формы, 15–40 мкм, 120 г, градиент подвижной фазы: от гептана/EtOAc 50/50 до 0/100). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали с получением 560 мг
25 промежуточного соединения AS-4 (36%).

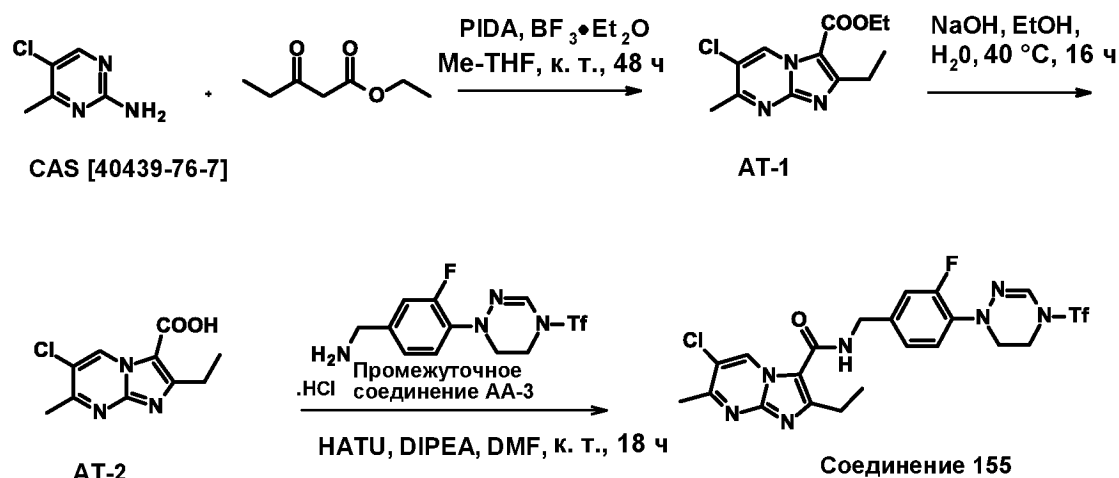
Получение соединения 126

Смесь промежуточного соединения AS-4 (560 мг, 0,820 ммоль), TFA (4,5 мл) и DCE (4,5 мл) перемешивали при 80 °С в течение 20 ч. Смесь выпаривали и очищали
30 препаративной ЖХ (сферический, C18, 25 мкм, 120 г YMC-ODS-25, ввод жидкой пробы (DMSO), градиент подвижной фазы 0,2% водн. NH₄⁺HCO₃⁻ / MeCN от 75 : 25 до

20 : 80). Фракции, содержащие продукт, выпаривали с получением 204 мг твердого вещества белого цвета и 350 мг неочищенного требуемого продукта. Эту вторую фракцию очищали препаративной ЖХ (сферический, C18, 25 мкм, 120 г, YMC-ODS-25, ввод жидкой пробы (DMSO), градиент подвижной фазы 0,2% водн. $\text{NH}_4^+\text{HCO}_3^-$ / MeCN от 75 : 25 до 20 : 80). Фракции, содержащие продукт, выпаривали с получением 65 мг твердого вещества белого цвета. Фракции чистых соединений солюбилизировали с помощью EtOAc с обратным холодильником. Смесь медленно охлаждали до комнатной температуры при медленном перемешивании. Осадок отфильтровывали с получением 0,355 г соединения 126 в виде белого твердого вещества (93%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 9,06 (с, 1H), 8,12 (т, $J=6,0$ Гц, 1H), 6,99–7,64 (м, 6H), 4,45 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 4,09 (уш д, $J=5,2$ Гц, 2H), 3,64 (т, $J=4,7$ Гц, 2H), 2,87 (к, $J=7,4$ Гц, 2H), 1,21 (т, $J=7,5$ Гц, 3H)

Синтез соединения 155



Получение промежуточного соединения AT-1

Соответственно, промежуточное соединение AT-1 получали так же, как AJ-1, начиная с 5-хлор-4-метилпиримидин-2-амин (CAS [40439-76-7], 6,96 ммоль) и этил-3-оксвалерата (CAS [4949-44-4]), с выходом 0,37 г (20%) белого твердого вещества.

Получение промежуточного соединения AT-2

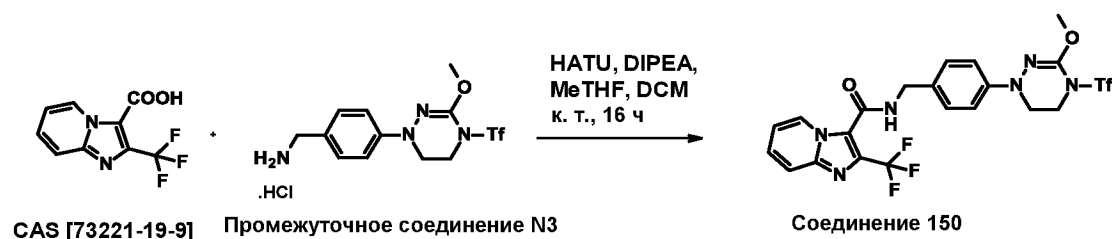
Соответственно, промежуточное соединение АТ-2 получали так же, как промежуточное соединение АТ-1 (0,37 ммоль), с выходом 0,165 г (колич.).

5 Получение соединения 155

Соответственно, соединение 155 получали так же, как соединение 161, начиная с промежуточного соединения АТ-2 (0,38 ммоль) и промежуточного соединения АА-3, с выходом 0,055 г (26%) белого порошка.

¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 9,35 (уш с, 1 Н), 8,48 (т, *J*=6,1 Гц, 1 Н), 7,30–7,40 (м, 2 Н), 7,16–7,28 (м, 2 Н), 4,50 (уш д, *J*=5,6 Гц, 2 Н), 4,06–4,13 (м, 2 Н), 3,65 (уш т, *J*=4,5 Гц, 2 Н), 3,01 (к, *J*=7,5 Гц, 2 Н), 2,62 (с, 3 Н), 1,27 (т, *J*=7,5 Гц, 3 Н)

Синтез соединения 150



15 HATU (0,097 г, 0,26 ммоль) добавляли к раствору 2-(трифторметил)имидазо[1,2-
А]пиридин-3-карбоновой кислоты (CAS [73221-19-9], 0,051 г, 0,22 ммоль) и DIPEA
(0,096 мл, 0,56 ммоль) в сухом Me-THF (1,5 мл) и DCM (0,5 мл) в атмосфере N₂.
Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем добавляли
промежуточное соединение N3 (0,095 г, 0,24 ммоль) и реакционную смесь
20 перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Растворитель
выпаривали, затем остаток разводили этилацетатом, промывали насыщенным водным
раствором NaHCO₃, воду, затем соевым раствором. Органический слой сушили над
MgSO₄, фильтровали и выпаривали *in vacuo* с получением желтого масла, 0,314 г.
Очистку проводили с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (12 г, SiOH
25 неправильной формы 25–40 мкм, DCM/MeOH от 100/0 до 97/3). Чистые фракции
собирали и выпаривали с получением 0,119 г в виде белой пены. Растирали с DIPE и
небольшим количеством гептана, осадок отфильтровывали и сушили в вакууме при
60 °С, получая соединение 150 в виде белого порошка, 0,103 г (82%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 9,21 (уш т, *J*=5,3 Гц, 1H), 8,53 (уш д, *J*=6,7 Гц, 1H), 7,79 (уш д, *J*=9,0 Гц, 1H), 7,55 (уш т, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,29 (уш д, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,13–7,22 (м, 3H), 4,47 (уш д, *J*=5,5 Гц, 2H), 4,07–4,15 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,76 (уш т, *J*=4,6 Гц, 2H)

5

Синтез соединения 88

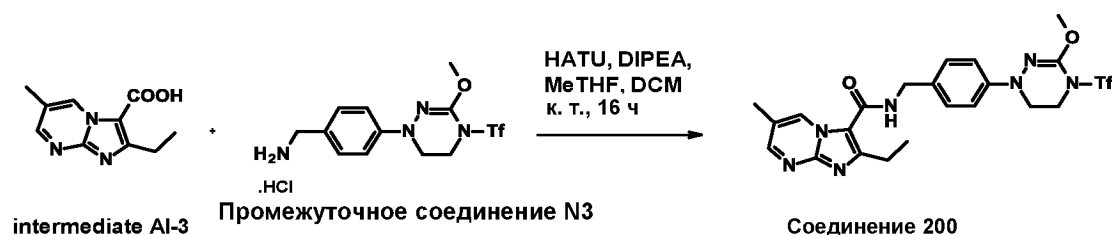


Соответственно, соединение 88 получали так же, как соединение 150, начиная с 2-(дифторметил)имидазо[1,2-А]пиридин-3-карбоновой кислоты (CAS [2059954-47-9], 0,23 ммоль) и промежуточного соединения N3, с получением белого порошка, 0,104 г (86%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 8,94 (уш т, *J*=5,1 Гц, 1H), 8,79 (д, *J*=7,0 Гц, 1H), 7,76 (д, *J*=9,0 Гц, 1H), 7,52 (т, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,19–7,43 (м, 3H), 7,14–7,19 (м, 3H), 4,47 (уш д, *J*=5,2 Гц, 2H), 4,07–4,14 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,71–3,79 (м, 2H)

15

Получение соединения 200

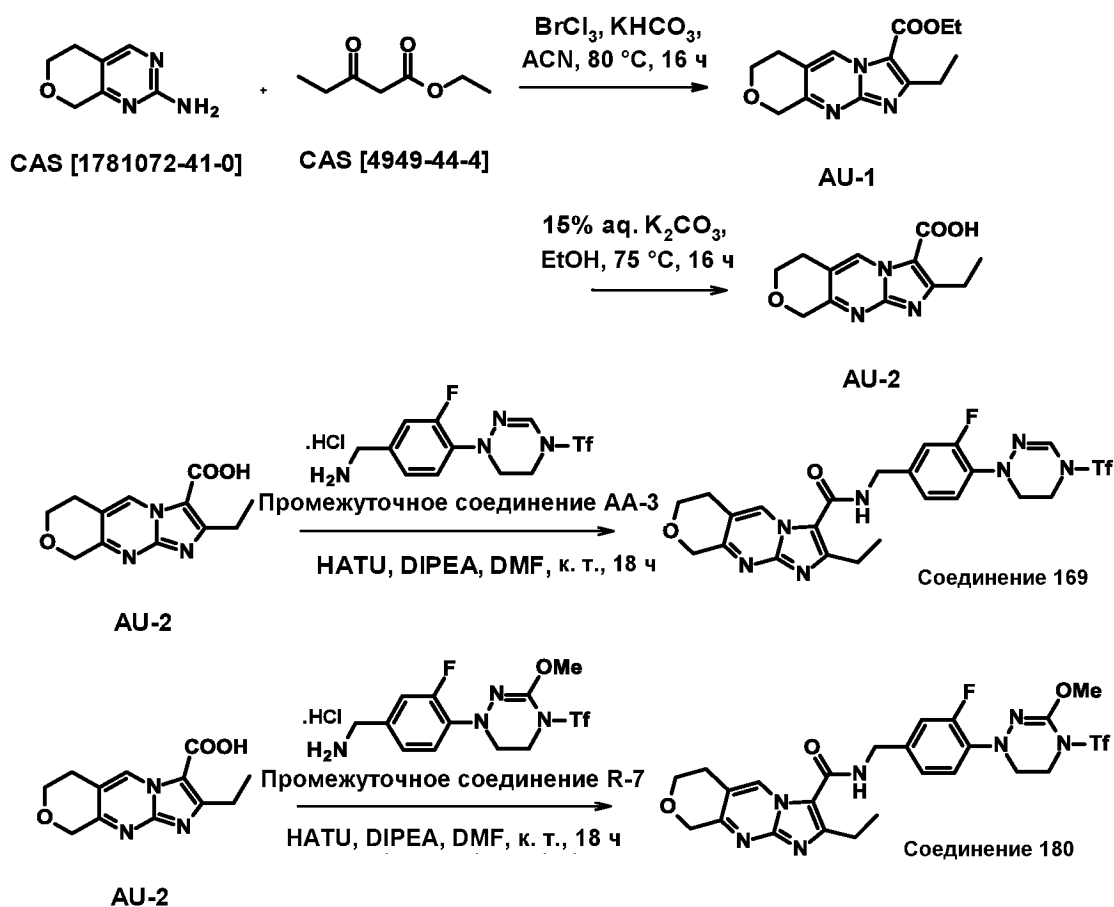


Соответственно, соединение 200 получали так же, как соединение 150, начиная с промежуточного соединения AI-3 (0,64 ммоль) и промежуточного соединения N3 (0,51 ммоль), с получением белого порошка, 0,085 г (31%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ м.д. 9,15–9,11 (м, 1H), 8,51 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,41 (т, *J* = 5,9 Гц, 1H), 7,29 (д, *J* = 8,7 Гц, 2H), 7,15 (д, *J* = 8,7 Гц, 2H), 4,45 (д, *J* = 5,8 Гц, 2H), 4,15–4,06 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,76–3,70 (м, 2H), 2,98 (к, *J* = 7,5 Гц, 2H), 2,34 (с, 3H), 1,26 (т, *J* = 7,5 Гц, 3H).

20

Получение соединений 169 и 180



Получение промежуточного соединения AU-1

- 5 В пробирке с завинчивающейся крышкой смесь этилпропионилацетата (0,105 г, 0,73 ммоль), 5Н,6Н,8Н-пирано[3,4-д]пиримидин-2-амин (CAS [1781072-41-0], 0,11 г, 0,73 ммоль), карбонат калия (0,08 г, 0,8 ммоль) и бромтрихлорметана (0,143 мл, 1,45 ммоль) в ацетонитриле (12 мл) при комнатной температуре перемешивали при 80 °С в течение 16 часов. К смеси добавляли дополнительное количество
- 10 этилпропионилацетата (0,105 г, 0,73 ммоль), карбоната калия (0,08 г, 0,8 ммоль) и бромтрихлорметана (0,143 мл, 1,45 ммоль) и перемешивали при 80 °С в течение 24 часов. Затем смесь развели EtOAc и промывали насыщ. NaHCO₃ водн. раств. (3х). Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (12 г, EtOAc/гептан от 0/100 до 100/0). Нужные фракции собирали и растворитель
- 15 выпаривали в вакууме с получением промежуточного продукта AU-1 в виде желтого липкого твердого вещества (0,084 г, 42%).

Получение промежуточного соединения AU-2

В пробирке с завинчивающейся крышкой в раствор промежуточного соединения AU-1 в EtOH (4 мл) добавляли карбонат калия 15% водный раствор (0,8 ммоль, 0,87 ммоль).

- 5 Реакционную смесь нагревали при 75 °С и перемешивали в течение 36 часов. Затем добавляли 2М водный раствор HCl до pH 3 и растворитель выпаривали в вакууме с получением промежуточного соединения AU-2 в виде оранжевого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (0,18 г, колич.).

10

Получение соединения 169

Соответственно, соединение 169 получали так же, как соединение 161, начиная с промежуточного соединения AU-2 (0,41 ммоль) и промежуточного соединения AA-3, с выходом 0,051 г (28%) белого порошка.

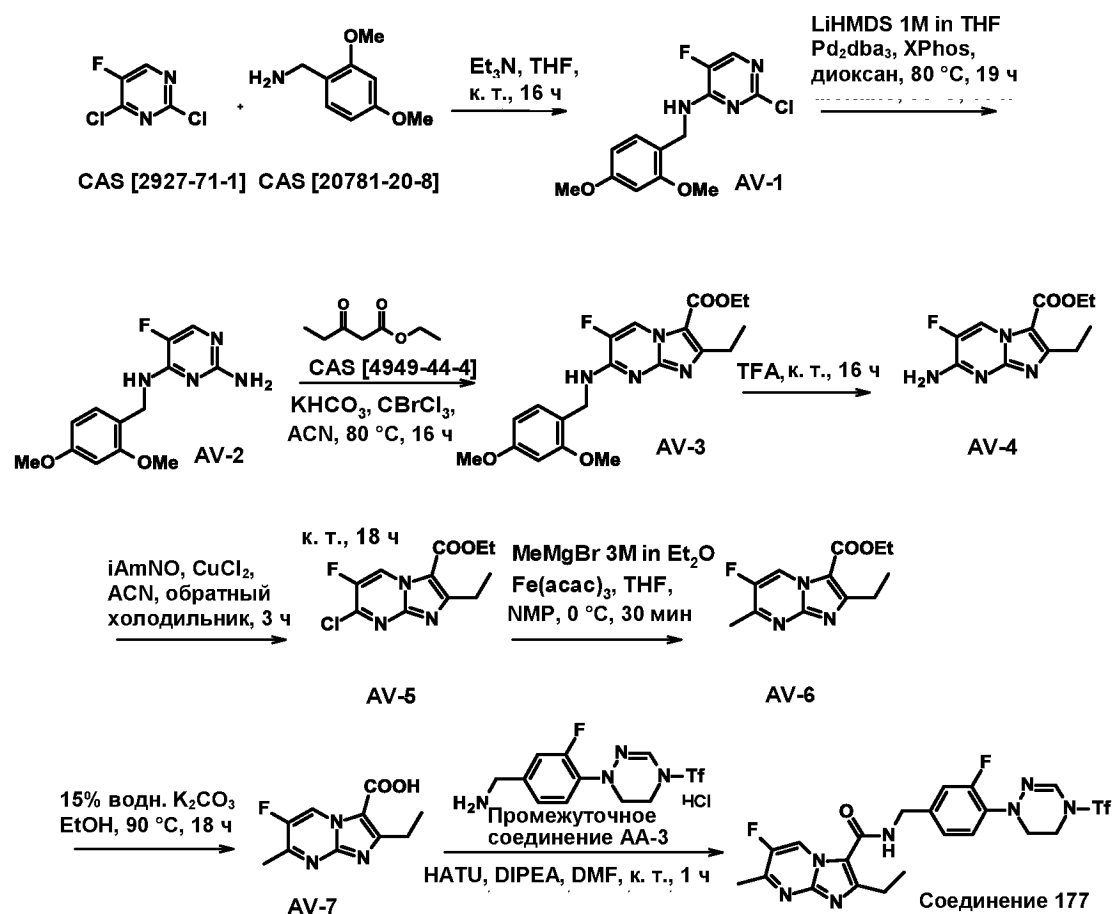
- 15 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 9,54 (с, 1H), 7,44 (т, J=8,5 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,16–7,05 (м, 2H), 6,18 (уш т, J=5,6 Гц, 1H), 4,84 (с, 2H), 4,64 (д, J=5,8 Гц, 2H), 4,13–4,05 (м, 2H), 4,02 (т, J=5,7 Гц, 2H), 3,71–3,63 (м, 2H), 3,05–2,89 (м, 4H), 1,45 (т, J=7,5 Гц, 3H).

Получение соединения 180

- 20 Соответственно, соединение 180 получали так же, как соединение 161, начиная с промежуточного соединения AU-2 (0,081 ммоль) и промежуточного соединения R-7, с выходом 0,012 г (30%) белого порошка.

- ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 9,54 (с, 1H), 7,46 (т, J=8,6 Гц, 1H), 7,10 (м, 2H), 6,17 (уш т, J=5,5 Гц, 1H), 4,84 (с, 2H), 4,63 (д, J=5,8 Гц, 2H), 4,15–4,05 (м, 2H), 4,02 (т, J=5,7 Гц, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,65–3,55 (м, 2H), 3,07–2,92 (м, 4H), 1,45 (т, J=7,5 Гц, 3H).
- 25

Синтез соединения 177



Получение промежуточного соединения AV-1

Реакционную смесь разделяли на две партии 1,5 г каждого раза.

- 5 2,4-диметоксибензиламин (CAS [20781-20-8], 2,97 мл, 19,76 ммоль) добавляли по каплям к раствору 2,4-дихлор-5-фторпиримидина (CAS [2927-71-1], 3 г, 17,97 ммоль) и триэтиламина (3 мл, 21,5 ммоль) в THF в сухом виде в круглодонной колбе в атмосфере азота при 0 °C. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение 16 часов. Смесь разводили насыщенным водным раствором NaHCO₃ и
- 10 экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, сушили MgSO₄, фильтровали и растворители выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (80 г, этилацетат в гептане от 100/0 до 20/80). Нужные фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением
- промежуточного продукта AV-1 в виде твердого вещества бежевого цвета, 4,8 г (85%).

15

Получение промежуточного соединения AV-2

Реакционную смесь разделяли на две партии, составляющие 2,4 г.

Трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (0,7 г, 0,77 ммоль) и XPhos (0,73 г, 1,53 ммоль) добавляли к раствору AV-1 (4,32 г, 15,32 ммоль) в сухом диоксане (31 мл), в то время как азот барботировали в стеклянном сосуде для реакций под давлением.

- 5 Затем по каплям добавляли раствор бис(триметилсилил)амида лития, 1М в THF (33,7 мл, 33,7 ммоль), и полученный раствор нагревали при 80 °С в течение 3 ч.
- Трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (0,7 г, 0,77 ммоль), XPhos (0,73 г, 1,53 ммоль) и раствор бис(триметилсилил)амида, 1М в THF (33,7 мл, 33,7 ммоль) добавляли в то время, когда азот барботировали и реакционную смесь нагревали при 80 °С в течение
- 10 16 ч. Реакционную смесь подкисляли с помощью 1 н. раствора HCl и перемешивали в течение 30 мин. Затем полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Водный слой нейтрализовали 1 н. раствором NaOH и экстрагировали DCM. Органический слой отделяли, высушивали (MgSO₄), фильтровали и растворители выпаривали в вакууме с получением промежуточного соединения AV-2 в виде коричневого твердого вещества,
- 15 3,4 г (76%).

Получение промежуточного соединения AV-3

Реакцию ставили двумя партиями с тем же количеством реакционноспособного AV-2.

- Бикарбонат калия (0,6 г, 6,04 ммоль) и этилпропионилацетат (0,89 мл, 6,04 ммоль)
- 20 добавляли к раствору AV-2 (1,12 г, 4,02 ммоль) в ACN (8,1 мл) в пробирку с завинчивающейся крышкой при к. т. Затем при комнатной температуре добавляли бромтрихлорметан (1,19 мл, 12,07 ммоль) и смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 часов. Партии смешивали для совместной выработки. Смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили (MgSO₄), фильтровали и
- 25 концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем (25 г; EtOAc в гептане от 0/100 до 35/65). Нужные фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения AV-3 в виде желтого пенистого твердого вещества, 0,42 г (22%).

30

Получение промежуточного соединения AV-4

- 5 TFA (9,64 мл, 128,43 ммоль) добавляли к AV-3 (1,06 г, 2,37 ммоль) в круглодонной колбе при 0 °C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь нейтрализовали насыщ. водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали DCM. Органический слой промывали водой и концентрировали в вакууме. Результат растирали с DIPE и твердое вещество фильтровали, получая промежуточный продукт AV-4 в виде твердого вещества бежевого цвета, 0,6 г (95%).

Получение промежуточного соединения AV-5

- 10 Изомамилнитрит (CAS [110-46-3], 0,46 мл, 3,38 ммоль) и хлорид меди (II) (0,318 г, 2,36 ммоль) добавляли к суспензии AV-4 (0,6 г, 2,25 ммоль) в сухом ACN (36 мл) в круглодонной колбе при комнатной температуре. Смесь перемешивали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 3 часов. Добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворители выпаривали в вакууме. Сырой продукт очищали с
15 помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем (12 г; EtOAc в гептане от 0/100 до 10/90). Нужные фракции собирали и концентрировали под вакуумом с получением промежуточного соединения AV-5 в виде белого твердого вещества, 0,315 г (51%).

Получение промежуточного соединения AV-6

- 20 Ацетилацетонат железа (III) (0,051 г, 0,14 ммоль) добавляли к раствору AV-5 (0,39 г, 1,41 ммоль) в сухом THF (8 мл) и NMP (0,7 мл) в круглодонной колбе в атмосфере азота при 0 °C. Затем по каплям добавляли раствор метилмагния бромид 3,0 М в диэтиловом эфире (0,71 мл, 2,12 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 мин. ТСХ показала полное превращение. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl. Смесь экстрагировали с использованием этилацетата. Органический слой отделяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и растворители выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (12 г; EtOAc в гептане от 0/100 до 15/75). Нужные
30 фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением белого твердого вещества, промежуточного продукта AV-6, 0,325 г (91%).

Получение промежуточного соединения AV-7

15% водный карбонат калия (0,88 мл, 0,96 ммоль) добавляли к раствору AV-6 (0,152 г, 0,6 ммоль) в EtOH (2 мл) в пробирку с завинчивающейся крышкой при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 90 °С в течение 18 ч. К реакционной смеси добавляли 15% водный карбонат калия (0,88 мл, 0,96 ммоль). Смесь перемешивали при 90 °С в течение 2 ч. Затем добавляли 1 М водный раствор HCl до pH 7. Смесь концентрировали *in vacuo* с получением промежуточного соединения AV-7 в виде белого твердого вещества (0,188 г, колич.).

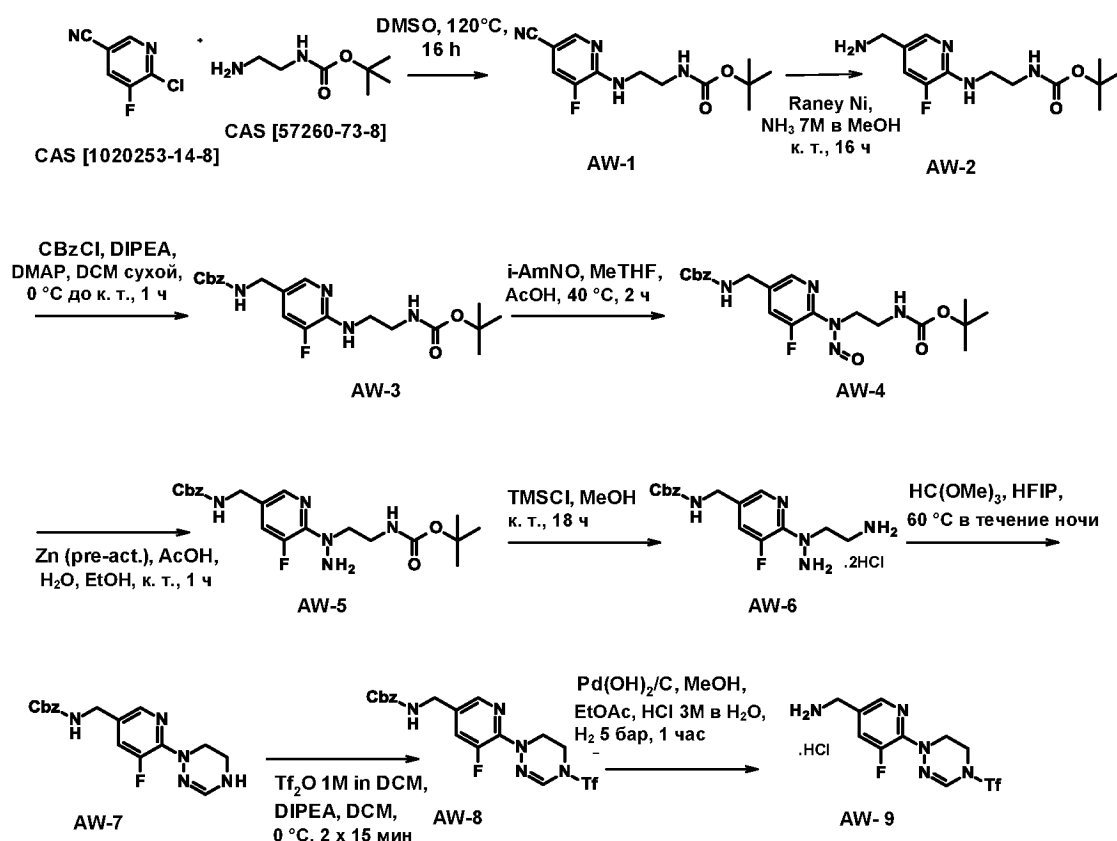
10 Получение соединения 177

Промежуточное соединение AA-3 (0,158 г, 0,4 ммоль) добавляли к раствору AV-7 (0,187 г, 0,6 ммоль), NATU (0,198 г, 0,52 ммоль) и DIPEA (0,42 мл, 2,4 ммоль) в сухом DMF (5 мл) в круглодонной колбе при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ и смесь экстрагировали EtOAc (3 раза). Комбинированные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (12 г, (DCM/MeOH 9 : 1 в DCM от 0/100 до 10/90). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме. Полученный продукт растирали с DIPE и твердое вещество фильтровали, получая соединение 177 в виде твердого вещества бежевого цвета, 0,092 г (41%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 9,32 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,44 (уш т, J=5,9 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,34 (т, J=8,6 Гц, 1H), 7,25 (уш д, J=13,2 Гц, 1H), 7,20 (уш д, J=8,3 Гц, 1H), 4,50 (д, J=5,8 Гц, 2H), 4,17–4,02 (м, 2H), 3,72–3,58 (м, 2H), 3,02 (к, J=7,5 Гц, 2H), 2,56 (д, J=2,7 Гц, 3H), 1,28 (т, J=7,5 Гц, 3H).

Получение соединений 142 и 181

DMSO,
120 °C 16 ч



Получение промежуточного соединения AW-1

Раствор 6-хлор-5-фторникотинитрила (CAS [1020253-14-8], 13,57 г, 86,68 ммоль), н-
 5 бос-1,2-диаминоэтана (CAS [57260-73-8], 17,8 мл, 113 ммоль) и Et₃N (48,2 мл,
 347 ммоль) в сухом DMSO (155 мл) перемешивали при 120 °C в течение 16 ч. К
 реакционной смеси добавляли EtOAc и воду. Слои разделяли и органический слой
 промывали солевым раствором (5 раз), сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали
 с получением оранжевого твердого вещества. Твердое вещество очищали
 препаративной ЖХ (обычный SiOH 30 мкм, 330 г, ввод жидкой пробы (DCM), градиент
 10 подвижной фазы: от гептан/EtOAc 95/5 до гептан/EtOAc 40/60). Фракции, содержащие
 продукт, объединяли и выпаривали с получением 22,55 г промежуточного соединения
 AW-1 в виде желтого твердого вещества (выход 93%).

Получение промежуточного соединения AW-2

15 К раствору AW-1 (3,2 г, 11,42 ммоль) в NH₃ (7M в MeOH) (179 мл), продутому азотом,
 добавляли никель Ренея (5,3 г, 91,3 ммоль), затем реакционную смесь гидрировали при
 атмосферном давлении при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь
 фильтровали через слой Celite®, Celite® промывали MeOH и фильтрат

концентрировали *in vacuo*. Остаток разводили в DCM, добавляли MgSO_4 . Смесь фильтровали через слой Celite®, Celite® промывали DCM и фильтрат выпаривали *in vacuo* с получением mmotte_8598_1, 3,18 г, в виде бесцветного масла (96%).

5 Получение промежуточного соединения AW-3

В круглодонную колбу загружали раствор AW-2 (3,18 г, 10,96 ммоль), DIPEA (2,17 мл, 12,6 ммоль) и DMAP (0,04 г, 0,33 ммоль) в сухом DCM (68,2 мл). Реакционную смесь соединяли с потоком азота, затем охлаждали до 0 °C. По каплям добавляли бензилхлорформиат (1,72 мл, 12,06 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды и перемешивали в течение 10 минут при комнатной температуре. Водный слой экстрагировали с использованием DCM (дважды). Объединенный органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали, получая 5,38 г неочищенного продукта. Очистку проводили с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (120 г, SiOH неправильной формы 25–40 мкм, DCM/MeOH от 100/0 до 97/3). Чистые фракции собирали и выпаривали с получением промежуточного соединения AW-3 в виде твердого вещества бледно-бежевого цвета, 3,54 г (77%).

Получение промежуточного соединения AW-4

AW-3 (3,54 г, 8,46 ммоль) солюбилизировали при 40 °C в Me-THF (65 мл) и AcOH (4,84 мл, 84,59 ммоль). Затем по каплям добавляли изоамилнитрит (5,68 мл, 42,3 ммоль) и смесь перемешивали при 40 °C в течение 2 часов. Раствор разводили EtOAc (60 мл) и водой (30 мл), промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (дважды), соевым раствором, сушили на MgSO_4 и выпаривали с получением 4,67 г в виде бледно-желтого масла. Очистку проводили с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (80 г, SiOH неправильной формы 25–40 мкм, DCM/MeOH от 100/0 до 97/3). Чистые фракции собирали и выпаривали с получением промежуточного соединения AW-4 в виде желтого масла, 3,99 г (97% с чистотой 92%, применяемого для следующей стадии).

30 Получение промежуточного соединения AW-5

Цинковую пыль (4,29 г, 65,63 ммоль) добавляли к раствору AW-4 (3,99 г, 8,2 ммоль) и AcOH (7 мл, 123,05 ммоль) в EtOH (170,9 мл) и воде (42,7 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часа. Добавляли воду, водный слой экстрагировали 3 раза DCM, объединенные органические
5 слои сушили над MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением бесцветного масла, 4,12 г. Очистку проводили с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (80 г, SiOH неправильной формы 25–40 мкм, DCM/MeOH от 100/0 до 97/3). Чистые фракции собирали и выпаривали с получением промежуточного соединения AW-5 1,88 г в виде бесцветного масла (50%).

10

Получение промежуточного соединения AW-6

К раствору AW-5 (1,88 г, 4,08 ммоль) в MeOH (40,2 мл) добавляли по каплям TMSCl (4,14 мл, 32,61 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с получением
15 промежуточного соединения AW-6, 1,45 г (80%), используемого для следующей стадии.

Получение промежуточного соединения AW-7

Раствор AW-6 (1,45 г, 3,21 ммоль) и В (1,41 мл, 12,85 ммоль) в С (32,4 мл) перемешивали при 70 °С в течение ночи. Реакционную смесь выпаривали. Остаток
20 разводили DCM и 10% водн. раствором K₂CO₃. Водный слой дважды экстрагировали смесью DCM/MeOH (95/5). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали с получением желтого твердого вещества. Очистку проводили с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (12 г, SiOH неправильной формы 25–40 мкм, DCM/MeOH от 100/0 до 90/10). Чистые фракции собирали и
25 выпаривали с получением промежуточного соединения AW-7 в виде бесцветного масла, 0,58 г, применяемого для следующей стадии.

Получение промежуточного соединения AW-8

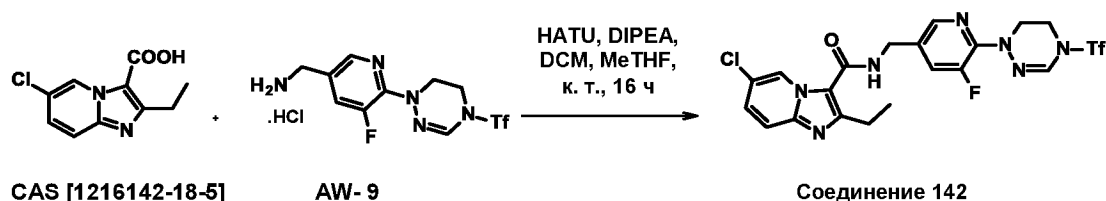
К раствору AW-7 (0,58 г, 1,69 ммоль) и DIPEA (0,87 мл, 5,07 ммоль) в сухом DCM
30 (14,6 мл), охлажденном при 5 °С на ледяной бане, по каплям добавляли Tf₂ O1 M в DCM (1,69 мл, 1,69 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 5 °С в течение

15 мин. Реакционную смесь немедленно гасили насыщенным раствором NaHCO_3 . Водный слой экстрагировали с использованием DCM (дважды). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (один раз), сушили над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали. Очистку проводили с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (24 г, SiOH неправильной формы 25–40 мкм, DCM/MeOH от 100/0 до 97/3). Чистые фракции собирали и выпаривали с получением промежуточного соединения AW-8 в виде бледно-желтого масла, которое кристаллизовалось при отстаивании, 0,59 г (73%).

10 Получение промежуточного соединения AW-9

В герметичном стальном сосуде высокого давления гидрогенизировали смесь AW-8 (0,59 г, 1,24 ммоль), палладия гидроксида 20% на углеороде, номинально 50% воды (0,17 г, 0,12 ммоль) и водный 3М раствор HCl (0,41 мл, 1,24 ммоль) в MeOH (8,7 мл) и EtOAc (8,7 мл) при 3 бар H_2 при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь фильтровали через слой celite® и промывали MeOH. Фильтрат выпаривали, затем совместно выпаривали с MeOH (дважды) с получением промежуточного соединения AW-9, 0,484 г (90%) в виде бледно-бежевого порошка.

Получение соединения 142

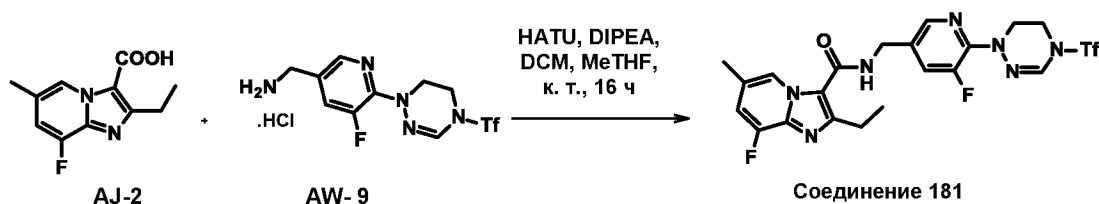


20 HATU (0,15 г, 0,4 ммоль) добавляли к раствору 6-хлор-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (CAS [1216142-18-5], 0,078 г, 0,35 ммоль) и DIPEA (0,21 мл, 1,21 ммоль) в сухом Me-THF (2,8 мл) и сухом DCM (2 мл) под потоком N_2 . Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем добавляли AW-9 (0,118 г, 0,35 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Растворитель выпаривали, затем остаток разводили этилацетатом, промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , воду, затем солевым раствором. Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и упаривали в вакууме с получением коричневого остатка. Очистку проводили флэш-хроматографией на силикагеле (40 г, SiOH неправильной формы 25–40 мкм, твердый осадок на celite®,

DCM/MeOH от 100/0 до 97/3). Чистые фракции собирали и выпаривали с получением бледно-желтого порошка, 0,512 г. Очистку проводили посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Whelk-O1 (S,S) 5 мкм 250*30 мм, подвижная фаза: 60% CO₂, 40% смесь MeOH/DCM 80/20 об./об. 0,3% iPrNH₂). Чистые фракции собирали и выпаривали с получением белого твердого вещества 0,31 г. Растирали с DIPE и небольшим количеством гептана, осадок отфильтровывали и высушивали под вакуумом при 60 °C с получением соединения 142 в виде белого порошка, 0,29 г (47%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 9,09 (д, J=1,4 Гц, 1 H), 8,46 (т, J=5,8 Гц, 1 H), 8,13 (уш с, 1 H), 7,63–7,75 (м, 2 H), 7,47 (дд, J=9,4, 2,1 Гц, 1 H), 7,37 (с, 1 H), 4,51 (уш д, J=5,8 Гц 2 H), 4,13 (уш т, J=4,5 Гц, 2 H), 3,92 (т, J=4,8 Гц, 2 H), 2,99 (к, J=7,5 Гц, 2 H), 1,26 (т, J=7,5 Гц, 3 H)

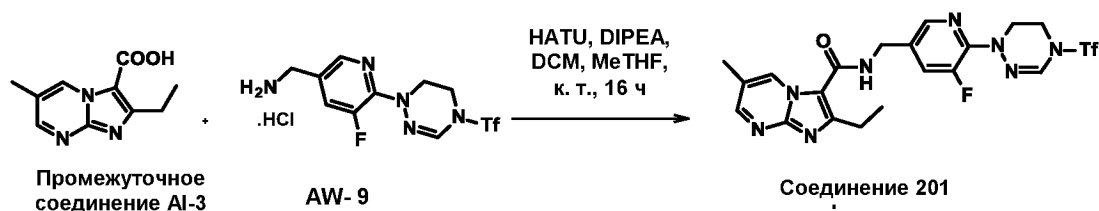
Получение соединения 181



AW-9 (0,09 г, 0,24 ммоль) добавляли к раствору AJ-2 (0,099 г, 0,38 ммоль), HATU (0,12 г, 0,31 ммоль) и DIPE (0,25 мл, 1,43 ммоль) в сухом DMF (5 мл) в круглодонной колбе при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь разводили насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали DCM. Органический слой отделяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворители концентрировали в вакууме с получением коричневого масла. Неочищенный продукт растирали с DCM и твердое вещество фильтровали и сушили в вакууме с получением белого твердого вещества, соединения 181, 0,059 г (45%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,62 (с, 1H), 8,51 (уш т, J=5,8 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,69 (дд, J=12,7, 1,7 Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,22 (дд, J=11,7, 0,9 Гц, 1H), 4,51 (д, J=5,8 Гц, 2H), 4,17–4,10 (м, 2H), 3,96–3,89 (м, 2H), 2,97 (к, J=7,5 Гц, 2H), 2,31 (с, 3H), 1,26 (т, J=7,5 Гц, 3H).

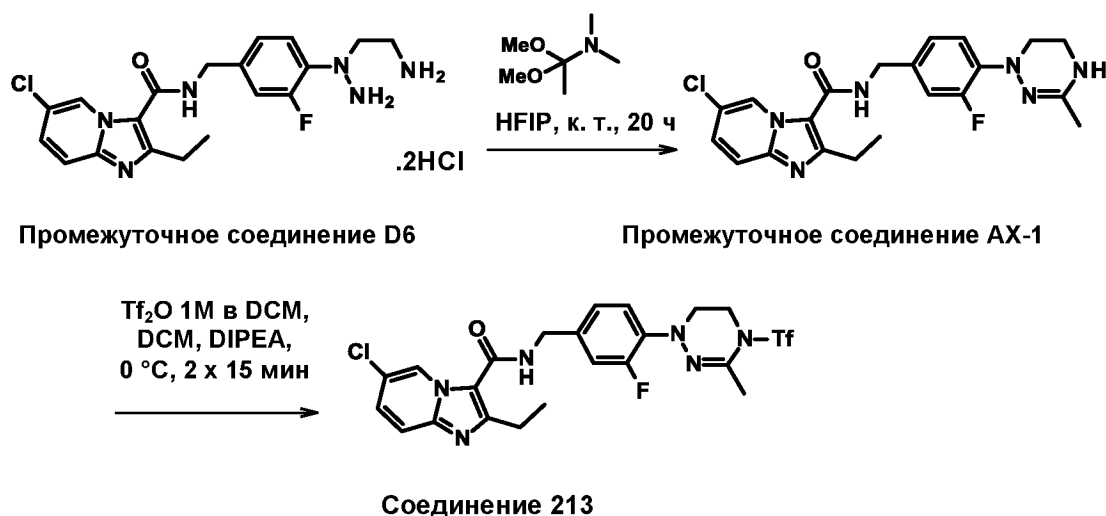
Получение соединения 201



Соответственно, соединение 201 получали так же, как соединение 142, начиная с промежуточного соединения AI-3 (0,64 ммоль) и промежуточного соединения AW-9 (0,4 ммоль), с получением белого твердого вещества, 0,063 г (30%).

- 5 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) d 9,19–9,12 (м, 1H), 8,51 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,44 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,69 (дд, J = 12,7, 1,7 Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 4,51 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 4,13 (т, J = 4,6 Гц, 2H), 3,96–3,87 (м, 2H), 3,00 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,34 (с, 3H), 1,27 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

10 Синтез соединения 213



Получение промежуточного соединения AX-1

- 15 N,N диметилацетамид диметилацеталь (0,2 мл; 1,26 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения D6 (0,3 г; 0,63 ммоль) в HFIP (10,8 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь разводили EtOAc и обрабатывали водным насыщенным раствором NaHCO_3 . Слои разделяли и водный слой экстрагировали с использованием EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением бесцветного масла. Очистку проводили с
- 20 помощью флэш-хроматографии на силикагеле (24 г, SiOH неправильной формы 25–40

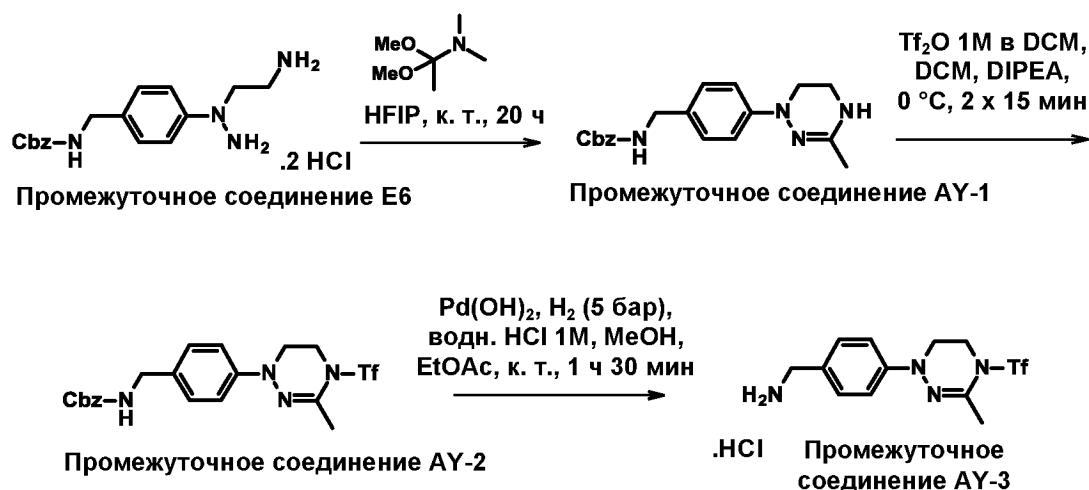
мкМ, DCM/MeOH от 95/5 до 90/10). Чистые фракции собирали и выпаривали с получением промежуточного соединения AX-1 в виде бесцветного масла, 0,176 г (65%).

5 Получение соединения 213

К раствору промежуточного соединения AX-1 (0,139 г, 0,32 ммоль) и DIPEA (0,17 мл, 0,97 ммоль) в сухом DCM (2,8 мл), охлажденном при 5 °С на ледяной бане, по каплям добавляли 1М Tf₂O в DCM (0,32 мл, 0,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 5 °С в течение 15 мин. Реакционную смесь немедленно гасили насыщенным раствором NaHCO₃. Водный слой экстрагировали с использованием DCM (дважды). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (один раз), сушили над MgSO₄ и фильтровали, получая неочищенный продукт. Сухой DCM (2,8 мл) добавляли к неочищенному раствору, раствор охлаждали до 5 °С, затем добавляли DIPEA (0,056 мл, 0,32 ммоль) с последующим добавлением 1М Tf₂O в DCM (0,13 мл, 0,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 5 °С в течение 15 мин. Реакционную смесь немедленно гасили насыщенным раствором NaHCO₃. Водный слой экстрагировали с использованием DCM (дважды). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (один раз), сушили над MgSO₄ и отфильтровывали с получением 0,217 г в форме масла. Очистку проводили с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (12 г, SiOH неправильной формы 25–40 мкМ, DCM/MeOH от 100/0 до 97/3). Чистые фракции собирали и выпаривали с получением соединения 213 в виде бежевого порошка, 0,093 г (51%). Очистку проводили с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (12 г, SiOH неправильной формы 25–40 мкМ, DCM/MeOH от 100/0 до 97/3). Чистые фракции собирали и выпаривали с получением соединения 213 в виде бежевого порошка, 0,075 г (41%). Его кристаллизовали из DIPE/гептана, растирали, отфильтровывали и сушили под вакуумом при 60 °С с получением соединения 213 в виде белого порошка, 0,063 г (35%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 9,04–9,11 (м, 1 H), 8,47 (т, *J*= 5,9 Гц, 1 H), 7,64–7,72 (м, 1 H), 7,46 (дд, *J*=9,5, 2,1 Гц, 1 H), 7,29–7,38 (м, 1 H), 7,13–7,27 (м, 2 H), 5,12–5,18 (м, 1 H), 4,49 (д, *J*=6,0 Гц, 2 H), 3,95–4,06 (м, 2 H), 3,67–3,77 (м, 2 H), 3,01 (к, *J*=7,5 Гц, 2 H), 2,25 (с, 3 H), 1,22–1,31 (т, *J*=7,5 Гц, 3 H).

Синтез промежуточного соединения АУ-3



Получение промежуточного соединения АУ-1

5 N,N диметилацетамид диметилацеталь (1,68 мл; 10,33 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения E6 (2 г; 5,16 ммоль) в HFIP (88 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь разводили EtOAc и обрабатывали водным насыщенным раствором NaHCO_3 . Слои разделяли и водный слой экстрагировали с использованием EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток

10 очищали препаративной ЖХ (SiOH неправильной формы 40 мкм, 40 г, от DCM/MeOH 95/5 до 90/10) с получением 442 мг промежуточного соединения АУ-1 в виде бесцветного остатка, который кристаллизовался при стоянии (25%).

Получение промежуточного соединения АУ-2

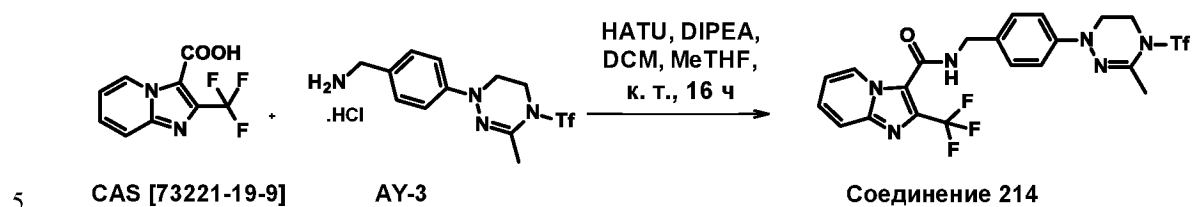
15 Соответственно, промежуточное соединение АУ-2 получали так же, как соединение 213, начиная с АУ-1 (1,31 ммоль), с получением бежевого порошка, 0,388 г (63%).

Получение промежуточного соединения АУ-3

20 В герметичном стальном сосуде высокого давления гидрогенизировали смесь АУ-2 (0,39 г, 0,82 ммоль), палладия гидроксида 20% на углероде, номинально 50% воды (0,12 г, 0,082 ммоль) и 1М водного раствора HCl (0,82 мл, 0,82 ммоль) в MeOH (5,8 мл) и EtOAc (5,8 мл) при 5 бар H_2 при комнатной температуре в течение 1,5 часа. Смесь фильтровали через слой целита и промывали MeOH. Фильтрат выпаривали с

получением промежуточного соединения АУ-3, 0,32 г (96%, чистота 92%), применяемого для следующей стадии.

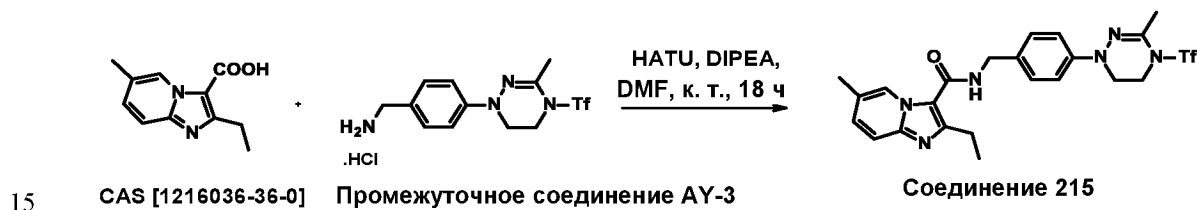
Получение соединения 214



Соответственно, соединение 214 получали аналогично соединению 181, начиная с 2-(трифторметил)имидазо[1,2-А]пиридин-3-карбоновой кислоты (CAS [73221-19-9], 0,34 ммоль) и промежуточного соединения АУ-3 (0,39 ммоль), с получением белого порошка, 0,098 г (52%).

10 ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 9,17–9,29 (м, 1 H), 8,48–8,58 (м, 1 H), 7,73–7,83 (м, 1 H), 7,49–7,60 (м, 1 H), 7,30 (уш д, $J=8,2$ Гц, 2 H), 7,13–7,24 (м, 3 H), 4,42–4,52 (м, 2 H), 4,01 (уш с, 2 H), 3,84 (уш д, $J=4,3$ Гц, 2 H), 2,27 (с, 3 H)

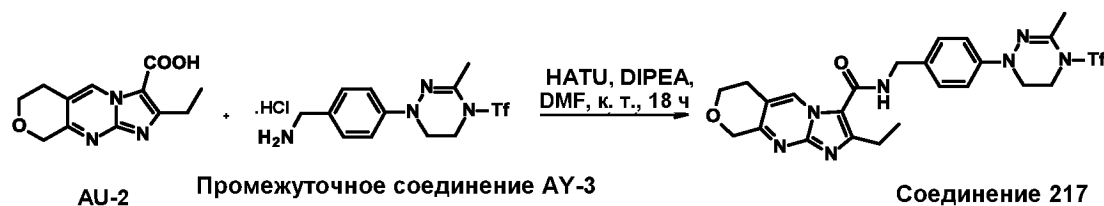
Получение соединения 215



Соответственно, соединение 215 получали аналогично соединению 181, начиная с 2-этил-6-метиylimидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (CAS [1216036-36-0], 0,34 ммоль) и промежуточного соединения АУ-3 (0,39 ммоль), с получением белого порошка, 0,129 г (72%).

20 ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 8,77 (с, 1 H), 8,29–8,36 (м, 1 H), 7,47–7,54 (м, 1 H), 7,27–7,33 (м, 2 H), 7,21–7,25 (м, 1 H), 7,14–7,19 (м, 2 H), 4,41–4,49 (м, 2 H), 4,06–4,09 (м, 1 H), 3,96–4,05 (м, 2 H), 3,79–3,84 (м, 2 H), 2,90–3,02 (м, 2 H), 2,31 (с, 3H) 2,26 (с, 3H), 1,20–1,30 (м, 3 H)

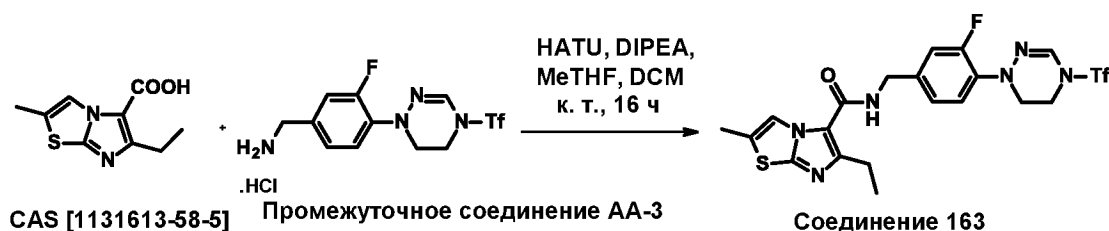
Получение соединения 217



Соответственно, соединение 217 получали так же, как соединение 181, начиная с промежуточного соединения AU-2 (0,31 ммоль) и промежуточного соединения AY-3 с получением белой пены, 0,018 г (10%).

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 9,17 (с, 1 H), 8,40 (т, $J=6,0$ Гц, 1 H), 7,27–7,35 (м, 2 H), 7,12–7,21 (м, 2 H), 4,69–4,77 (м, 2 H), 4,41–4,49 (м, 2 H), 3,98–4,04 (м, 2 H), 3,91–3,97 (м, 2 H), 3,79–3,84 (м, 2 H), 2,95–3,01 (м, 2 H), 2,89–2,94 (м, 2 H), 2,25 (с, 3 H), 1,22–1,29 (м, 4 H)

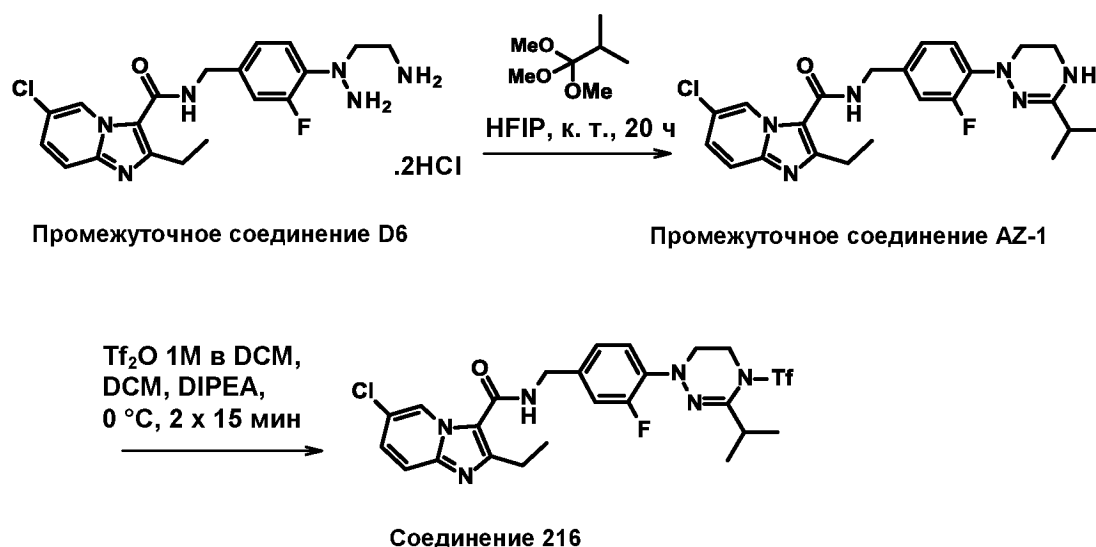
Получение соединения 218



Соответственно соединение 218 получали так же, как соединение 181, начиная с 6-этил-2-метилимидазо[2,1-b][1,3]тиазол-5-карбоновой кислоты (CAS [1131613-58-5], 0,29 ммоль) и промежуточного соединения AY-3, с получением белой пены, 0,059 г (38%).

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 8,09 (т, $J=6,0$ Гц, 1 H), 7,80–7,91 (м, 1 H), 7,21–7,32 (м, 2 H), 7,08–7,19 (м, 2 H), 4,40 (д, $J=6,0$ Гц, 2 H), 4,00 (т, $J=4,9$ Гц, 2 H), 3,81 (т, $J=4,9$ Гц, 2 H), 2,85 (к, $J=7,5$ Гц, 2 H), 2,40–2,46 (м, 3 H), 2,22–2,28 (м, 3 H), 1,20 (т, $J=7,5$ Гц, 3H)

Синтез соединения 216



Получение промежуточного соединения AZ-1

Триметилортоизобутират (0,2 мл; 1,26 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения D (0,3 г; 0,63 ммоль) в HFIP (10,8 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь разводили EtOAc и обрабатывали водным насыщенным раствором NaHCO₃. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с использованием EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении, получая масло. Очистку осуществляли флэш-хроматографией на силикагеле (4 г, SiOH неправильной формы, DCM/MeOH от 95/5 до 85/15). Чистые фракции собирали и выпаривали с получением промежуточного соединения AZ-1 в виде бесцветного масла, 0,105 г (37%).

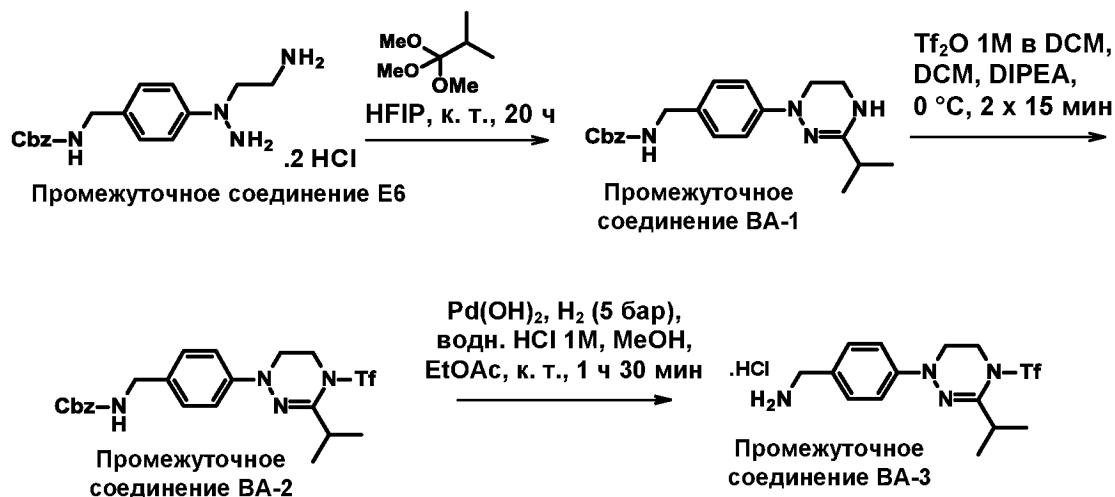
Получение соединения 216

К раствору AZ-1 (0,11 г, 0,23 ммоль) и DIPEA (0,12 мл, 0,69 ммоль) в сухом DCM (2 мл), охлажденном при 5 °C на ледяной бане, по каплям добавляли 1M Tf₂O в DCM (0,23 мл, 0,23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 5 °C в течение 15 мин. Реакционную смесь немедленно гасили насыщенным раствором NaHCO₃. Водный слой экстрагировали с использованием DCM (дважды). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (один раз), сушили над MgSO₄, фильтровали и упаривали. DCM (2 мл) добавляли к остатку, раствор охлаждали до 5 °C, затем

добавляли DIPEA (0,04 мл, 0,23 ммоль) с последующим добавлением 1M Tf₂O в DCM (0,092 мл, 0,092 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 5 °С в течение 15 мин. Реакционную смесь немедленно гасили насыщенным раствором NaHCO₃. Водный слой экстрагировали с использованием DCM (дважды). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (один раз), сушили над MgSO₄ и фильтровали с получением 0,725 г. Очистку проводили с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (4 г, SiOH неправильной формы 25–40 мкм, гептан/EtOAc от 90/10 до 70/30). Чистые фракции собирали и выпаривали с получением бежевого порошка, 0,06 г. Растирали с DIPE и небольшим количеством гептана, осадок отфильтровывали и сушили под вакуумом при 60 °С с получением соединения 216 в виде белого порошка, 0,040 г.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 9,03–9,18 (м, 1 H), 8,47 (уш т, *J*=5,5 Гц, 1 H), 7,63–7,73 (м, 1 H), 7,43–7,50 (м, 1 H), 7,30–7,38 (м, 1 H), 7,16–7,27 (м, 2 H), 4,50 (уш д, *J*=5,6 Гц, 2 H), 3,87–3,94 (м, 2 H), 3,80 (уш с, 2 H), 2,93–3,05 (м, 3 H), 1,24–1,32 (м, 3 H), 1,14–1,21 (м, 6 H)

Синтез промежуточного соединения ВА-3



Получение промежуточного соединения ВА-1

Согласно этому, промежуточный продукт ВА-1 получали так же, как AZ-1, начиная с промежуточного продукта Е6 (6,45 моль), с получением бесцветного масла, 1,82 г (77%).

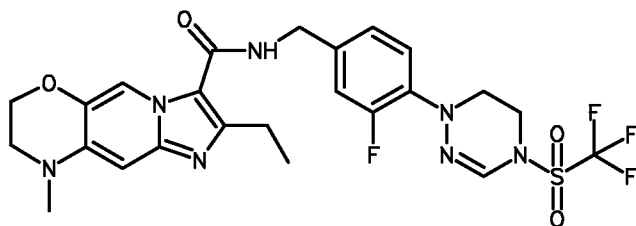
Получение промежуточного соединения ВА-2

Соответственно, промежуточный продукт БА-2 получали так же, как соединение 216, начиная с БА-1 (4,97 ммоль), с получением порошка бежевого цвета, 1,58 г (58%).

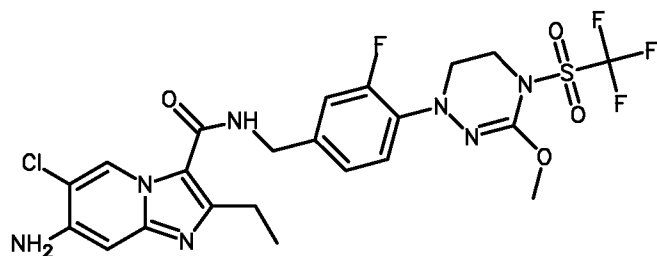
Получение промежуточного соединения ВА-3

- 5 Соответственно, промежуточное соединение ВА-3 получали таким же способом, как АУ-3, начиная с промежуточного соединения ВА-2 (3,17 моль), с получением бежевого твердого вещества, 1,39 г (91%, чистота около 90%, используемого как таковое на следующей стадии).
- 10 Следующие соединения также были получены в соответствии со способами, описанными в настоящем документе:

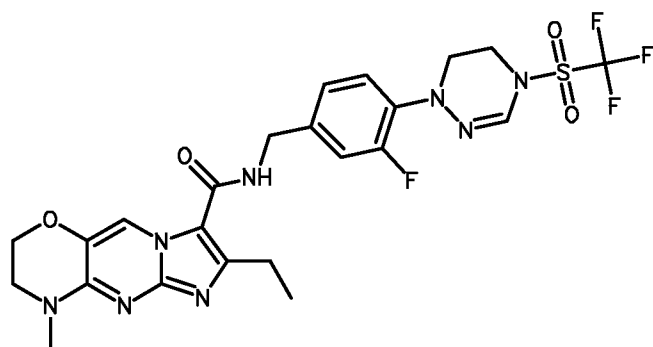
Соединение 191



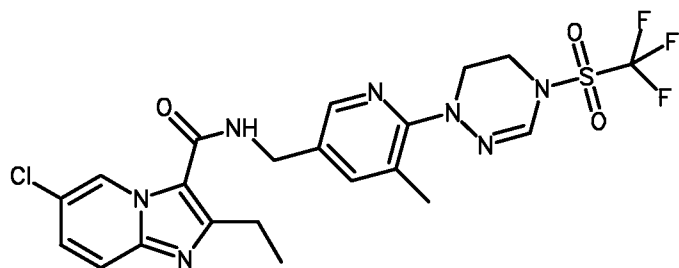
Соединение 195



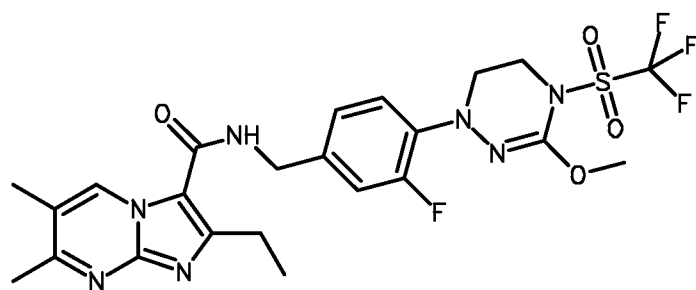
Соединение 205



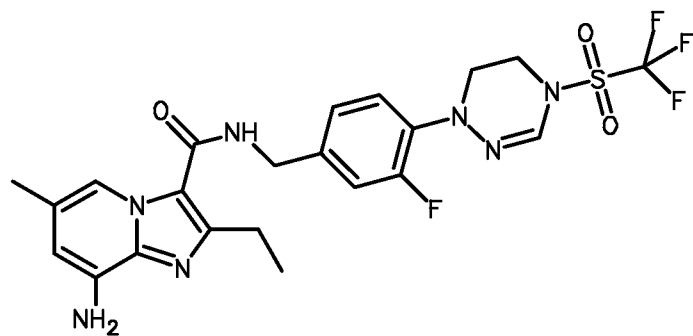
Соединение 208



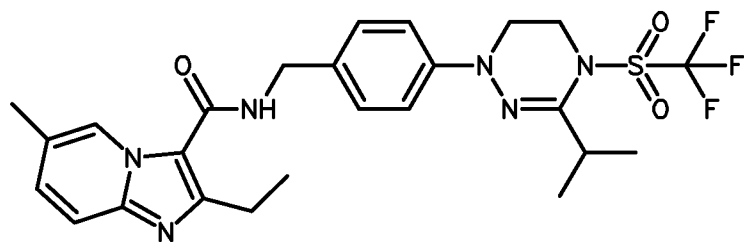
5 Соединение 211



Соединение 212

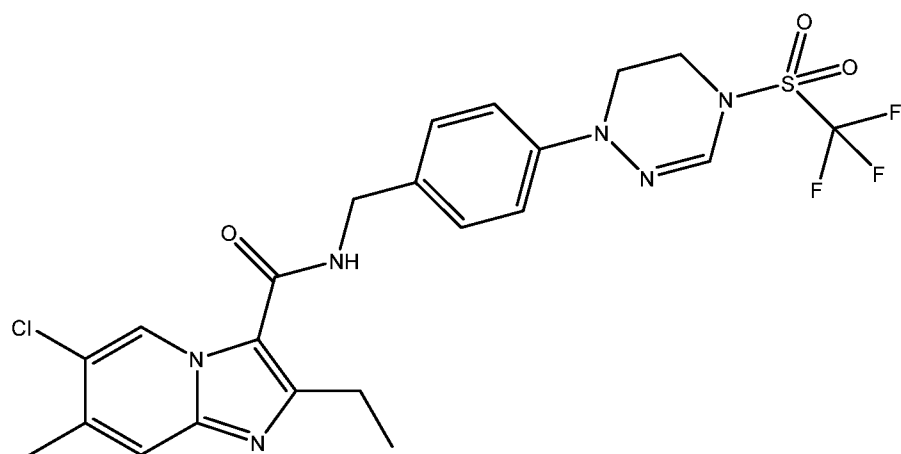


Соединение 219

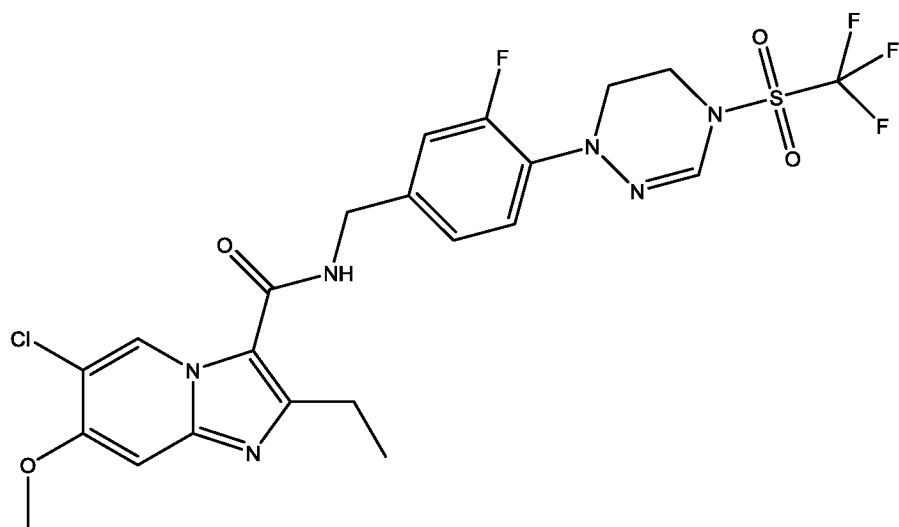


5

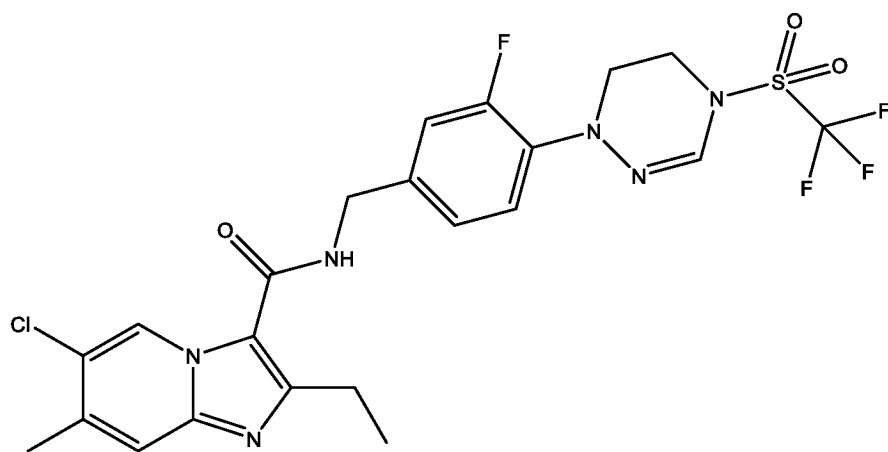
Соединение 107



Соединение 93

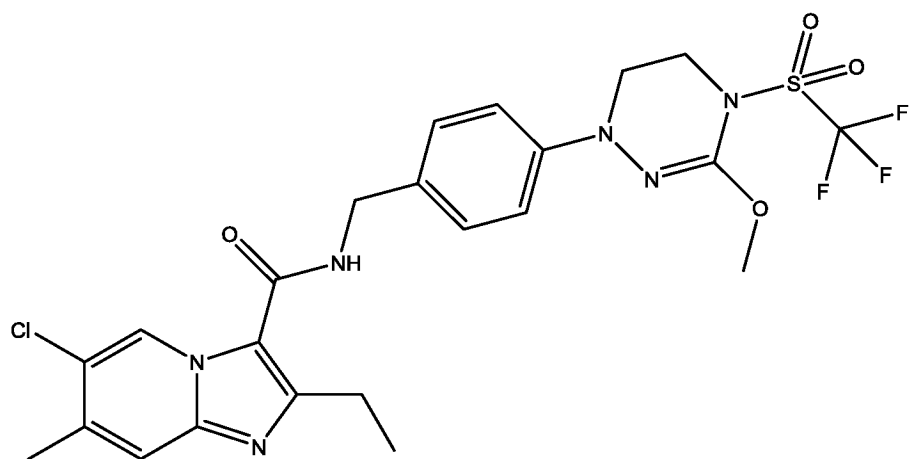


Соединение 116

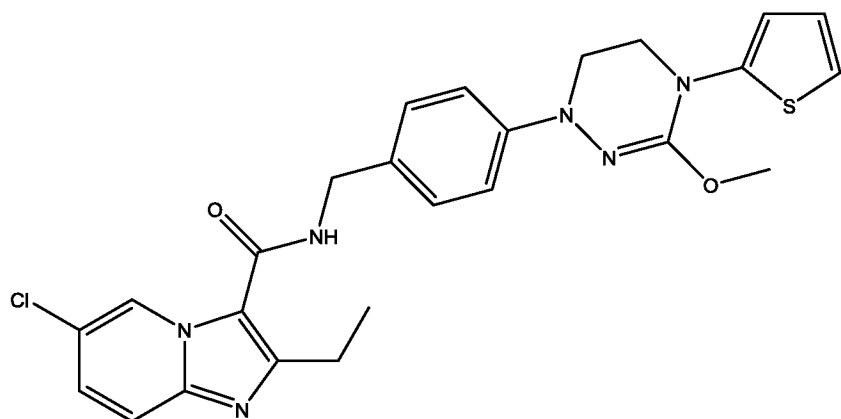


5

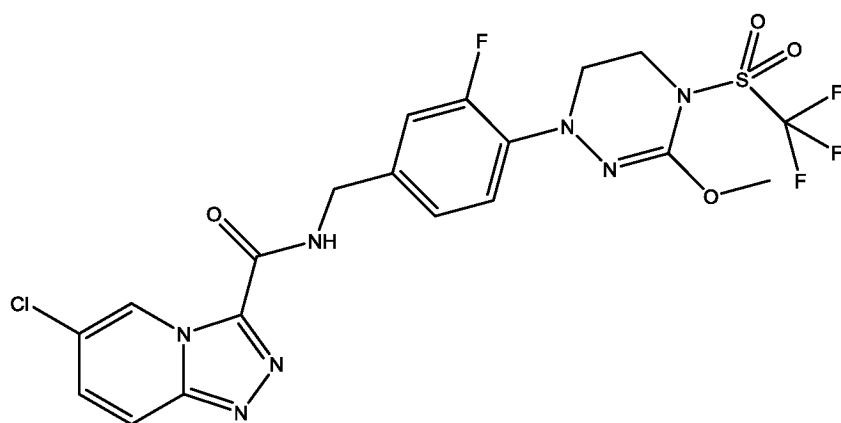
Соединение 108



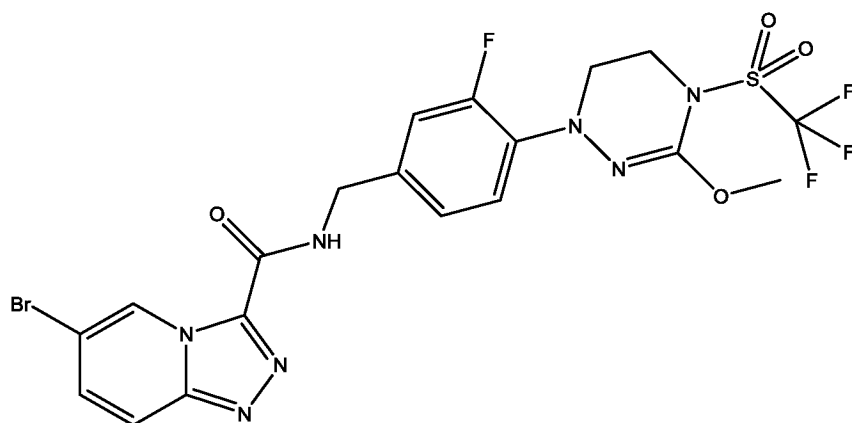
Соединение 120



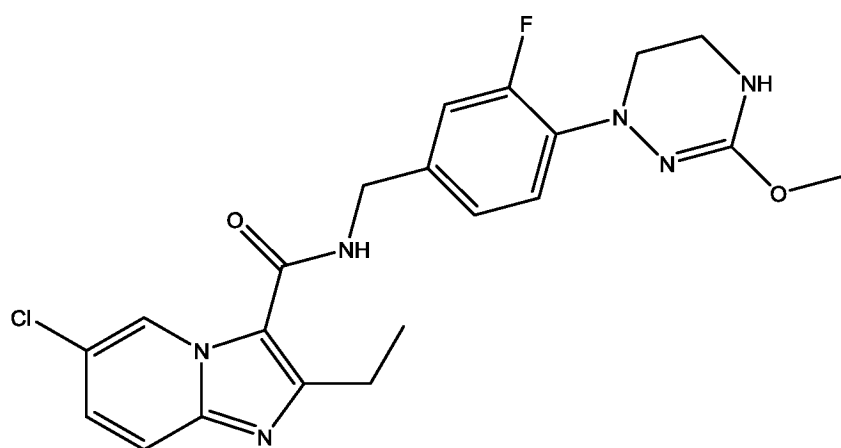
5 Соединение 92



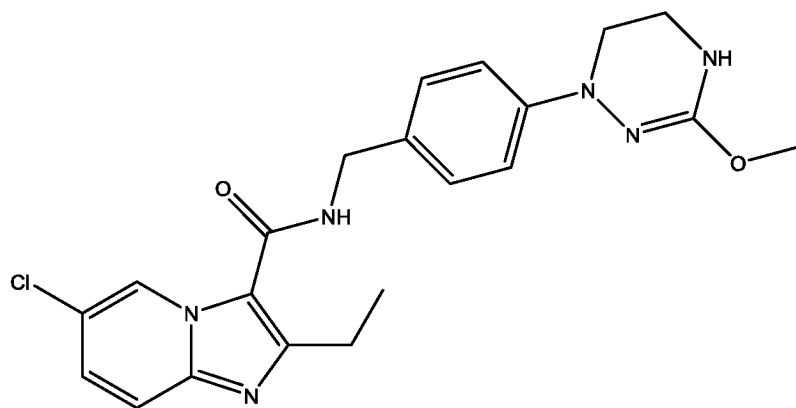
Соединение 94



Соединение 110

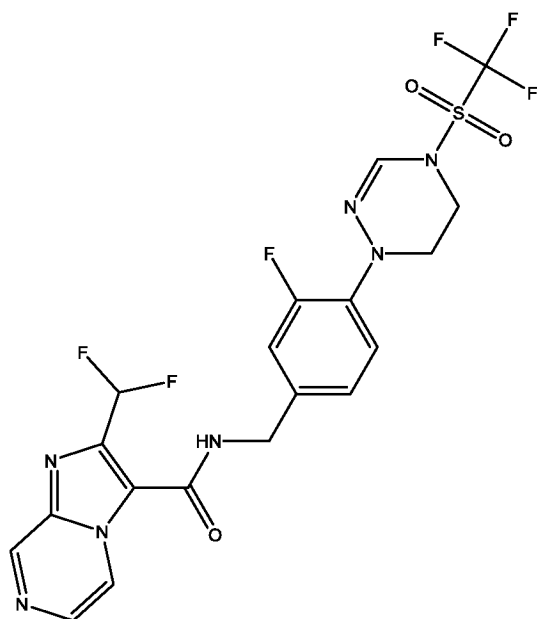


Соединение 96

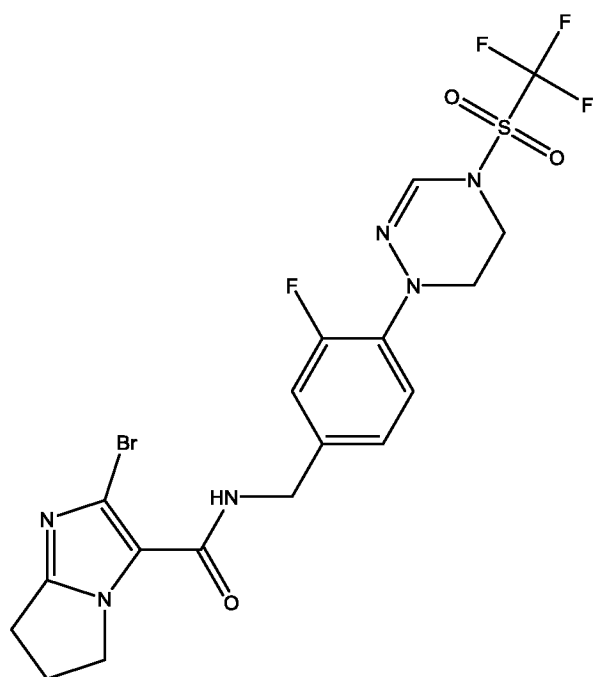


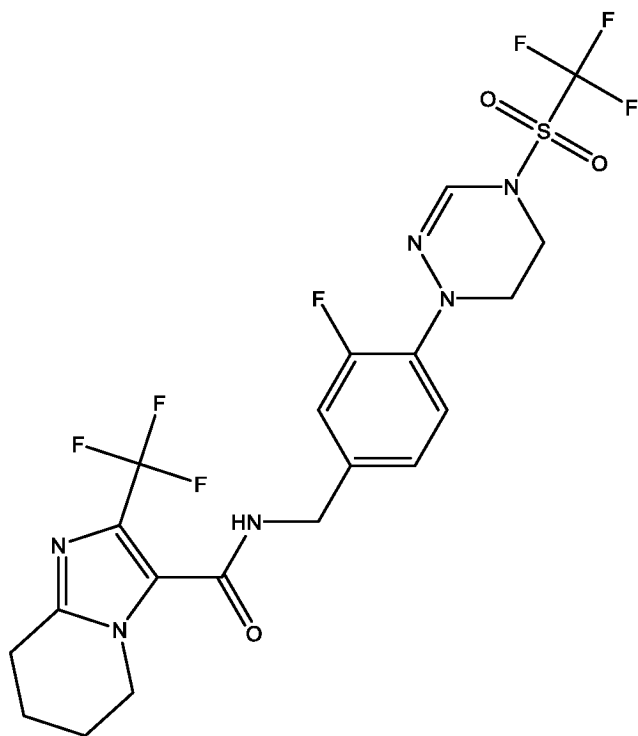
5

Соединение 91

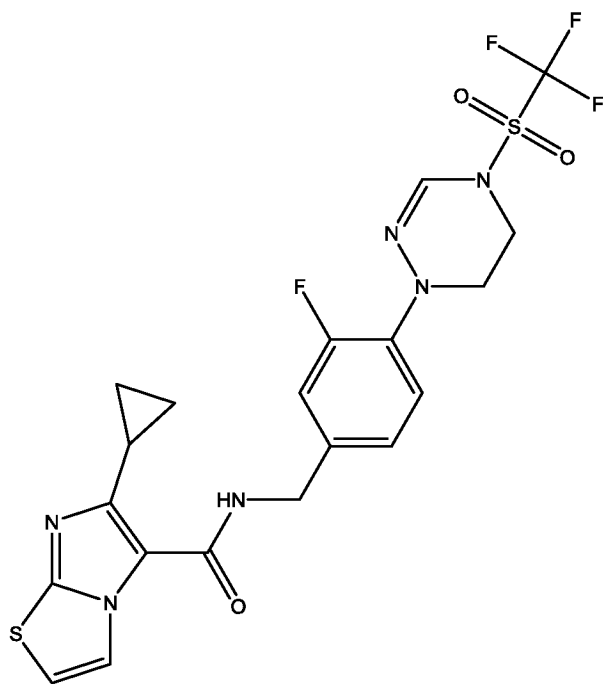


Соединение 99

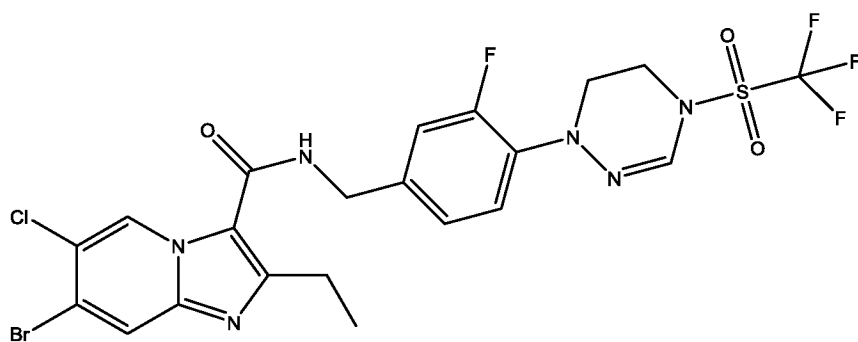




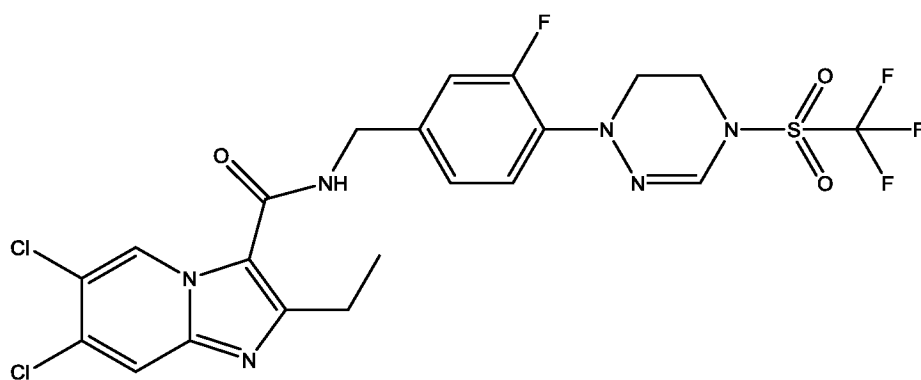
Соединение 122



Соединение 103

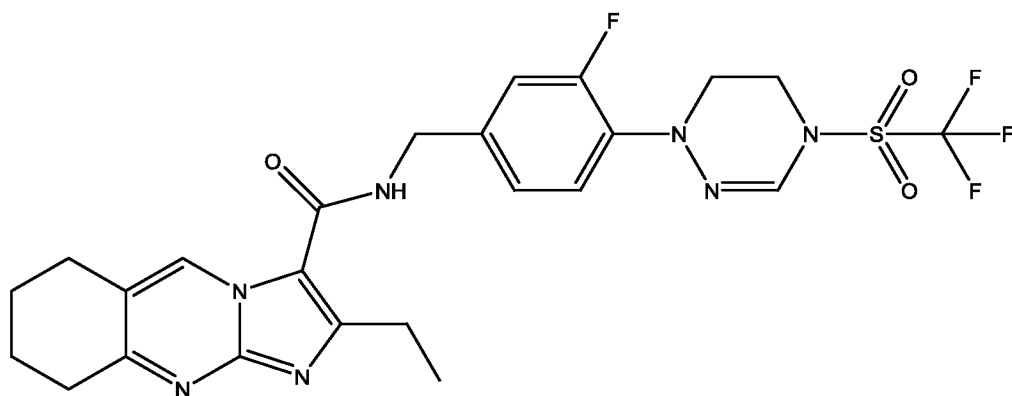


Соединение 118

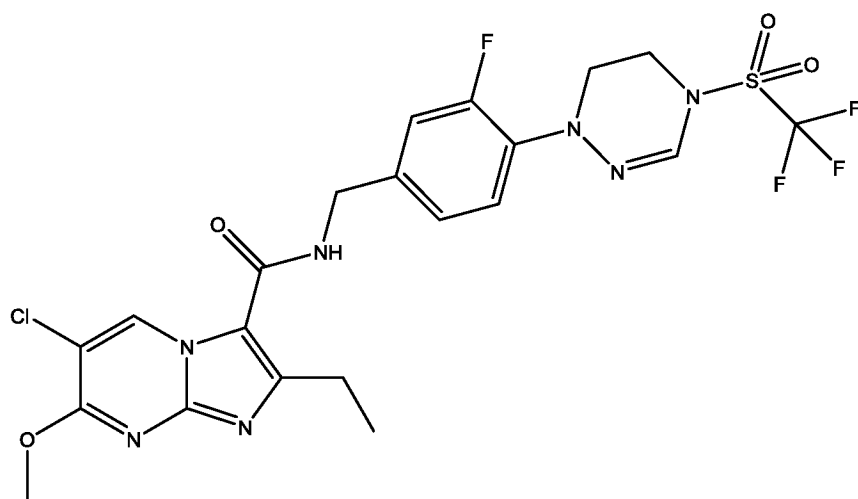


5

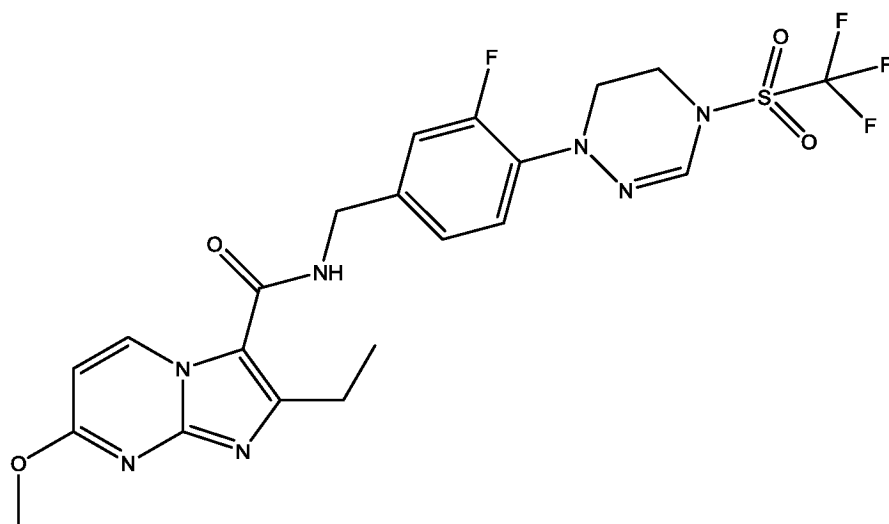
Соединение 119



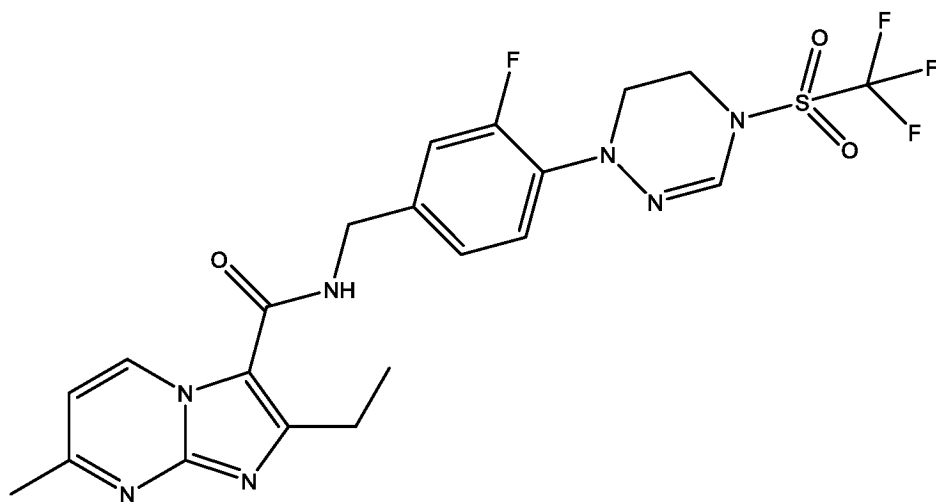
Соединение 86



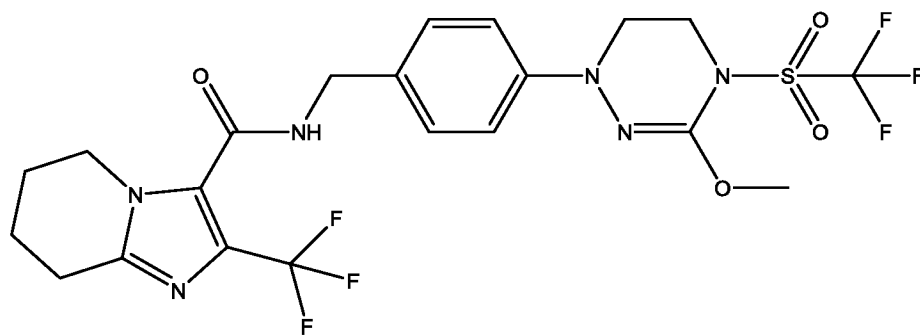
Соединение 115



Соединение 111

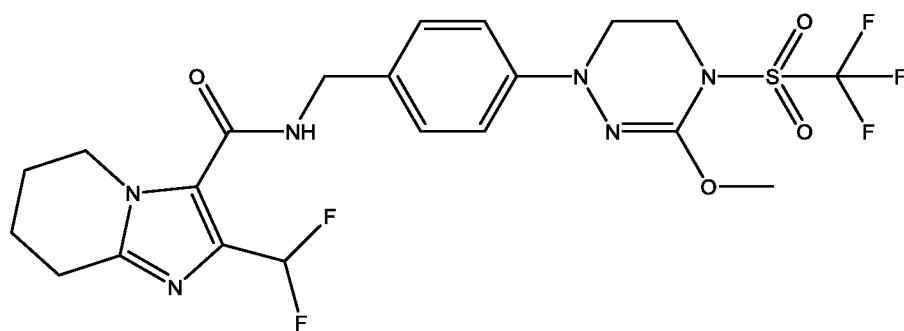


Соединение 98

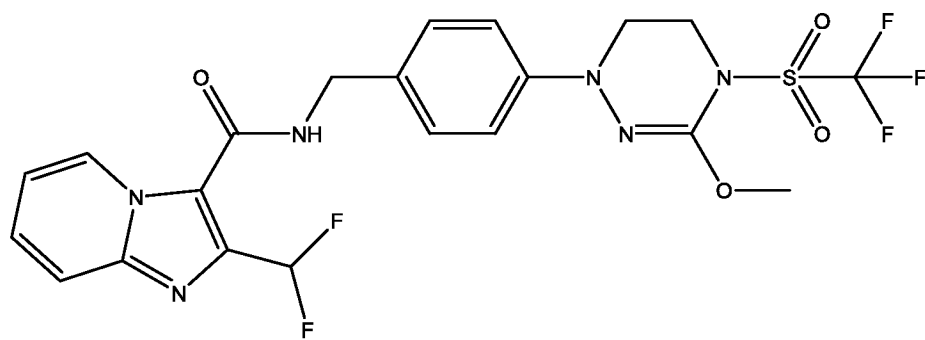


5

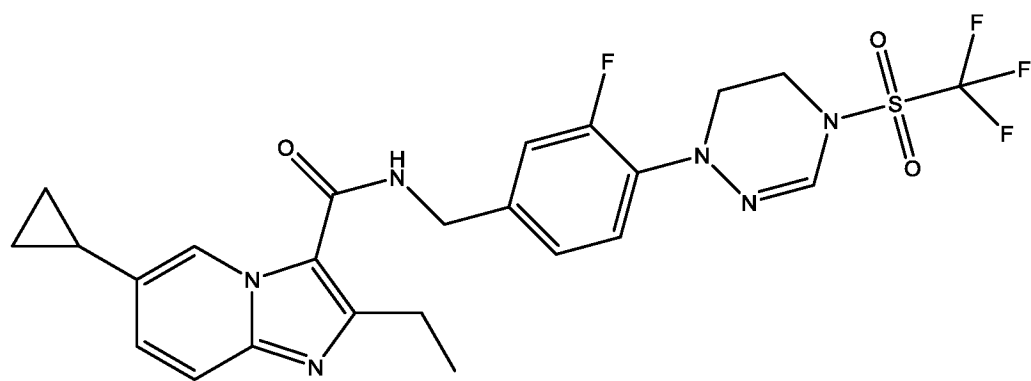
Соединение 109



Соединение 149

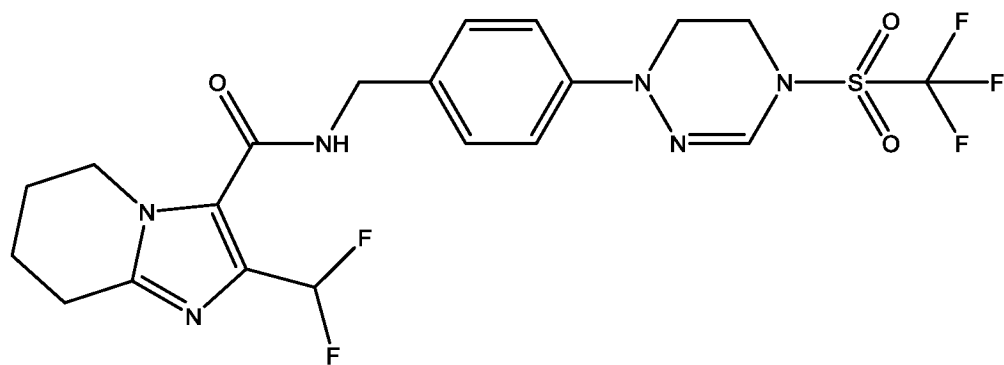


Соединение 101

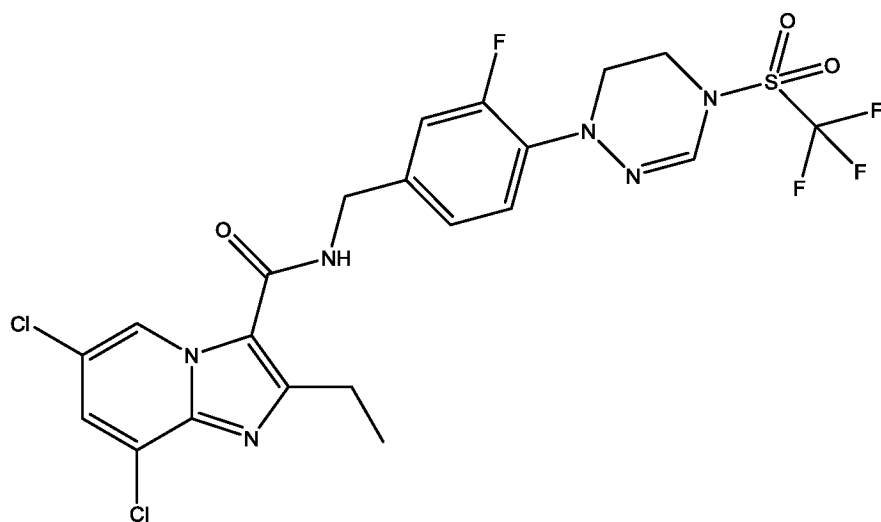


5

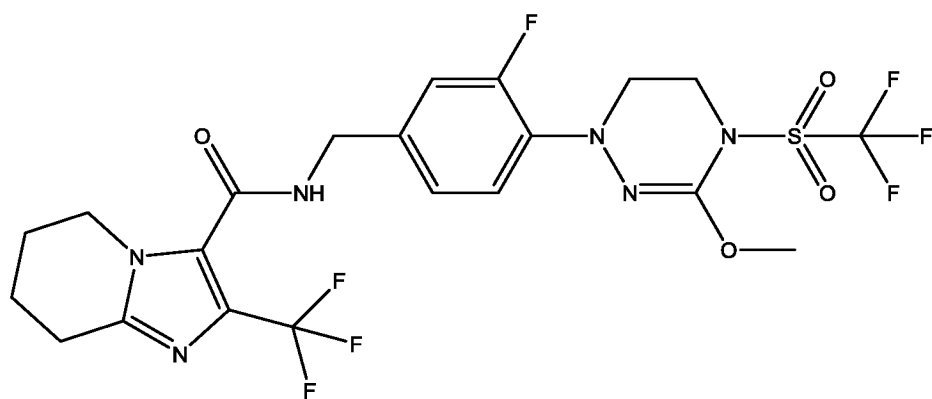
Соединение 104



Соединение 87

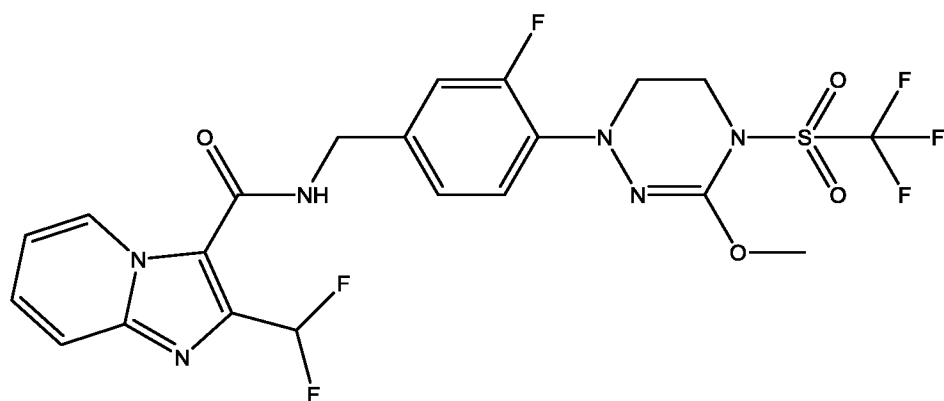


Соединение 112

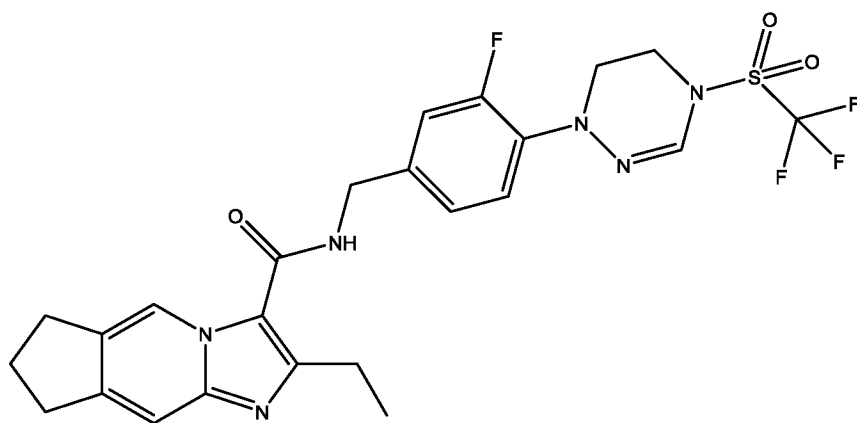


5

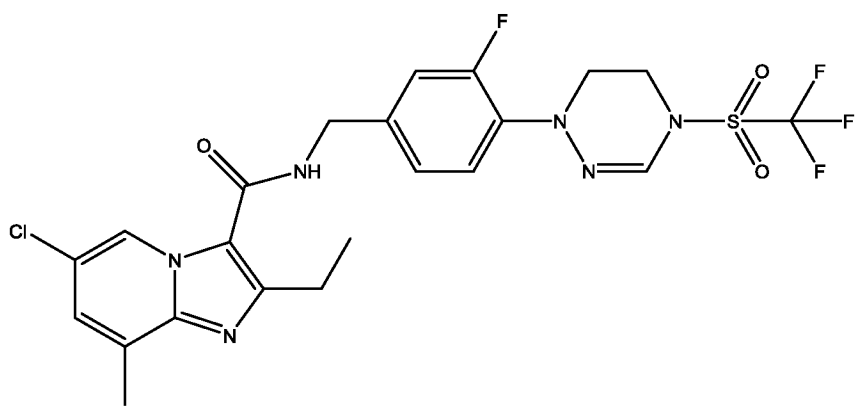
Соединение 160



Соединение 113

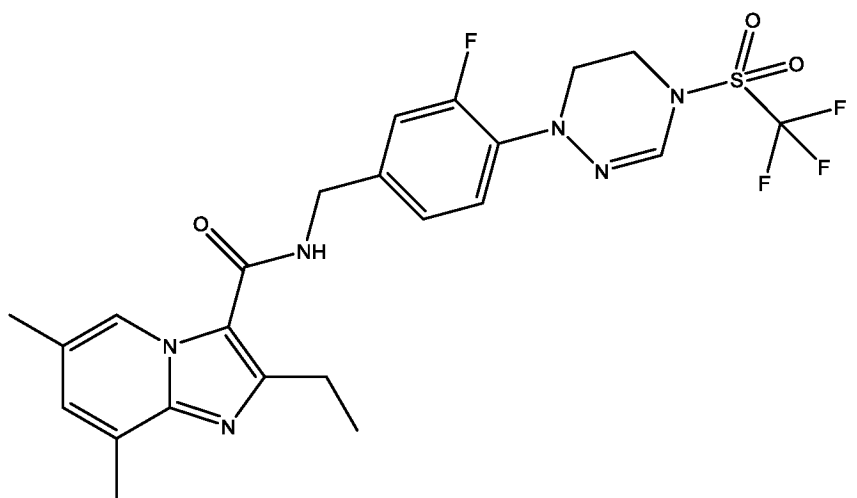


Соединение 85

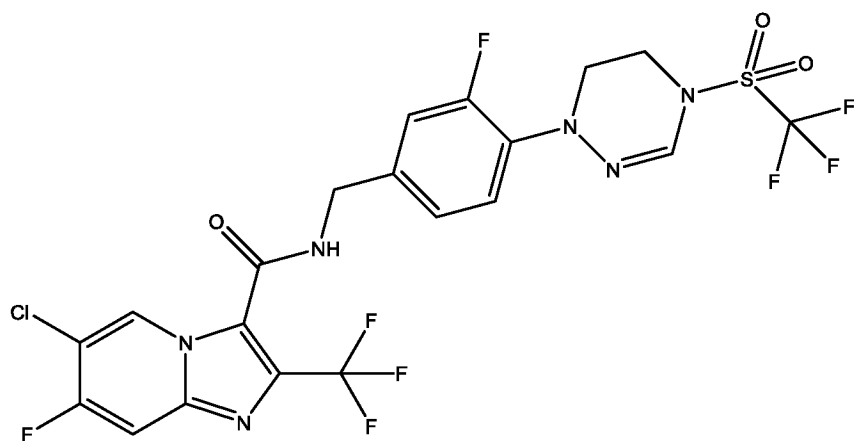


5

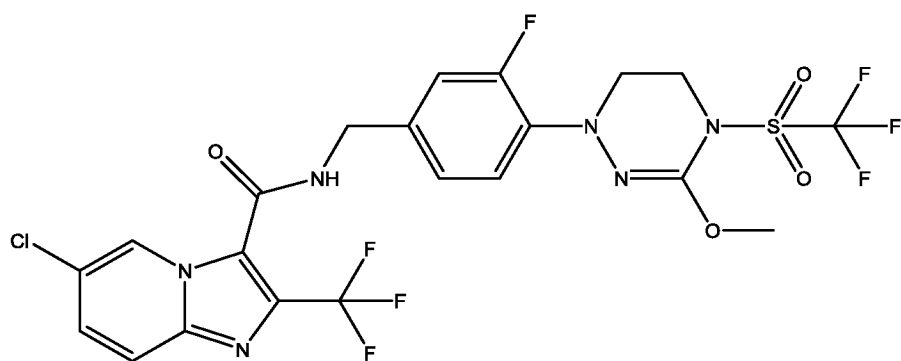
Соединение 95



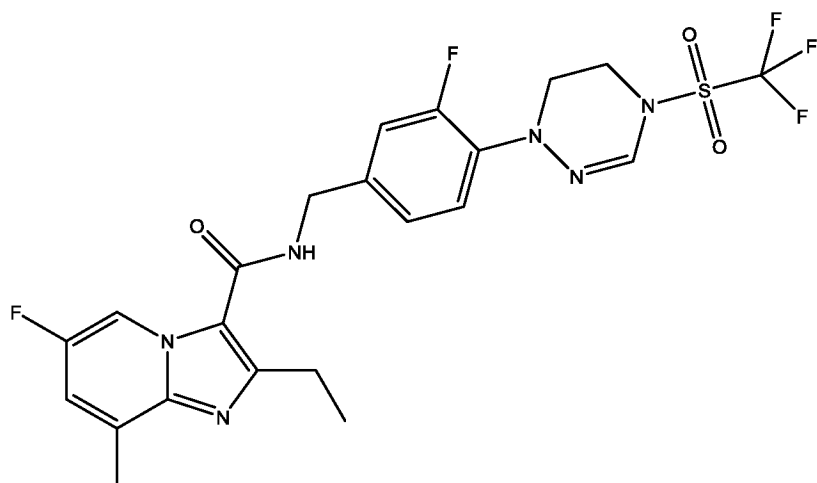
Соединение 114



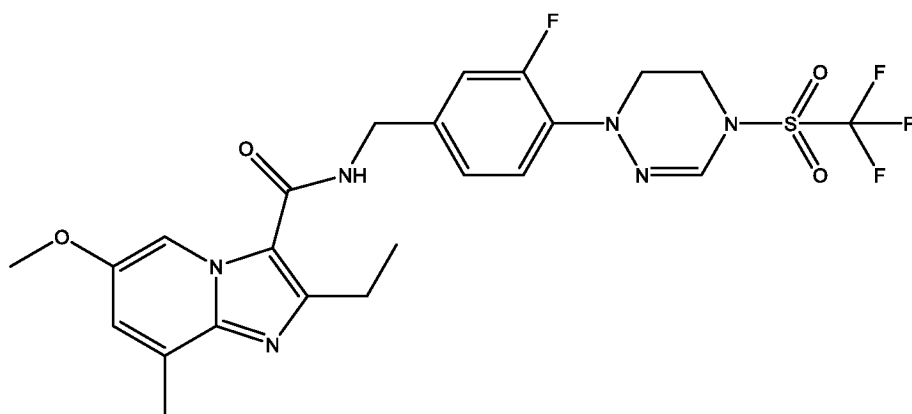
Соединение 117



Соединение 89

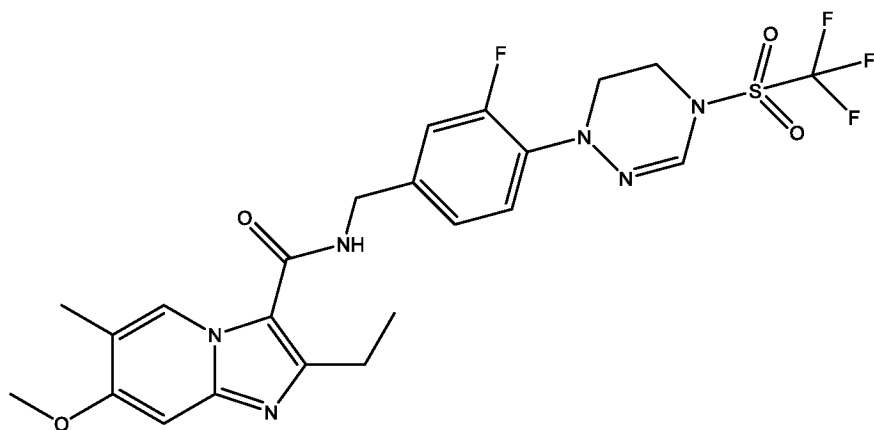


Соединение 105

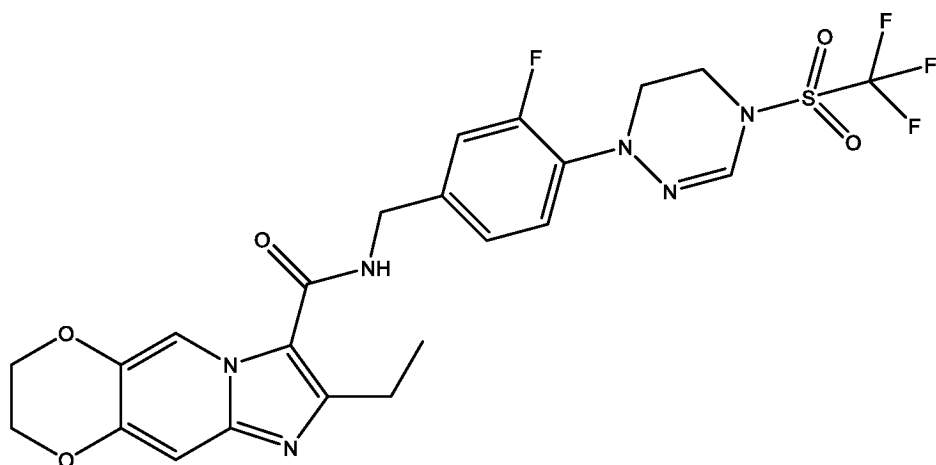


5

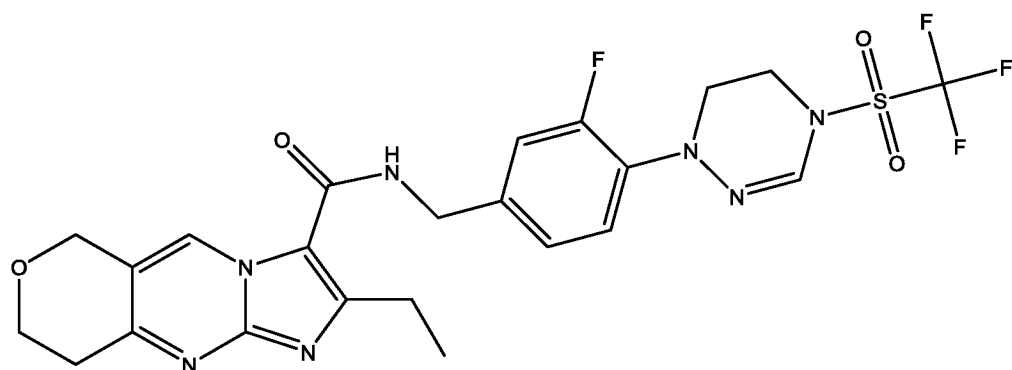
Соединение 106



Соединение 100

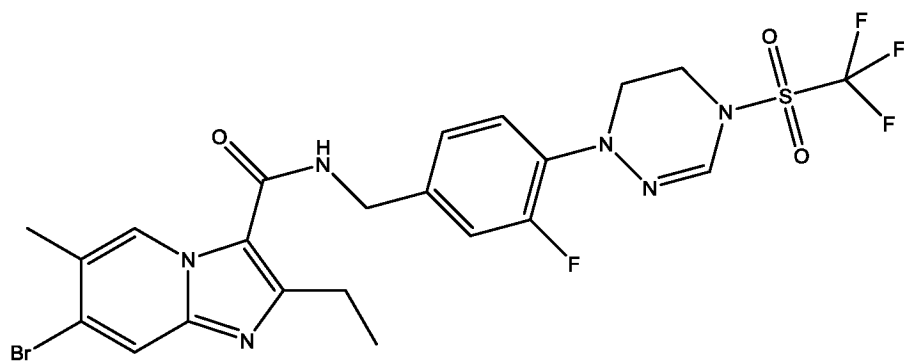


Соединение 90

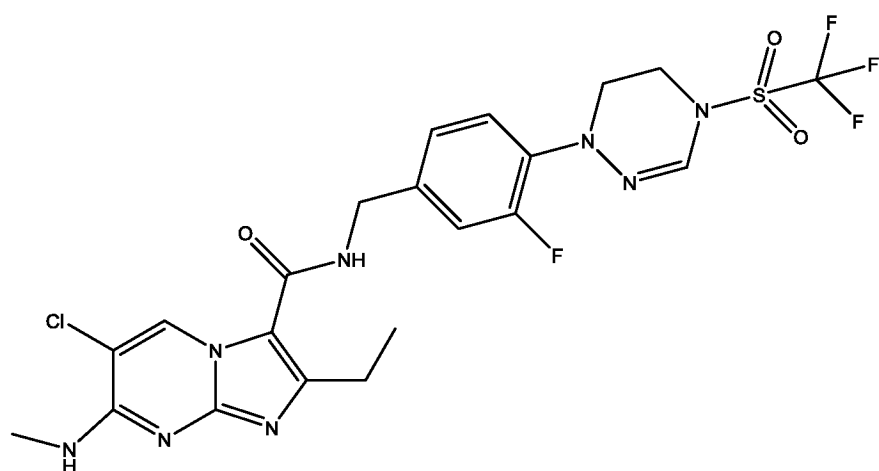


5

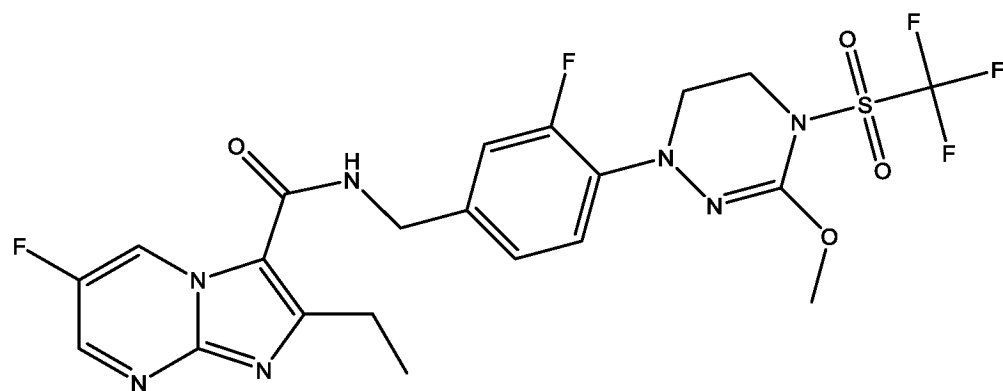
Соединение 97



Соединение 83

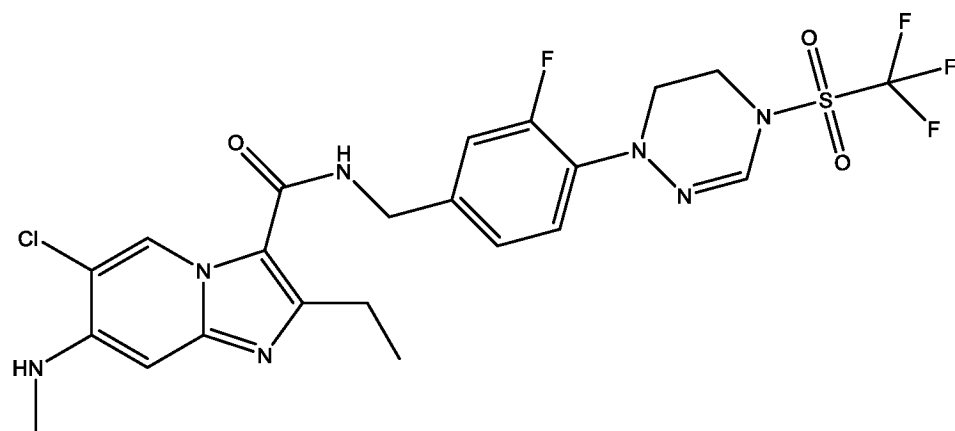


Соединение 121

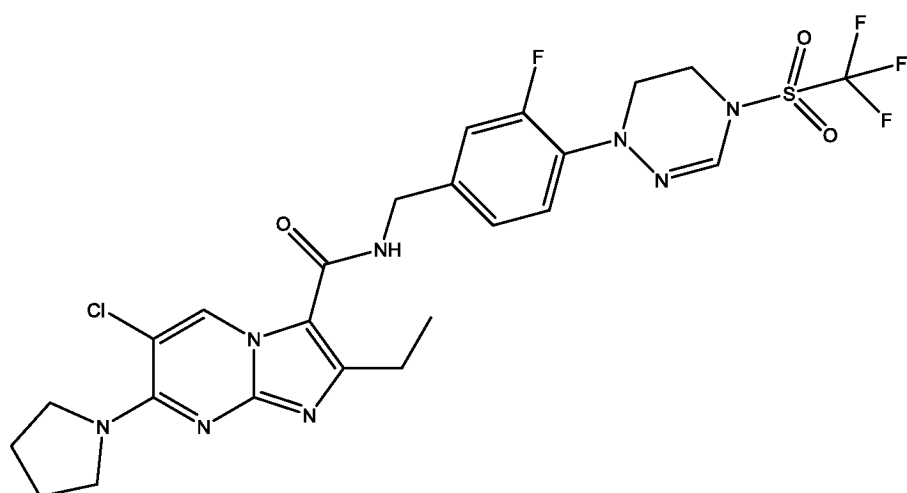


5

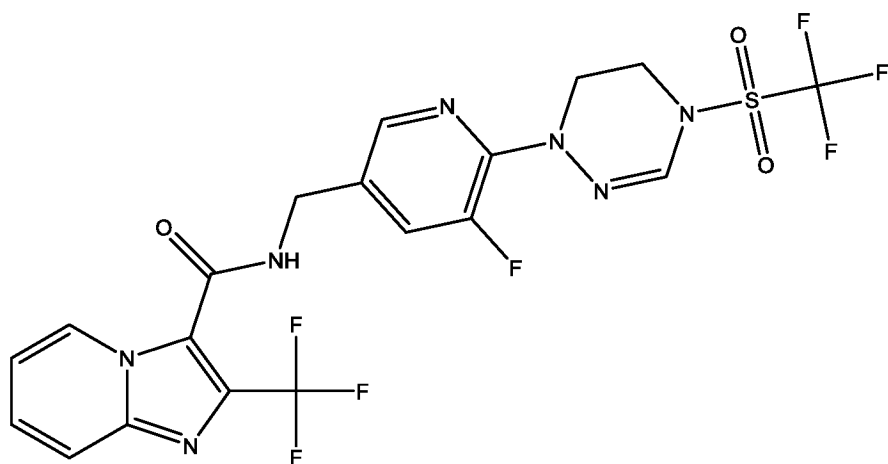
Соединение 80



Соединение 82

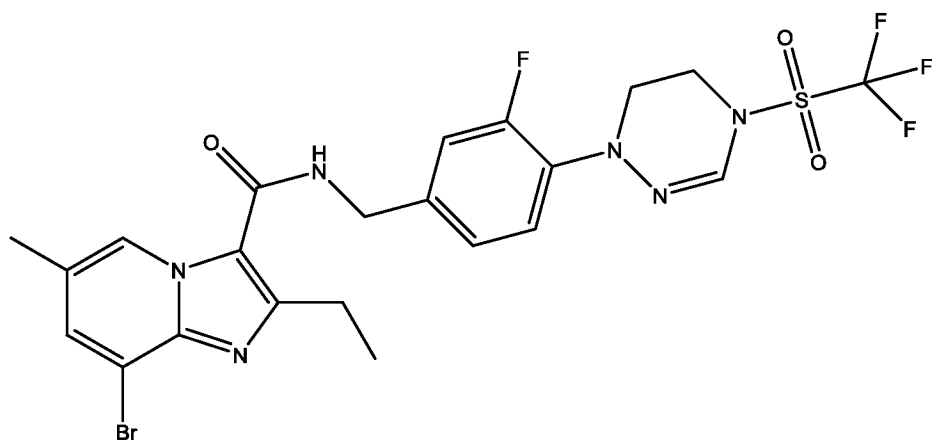


Соединение 165

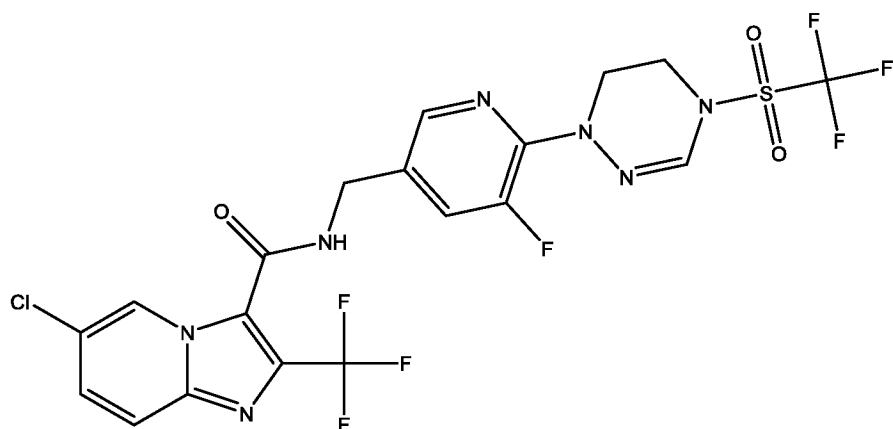


5

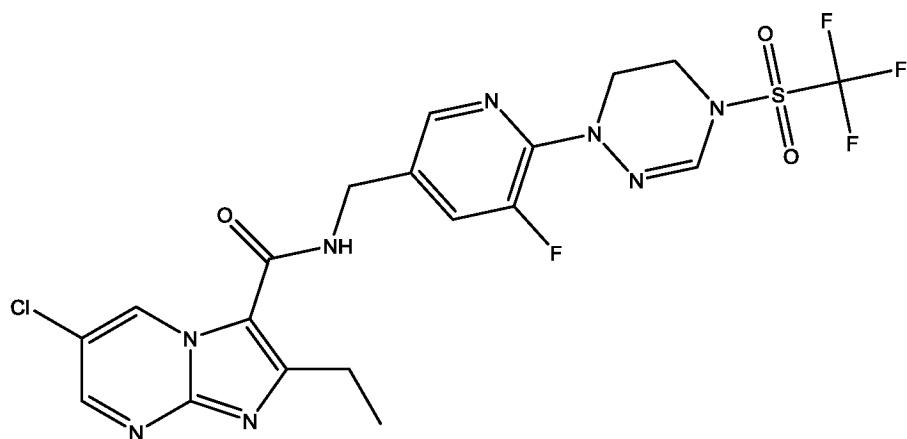
Соединение 166



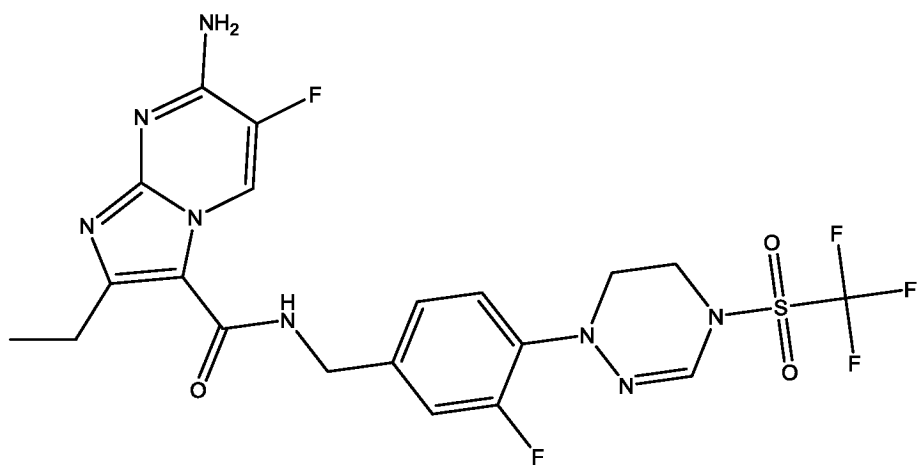
Соединение 167



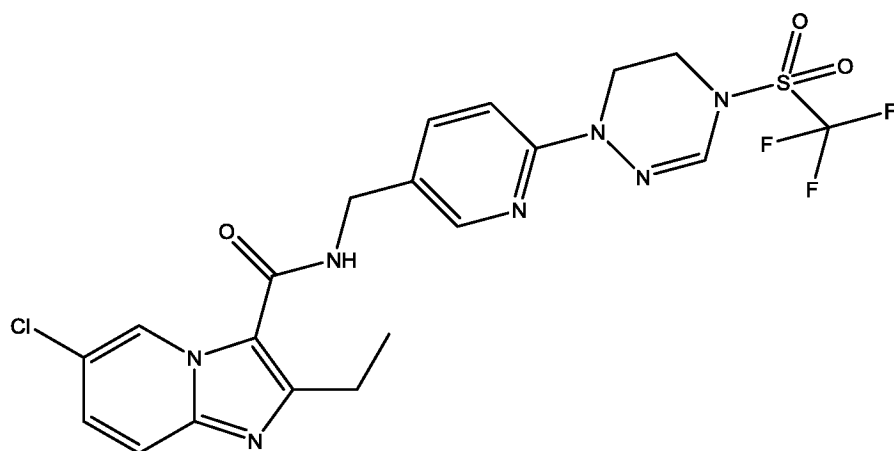
5 Соединение 168



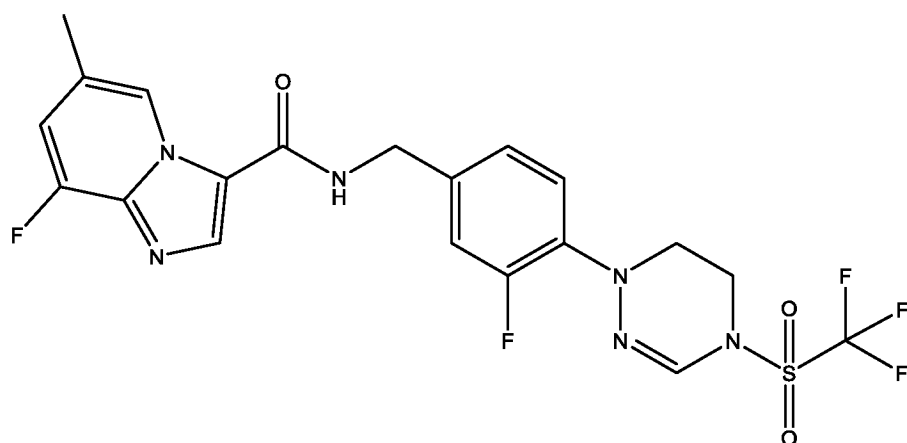
Соединение 170



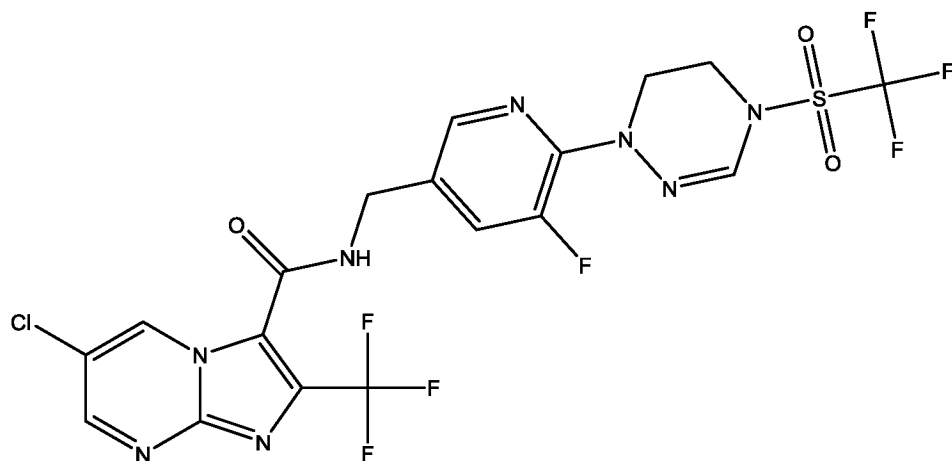
Соединение 171



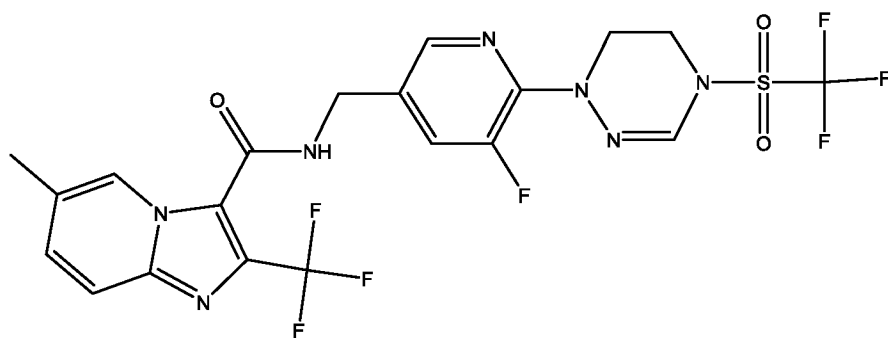
5 Соединение 173



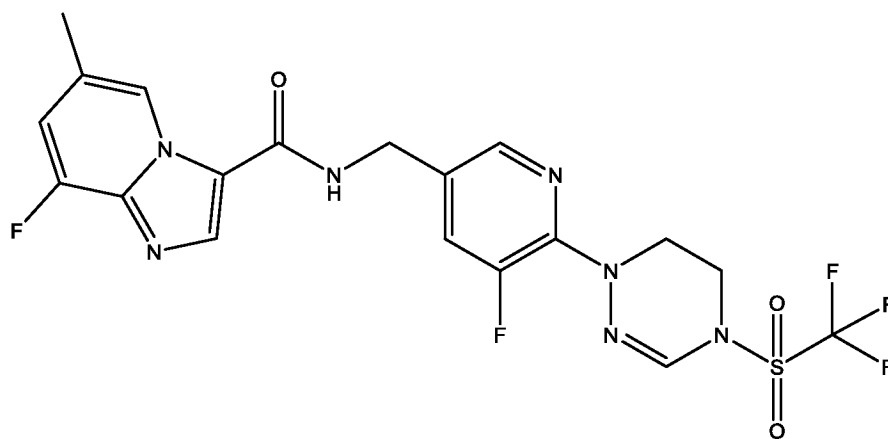
Соединение 174



Соединение 176

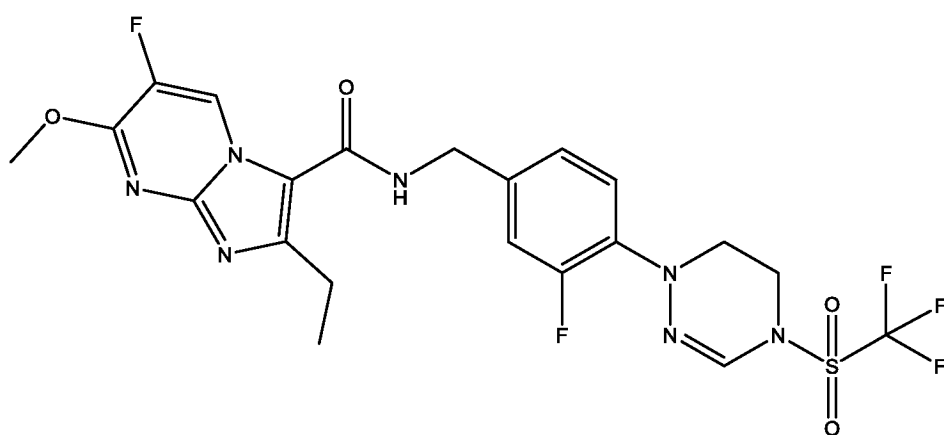


Соединение 178

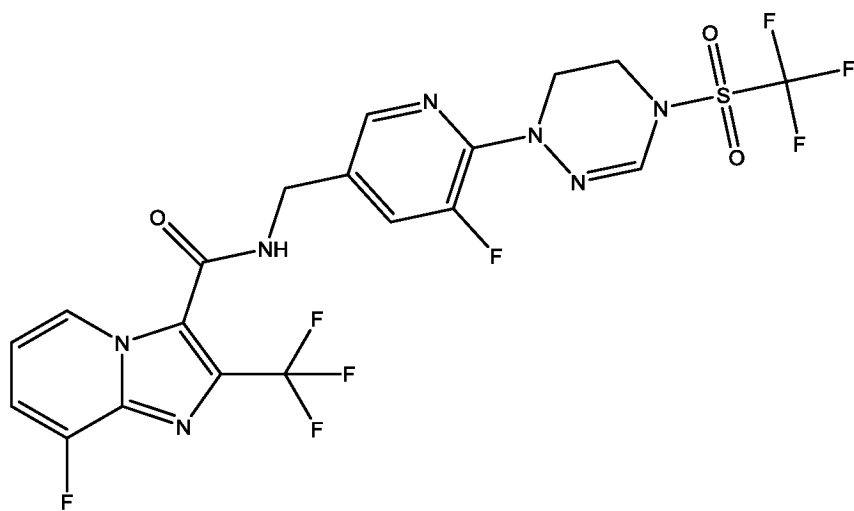


5

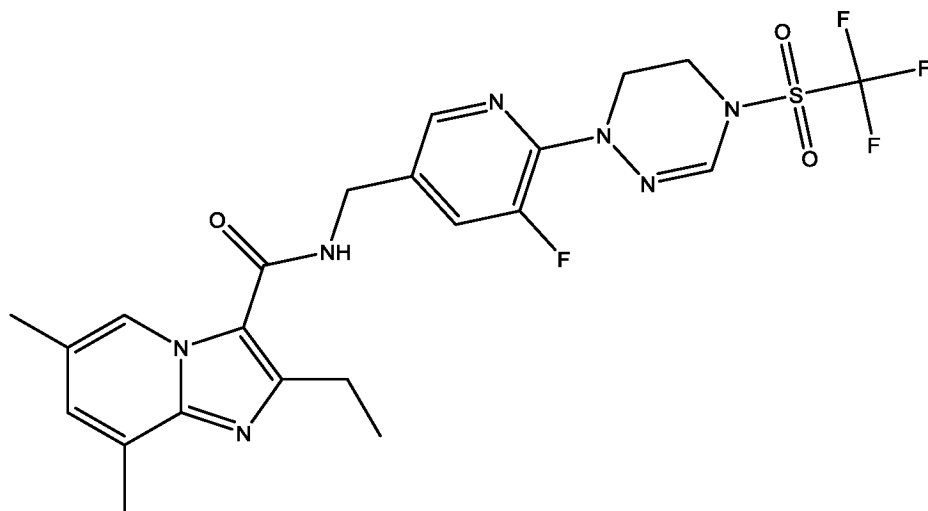
Соединение 179



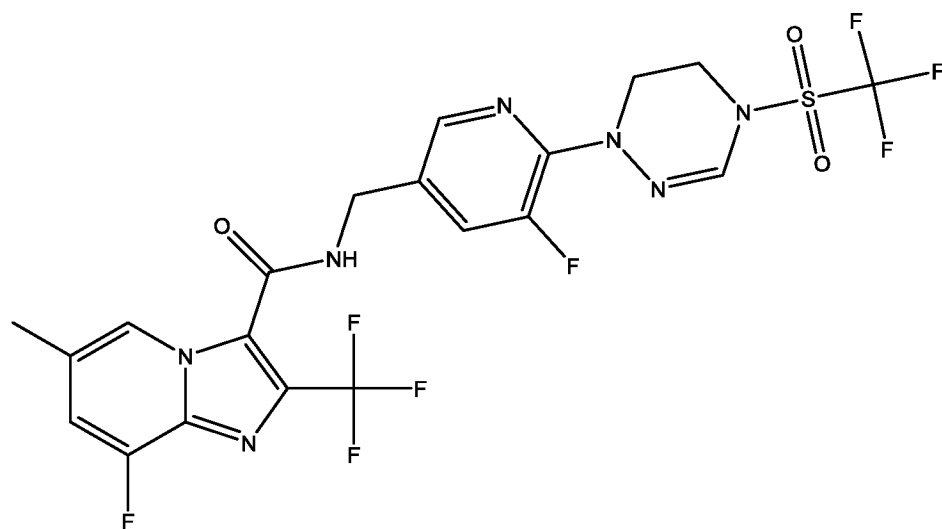
Соединение 182



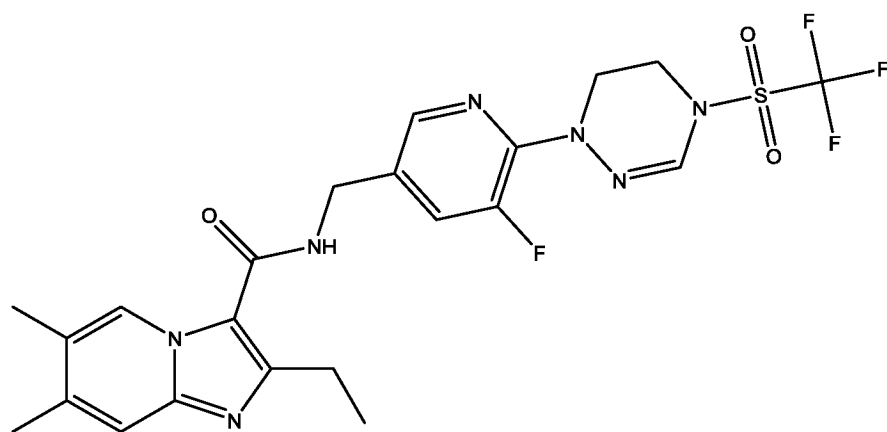
Соединение 183



Соединение 184

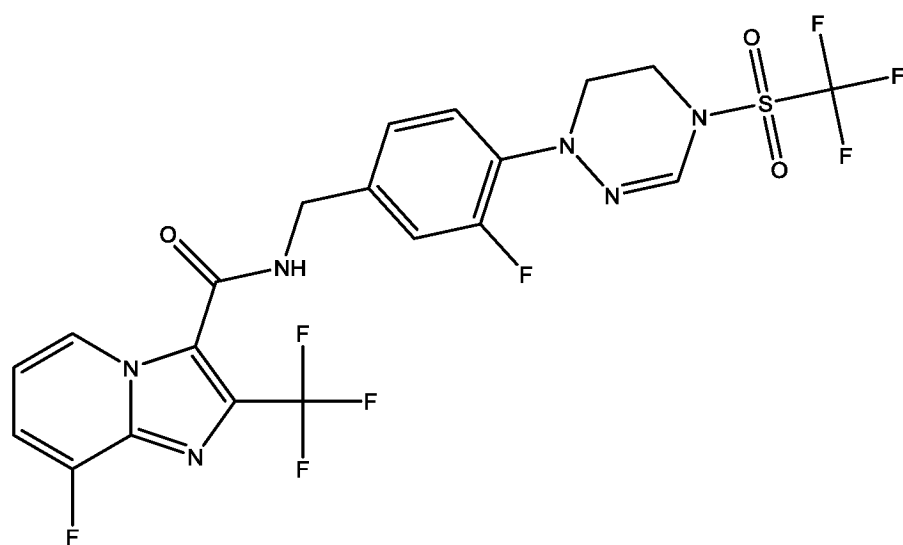


Соединение 185

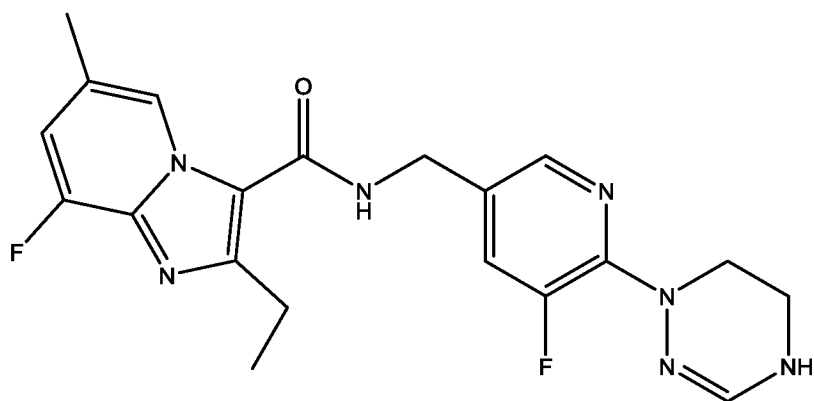


5

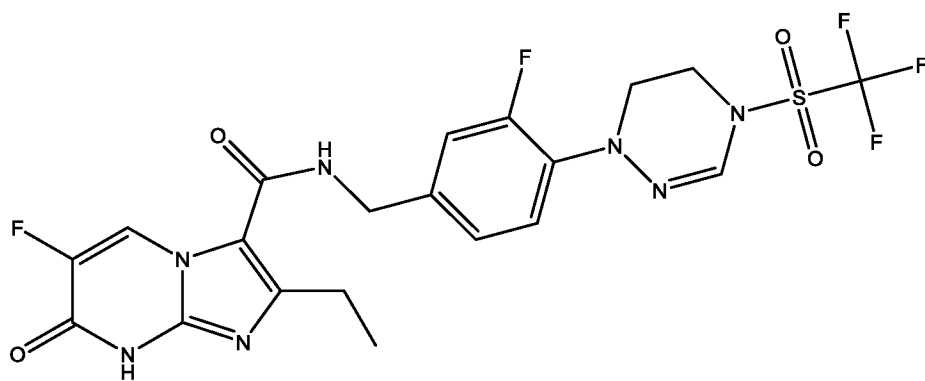
Соединение 186



Соединение 187

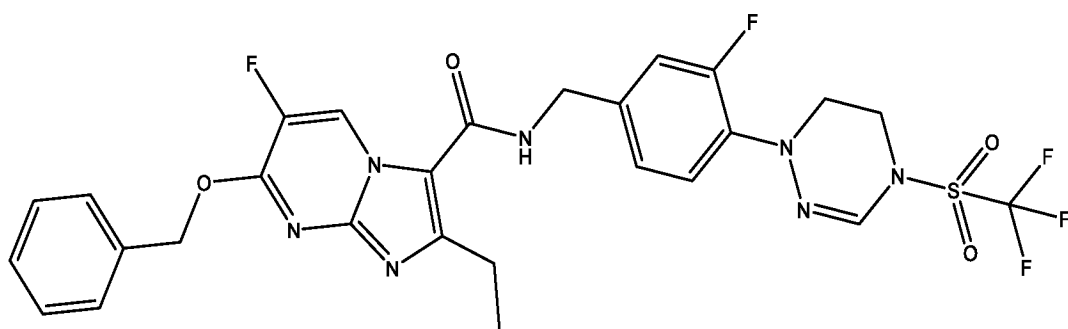


Соединение 188 (изображенное как таутомер)

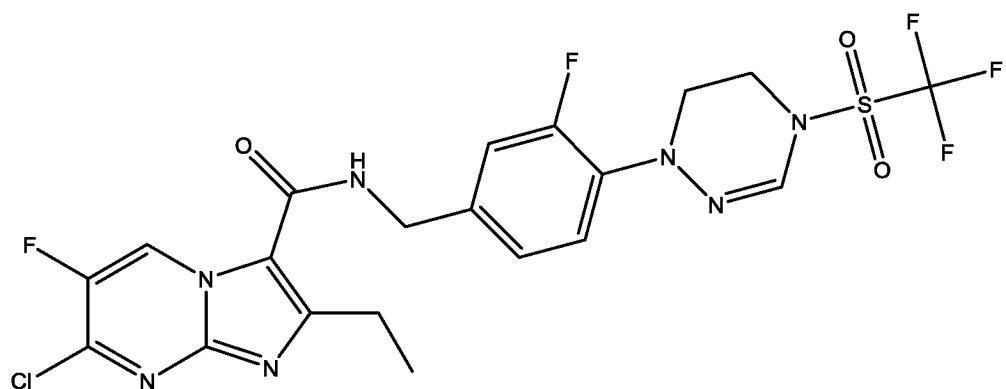


5

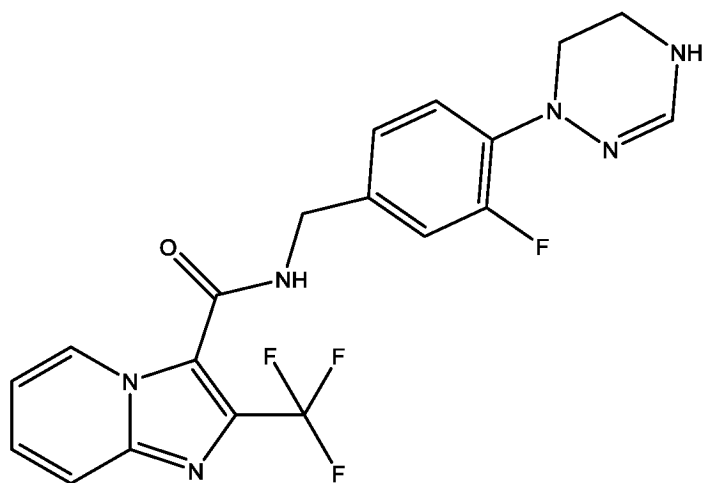
Соединение 189



Соединение 190

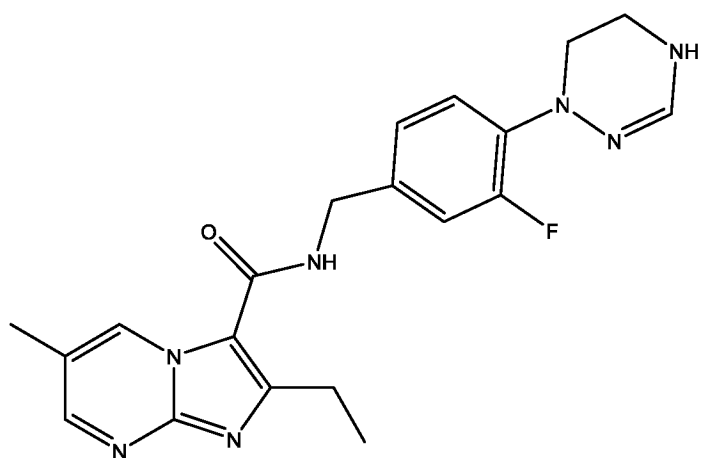


Соединение 192

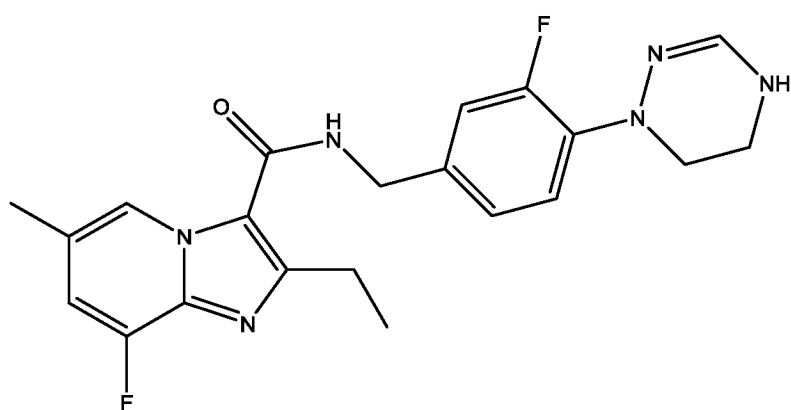


5

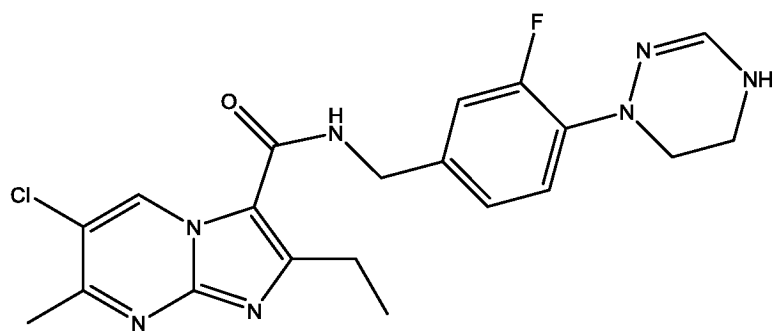
Соединение 196



Соединение 198

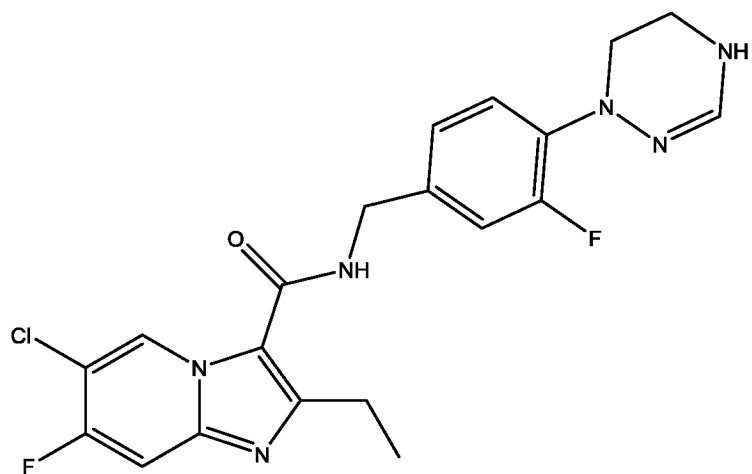


Соединение 199

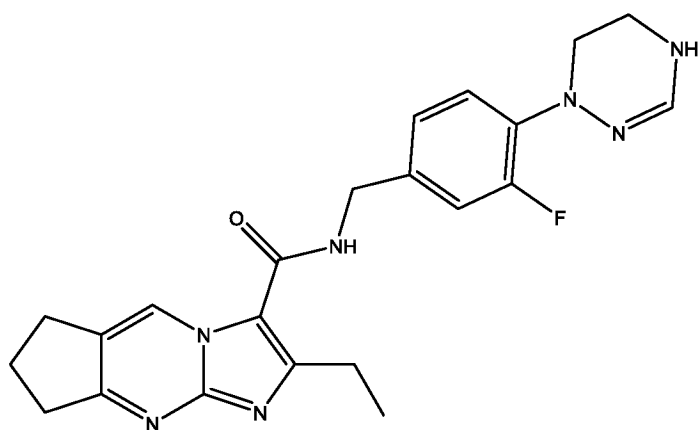


5

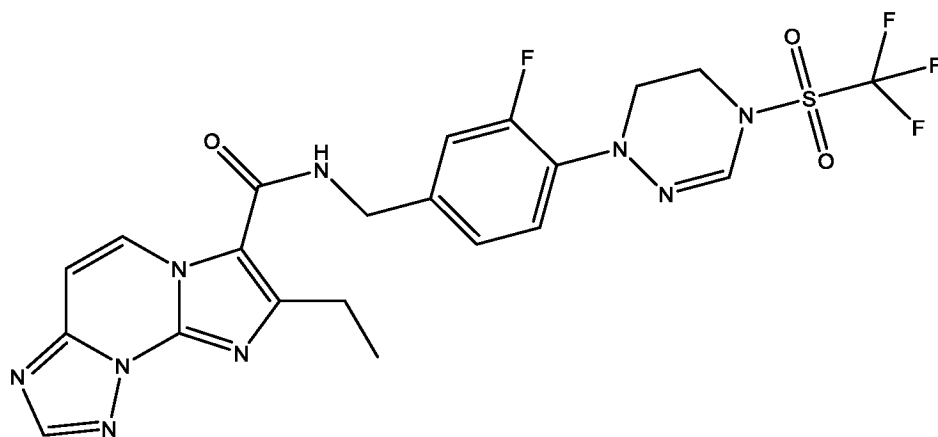
Соединение 202



Соединение 203

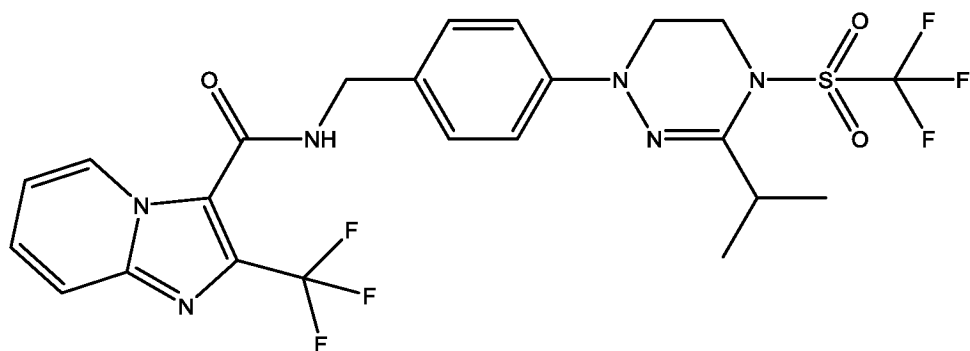


Соединение 207

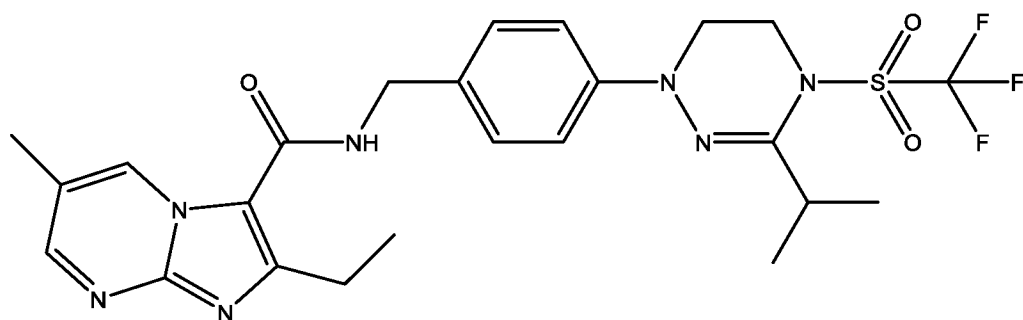


5

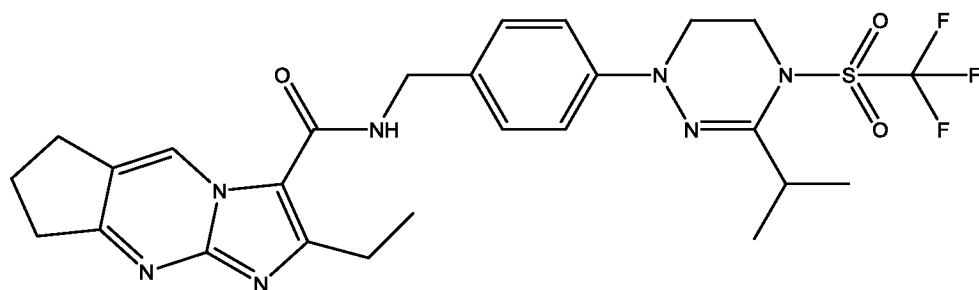
Соединение 220



Соединение 221

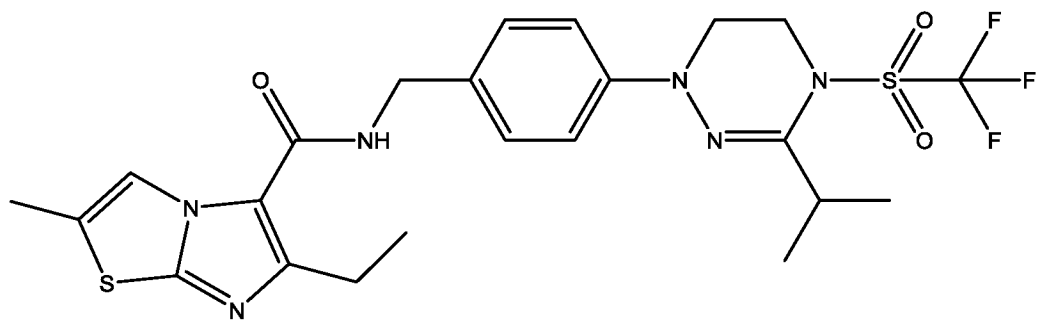


Соединение 222

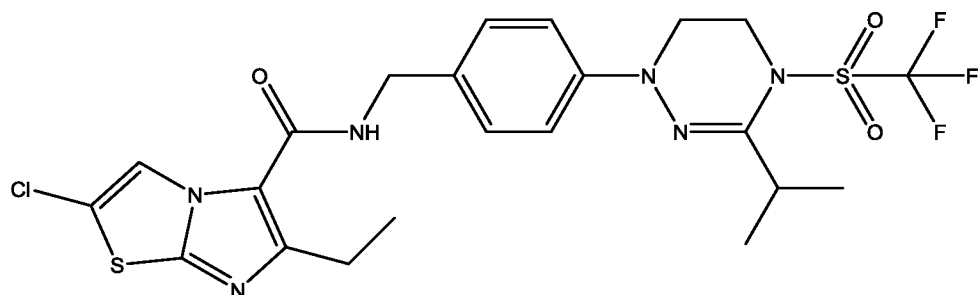


5

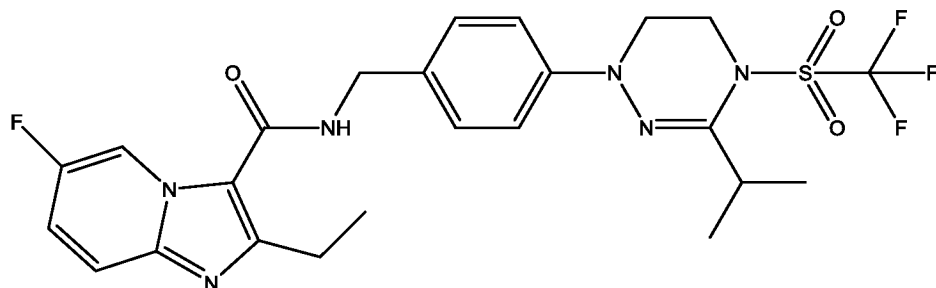
Соединение 223



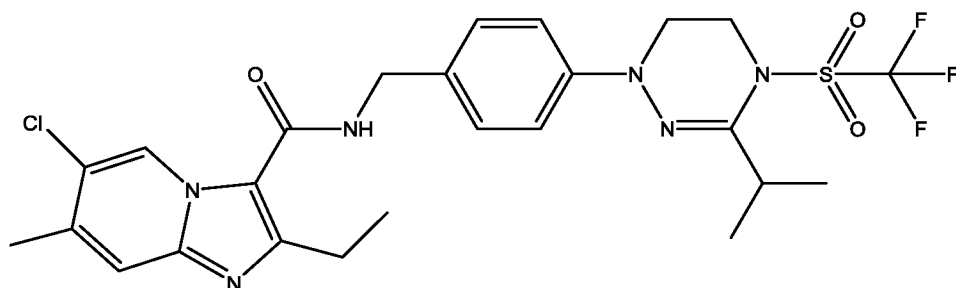
10 Соединение 224



Соединение 225



5 Соединение 226



4. Таблица характеризующих данных

10

Номер соединения	Температура плавления (°C)	ЖХМС					
		Время удерживания	УФ (%)	М точн.	$[M+H]^+$	$[M-H]^-$	Способ
1	183,46	3,2	98,9	528,1	529,1	527,2	A
31		3,26	97,1	528,1	529,3	527,4	A
32		3,25	96,86	528,1	529,3	527,4	A
29	195,09	3,25	96,17	528,1	529,3	527,4	A
28	199,08	3,26	98,84	528,1	529,3	527,4	A

Номер соединения	Температура плавления (°C)	ЖХМС					
		Время удерживания	УФ (%)	М точн.	[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Способ
30	213,87	3,26	96,73	528,1	529,3	527,4	A
21	157,49	3,36	100	542,1	543,2	541,3	A
19	196,34	2,73	96,2	518,2	519,2	517,3	A
2	178,31	3,52	99,8	556,1	557,2	555,3	A
56	236,36	2,32	99,8	396,1	397,1	395,1	A
20	209,36	2,65	98	474,1	475,1	473,2	A
3	189,22	2,82	100	498,2	499,3	557,4 [M+CH ₃ CO ₂] ⁻	A
57	211,47	1,85	95,7	366,2	367,2	425,4 [M+CH ₃ CO ₂] ⁻	A
13	215,87	3,06	97,1	529,1	530,3	528,3	A
58		2,32	97,7	488,2	489,4	547,5 [M+CH ₃ CO ₂] ⁻	A
14	192,27	2,93	99,9	510,1	511,2	569,4 [M+CH ₃ CO ₂] ⁻	A
59	202,94	2,52	99,7	424,2	425,2	423,3	A
15	206,66	2,53	99	410,2	411,2	409,2	A
6		3,28	99,4	558,1	559,3	557,4	A
16	158,10	3,21	100	546,1	547,5	545,5	B

Номер соединения	Температура плавления (°C)	ЖХМС					
		Время удерживания	УФ (%)	М точн.	[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Способ
4		2,23	99,1	410,2	411,6	409,5	В
18	245,36	2,56	99,7	439,2	439,3	437,3	А
5		3,29	100	542,1	543,3	541,4	А
17	196,82	3,08	97,6	516,2	517,4	515,5	А
22	175,12	3,29	92,2	558,1	559,4	557,4	А
23	207,21	2,94	97,82	517,2	518,4	516,5	А
10	171,42	2,97	99,59	513,1	514,3	512,4	А
24	258,01	2,38	97,6	439,2	440,3	438,4	А
26		2,93	98,42	525,1	526,4	524,5	А
11	179,76	3,17	98,6	514,1	515,3	513,4	А
12	109,51, 164,64, 179,98	2,81	99,8	495,1	496,3	494,4	А
9	153,26, 177,06	3,3	99,6	546,1	547,3	545,4	А
8	167,12	3.15	98,8	544,1	545,5	543,5	В
25	125,56	3,24	97,97	558,1	559,3	557,5	А
7	208,41	3,19	98,34	541,1	542,3	540,5	А
27	174,88	3.16	100	559,1	560,3	558,4	А
60		2,78	98,9	566,2	567,3	625,5 [M+AcO] ⁻	А
61	193,44	2,74	97,6	552,2	553,3	611,4	А

Номер соединения	Температура плавления (°C)	ЖХМС					
		Время удерживания	УФ (%)	М точн.	[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Способ
						[M+AcO] ⁻	
62		2,94	97,2	537,1	538,2	596,5 [M+CH ₃ CO ₂] ⁻	A
33	225,92	2,85	98,52	539,2	540,3	538,3	A
38	255,93	2,52	98,91	424,1	425,1	423,2	A
39	211,19	3,08	98,89	558,1	559,2	557,3	A
40		2,98	100	572,1	573,3	571,4	A
63	159,95	3,12	100	566,2	567,4	565,4	A
41		2,82	98,72	573,1	574,3	572,7	A
34	86,24, 147,08	3,04	100	540,1	541,2	599,4 [M+AcO] ⁻	A
35	152,93	3,25	99,56	564,1	565,3	563,4	A
64	193,79	3,26	98,82	558,1	559,3	557,3	A
65	228,15	3,3	98,84	563,2	564,4	562,5	A
42	147,57	3,06	98,5	524,1	525,3	523,4	A
43	169,05	3,02	100	538,2	539,3	537,4	A
66	211,30	3,08	98,23	492,1	493,2	491,2	A
67	206,99	3,22	99,6	558,1	559,3	557,3	A
36	142,03	3,11	98,33	554,2	555,3	553,3	A
37	193,36	3,37	99,74	576,1	577,2	575,3	A
44	173,29	3,1	99,83	558,1	559,3	617,5	A

Номер соединения	Температура плавления (°C)	ЖХМС					
		Время удерживания	УФ (%)	М точн.	[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Способ
						[M+AcO] ⁻	
45	155,29	3,29	99,85	588,1	589,3	587,3	A
68		3,29	99,62	588,1	589,3	587,5	A
46	176,82	3,34	100	606,1	607,3	605,4	A
47	149,44	3,09	100	565,1	566,3	564,4	A
69	163,46	2,99	98,43	561,1	562,3	560,2	A
70	138,71	3,01	99,79	558,1	559,3	617,6 [M+CH ₃ COO] ⁻	A
48	74,60	3,19	99,7	572,1	573,3	571,4	A
49		3,37	99,7	606,1	607,3	605,3	A
50	101,66/ 150,99	3,06	100	573,1	574,3	572,3	A
51	185,08	3,04	97,89	524,1	525,3	523,3	A
52	164,28	3,11	99,62	554,2	555,5	553,3	A
71		3,14	98,26	549,1	550,3	548,4	A
72	216,25	3,07	98,33	519,1	520,2	518,2	A
53		3,11	100	602,2	603,4	601,4	A
54	233,23	3,25	99,45	509,1	510,3	508,5	A
55	193,51	3,38	99,24	586,1	587,4	585,4	A
73	212,08	3,18	100	567,1	568,3	566,5	A
74		3,42	99,2	585,2	586,4	584,5	A

Номер соединения	Температура плавления (°C)	ЖХМС					
		Время удерживания	УФ (%)	М точн.	[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Способ
75	135,16	3,16	97,19	572,1	573,3	571,4	A
76	232,40	2,95	99,82	479,1	480,3	478,4	A
77		3,14	100	567,1	568,3	566,3	A

Дополнительные характеристики

Номер соединения	Температура плавления (°C) (DSC или МТ)	ЖХМС					
		Время удерживания	УФ (%)	М точн.	[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Способ
132	179,05	3,52	99,47	590,1	591,5	589,4	A
107	207,55	3,35	98,4	542,1	543,4	541,3	A
93	187,84	3,24	99,46	576,1	577,5	575,5	A
116	175,40	3,39	99,8	560,1	561,4	559,4	A
108		3,41	100	572,1	573,5	571,4	A
146	173,85	3,12	99,58	547,1	548,4	546,3	A
120	183,66	3,36	98,02	508,1	509,4	507,3	A
92		3,22	99,71	549,1	550,4	548,3	A
94	192,26	3,26	99,24	593	594,3	592,3	A
141	198,76	3,46	98,37	594,1	594,4	593,4	A
110	175,59	2,75	98,27	444,1	445,3	443,3	A
96	133,99	2,7	98,5	426,2	427,3	425,3	A
156	151,06	3,13	99,16	530,1	531,4	529,4	A

Номер соединения	Температура плавления (°C) (DSC или МТ)	ЖХМС					
		Время удерживания	УФ (%)	М точн.	[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Способ
164		3,12	100	526,1	527,4	525,4	А
91		2,74	100	513,1	514,2	512,2	С
99		2,79	100	552	555	553,1	С
123	157,82	3,06	100	556,1	557,4	555,4	А
147	147,39	2,82	97	538,1	539,3	537,3	В
157	183,19	3,35	99,4	564,1	565,3	563,3	А
152	169,75	3.15	100	552,1	553,3	551,3	А
159	134,19	2,91	100	534,1	535,3	533,4	В
103	169,72	3.15	100	530,1	531,3	529,2	А
103	197,38	3,58	100	624	625,2	623,2	А
154	172,60	3,01	99,51	553,2	554,4	552,5	А
118	188,26	3,54	98,6	580	581,4	579,3	А
119	173,10	3,13	99,41	567,2	568,5	566,5	А
142	190,96	3.15	100	547,1	548,3	546,3	А
163	158,33	3,21	100	532,1	533,3	531,3	А
125	141,53	3,11	99,53	547,1	548,3	546,4	А
86	152,96	3,01	100	577,1	578,1	576,2	А
115	137,25	3,04	100	543,1	544,5	542,5	А
111	176,27	2,65	100	527,1	528,1	526,3	С
98	168,32	2,83	99,44	568,1	569,2	567,3	С
150	120,10	2,92	100	564,1	565,1	563,2	С
109	137,30	2,76	98,5	550,1	551,2	549,3	С
149	145,84	2,85	100	546,1	547,1	545,2	С
153	177,80	2,82	100	518,1	519	517,2	С
130		2,75	100	51/1	532,1	530,2	С

Номер соединения	Температура плавления (°C) (DSC или МТ)	ЖХМС					
		Время удерживания	УФ (%)	М точн.	[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Способ
133	165,25	3,27	99,55	538	539,3	537,3	A
126	239,37	2,88	100	562,1	563,4	561,3	A
129	135,91	3,19	99,77	546,1	547,4	545,4	A
101	171,00	3,26	100	552,2	553,5	551,5	A
161	167,34	2,93	100	527,1	528,4	526,4	A
88	194,58	3,02	100	538,1	539,3	537,4	A
127	179,93	3,12	99,4	534,1	535,3	533,3	A
104	154,40	2,93	100	520,1	521,4	519,4	A
128	170,22	3,04	100	516,1	517,3	515,3	A
158	163,01	3,09	100	583,2	584,5	582,5	A
87	171,19	3,51	99,75	580	581,3	579,4	A
155	181,61	3,2	100	561,1	562,4	560,4	A
151	183,62	3,39	100	564,1	565,3	563,4	A
112	146,66	3,12	100	586,1	587,4	585,4	A
137	136,03	3,04	100	568,1	569,4	567,3	A
160	127,38	3,14	99,38	564,1	565,4	563,4	A
113	194,44	3,27	99,1	552,2	553,5	551,5	A
85	158,44	3,48	100	560,1	561,4	559,3	A
145	149,39	3,29	100	568,1	569,3	567,3	A
95	154,17 и 147,66	3,29	100	540,2	541,4	539,4	A
124	161,38	3,35	100	586	587,3	585	A
144	146,89	3,35	100	586	587,3	585,3	A
114	169,31	3,4	97,63	604	605,3	603,3	A
117	164,15	3,42	100	616,1	617,3	615,3	A

Номер соединения	Температура плавления (°C) (DSC или МТ)	ЖХМС					
		Время удерживания	УФ (%)	М точн.	[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Способ
102	174,33	3,32	100	560,1	561,4	559,4	A
148	157,00	3,24	99,21	548,1	549,3	547,3	A
89	153,88	3,29	98,1	544,1	545,4	543,4	A
162	160,65	3,22	99,3	544,1	545,4	543,4	A
105	172,82	3,21	98,93	556,2	557,4	555,4	A
143	226,52	301	100	561	562,3	560,3	A
136	147,95	3,37	100	572,1	573,3	571,3	A
135	167,06	3,14	99,4	552	553,1	551,1	C
131	199,18	3,04	98,71	554,1	555,4	553,4	A
134	185,60	3,02	100	556,1	557,3	555,3	A
106	198,37	3,2	99,02	556,2	557,4	555,3	A
100	174,31	3,02	100	570,1	571,3	569,3	A
139	176,81	3,21	100	540,2	541,4	539,4	A
140	183,14	3,41	99,01	560,1	561,3	559,3	A
90	233,3 (MT)	3,2	97	569,1	570,1		D
97		3,45	100	604,1	605,4	603,3	A
83		3,02	99,46	576,1	577,3	575,3	A
121	149,7 (MT)	3,712	98	561,1	562,1		D
80		3,13	97,74	575,1	576,4	574,3	A
138		2,87	100	541,2	542,4	540,4	A
84	141,30	3,3	100	600,2	601,5	659,4 [M+CH ₃ CO	A

Номер соединения	Температура плавления (°C) (DSC или MT)	ЖХМС					
		Время удерживания	УФ (%)	М точн.	[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Способ
						2]-	
81	173,01	3,46	100	626,2	627,5	685,5 [M+CH ₃ COO]-	A
82	187,66	3,45	100	616,1	617,4	615,4	A
165	189,8 (MT)	3,553	99	553	554		D
166		3,12	100	604,1	605,1	603,2	C
167	153,0 (MT)	3,89	98	587	588		D
168	148,1 (MT)	3,525	97	548,1	549,1		D
169		3,296	98	569,1	570,3		D
170		3,333	97	546,1	547,3		D
171	203,43	3,22	99,48	529,1	530,3	538,2	A
173	183,2 (MT)	3,82	99	516,1	516		D
174	148,1 (MT)	3,52	97	548	549		D
175	146,4 (MT)	4,048	98	566,1	567,1		D
176	163,1 (MT)	3,814	99	567,1	568,1		D
177	166,4 (MT)	3,693	95	545,1	546,1		D

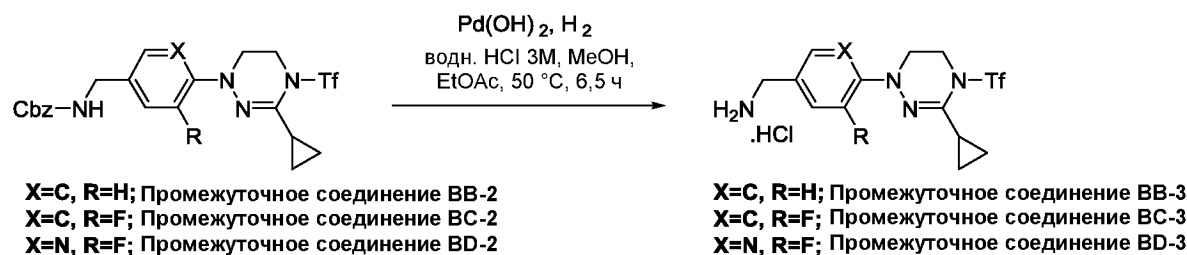
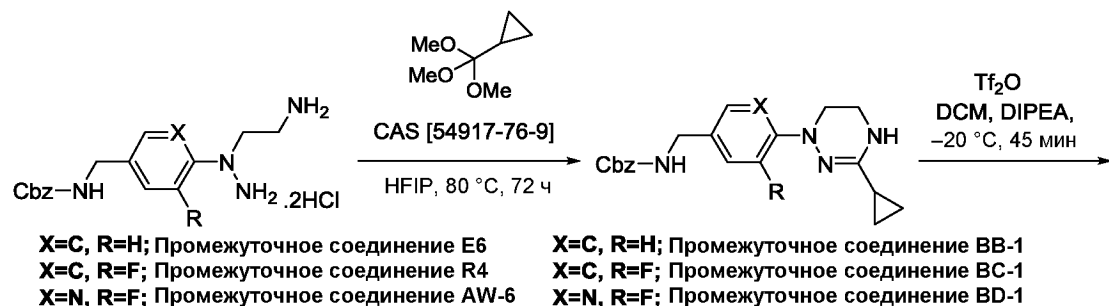
Номер соединения	Температура плавления (°C) (DSC или MT)	ЖХМС					
		Время удерживания	УФ (%)	М точн.	[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Способ
178	193,2 (MT)	3,563	99	517,1	518,1		D
179	169,8 (MT)	3,721	99	561,1	562,1		D
180		3,457	99	599,1	600,1		D
181	198,3 (MT)	3,641	99	545,1	546,1		D
182	184,7	3,762	97	571,1	572,1		D
183	198,1	2,966	97	541,1	542,1		D
184	193,2 (MT)	3,931	98	585,1	586,1		D
185	181,5 (MT)	2,875	98	541,1	542,1		D
186	158,1 (MT)	3,987	99	570,1	571,2		D
187	216,6 (MT)	1,668	98	413,1	414,1		D
188		3,138	98	547,1	548,1		D
189	169,8 (MT)	4,286	99	637,1	638,2		D
190		4,015	98	567,1	566,1		D
191	178,1 (MT)	2,96	99	583,1	584,1		D
192	189,9 (MT)	1,816	98	420,1	421,1		D

Номер соединения	Температура плавления (°C) (DSC или MT)	ЖХМС					
		Время удерживания	УФ (%)	М точн.	[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Способ
193	153,1 (MT)	3,535	99	557,1	558,1		D
194	137,9 (MT)	4,136	98	596,1	597,1		D
195	226,7 (MT)	3,05	99	591,1	592,1		D
196		1,454	97	395,2	396,2		D
198	173,1 (MT)	1,807	99	412,2	413,2		D
199	120,4 (MT)	1,863	98	429,1	430,1		D
200	166,4 (MT)	3,431	99	539,1	540,1		D
201	159,8 (MT)	3,103	99	528,1	529,1		D
202	214,9 (MT)	2,03	97	432,1	433,1		D
203	208,2 (MT)	1,48	99	421,2	422,2		D
204	186,4 (MT)	3,655	99	560,1	561,1		D
205	201,5 (MT)	2,906	97	584,1	585,1		D
206		4,025	99	598,1	599,1		D
207	157,42	2,88	100	553,1	554,4	552,4	A

Номер соединения	Температура плавления (°C) (DSC или МТ)	ЖХМС					
		Время удерживания	УФ (%)	М точн.	[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Способ
208	178,11	3,29	100	543,1	544,3	542,3	A
209	159,7 (МТ)	3,881	99	590,1	591,1		D
210	178,5 (МТ)	4,33	99	594,1	595,1		D
211	153,35	3,07	100	571,2	572,4	570,5	A
212		3,04	98	541,2	542,4	540,4	A
213	159,38	3,46	100	560,1	561,4	559,3	A
214	106,9	3,28	97	548,1	549,4	547,4	A
215	152,81	3,26	97	522,2	523,3	521,4	A
216		3,74	96,2	558,1 4	589,4	587,6	A
217		3,03	100	565,2	566,4	564,4	A
218		3,33	100	528,1	529,3	527,5	A
219		3,36	99	550,2	551,2	549,3	C
220		3,36	98	576,1	577,1	575,2	C
221		3,18	96	551,2	552,2	550,3	C
222		3,25	98	577,2	578,2	576,4	C
223		3,44	99	556,1	557,2	555,2	C
224		3,7	99	576,1	577,2	575,2	C
225		3,35	96	554,2	555,2	553,3	C
226		3,65	96	584,2	585,2	583,3	C
79	113,95	3,22	99,6	582,1	583,4	581,4	A

ПРИМЕРЫ

Синтез промежуточных соединений ВВ-3, ВС-3 и ВД-3



Получение промежуточного соединения ВВ-1

- 5 (Триметоксиметил) циклопропан (CAS [54917-76-9], 417 мг, 2,85 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения **E6** (1 г, 2,85 ммоль) в HFIP (13 мл) в стеклянном сосуде для реакций под давлением при барботировании азота. Смесь перемешивали при 80 °C в течение 72 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель удаляли в вакууме, получая оранжевое масло.
- 10 Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (25 г; (DCM/MeOH 9 : 1) в DCM от 0/100 до 90/10). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме. Полученный продукт нейтрализовали NaHCO_3 (насыщенный, водный) и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением
- 15 промежуточного соединения **BB-1** (420 мг, 40%) в виде твердого вещества бежевого цвета.

Получение промежуточного соединения ВВ-2

- 20 Tf_2O (194 мкл, 1,15 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору промежуточного соединения **BB-1** (420 мг, 1,15 ммоль) и DIPEA (0,6 мл, 3,46 ммоль) в DCM (8 мл) в круглодонной колбе в атмосфере N_2 при 20 °C. Реакционную смесь перемешивали при -20 °C в течение 15 минут. Затем Tf_2O (39 мкл, 0,23 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли по каплям при -20 °C и смесь перемешивали при –

20 °C в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили при –20 °C с помощью NaHCO_3 (насыщ., водн.) и экстрагировали DCM. Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния 25 г; EtOAc в гептане от 0/100 до 20/80). Нужные фракции собирали и концентрировали под вакуумом с получением промежуточного соединения **ВВ-2** (438 мг, 75%) в виде белого твердого вещества.

Получение промежуточного соединения ВВ-3

В круглодонную колбу добавляли палладиевый гидроксид, Pd 20% на углероде, номинально 50% воды (62 мг, 0,088 моль) в перемешиваемый раствор промежуточного соединения **ВВ-2** (438 мг, 0,88 ммоль) и HCl (3M, водн., 0,29 мл, 0,88 ммоль) в EtOAc (12 мл) и MeOH (12 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Затем атмосферу азота заменяли водородом и реакционную смесь перемешивали при 50 °C в течение 5 ч. Дополнительное количество палладиевого гидроксида, Pd 20% на углероде, номинально 50% воды (31 мг, 0,044 ммоль) добавляли в реакционную смесь при комнатной температуре в атмосфере азота. Затем атмосферу азота заменяли водородом и реакционную смесь перемешивали при 50 °C в течение 1,5 ч. Смесь фильтровали через слой Celite® и фильтрат концентрировали в вакууме до промежуточного соединения **ВВ-3** (351 мг, 99%) в виде желтого твердого вещества. Неочищенный продукт использовали в таком виде на следующей стадии.

Получение промежуточного соединения ВС-1

Соответственно, промежуточное соединение **ВС-1** получали таким же образом, как и промежуточное соединение **ВВ-1**, начиная с промежуточного соединения **R4** (1,23 ммоль), с выходом 404 мг (77%) пены бежевого цвета.

Получение промежуточного соединения ВС-2

Соответственно, промежуточное соединение **ВС-2** получали таким же образом, как и промежуточное соединение **ВВ-2**, начиная с промежуточного соединения **ВС-1** (1,06 ммоль), с выходом 243 мг (40%) твердого вещества бежевого цвета.

Получение промежуточного соединения BC-3

Соответственно, промежуточное соединение **BC-3** получали таким же образом, как и промежуточное соединение **BB-3**, начиная с промежуточного соединения **BC-2** (0,47 ммоль), с выходом 199 мг (количественно) желтого твердого вещества.

5

Получение промежуточного соединения BD-1

Соответственно, промежуточное соединение **BD-1** получали таким же образом, как и промежуточное соединение **BB-1**, начиная с промежуточного соединения **AW-6** (2,4 ммоль), с выходом 610 мг (60%) пены бежевого цвета.

10

Получение промежуточного соединения BD-2

Соответственно, промежуточное соединение **BD-2** получали таким же образом, как и промежуточное соединение **BB-2**, начиная с промежуточного соединения **BD-1** (0,7 ммоль), с выходом 326 мг (85%) белого твердого вещества.

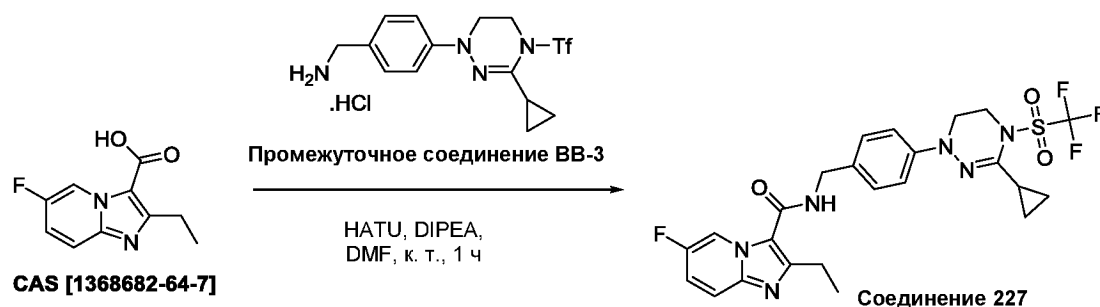
15

Получение промежуточного соединения BD-3

Соответственно, промежуточное соединение **BD-3** получали таким же образом, как и промежуточное соединение **BB-3**, начиная с промежуточного соединения **BD-2** (0,62 ммоль), с выходом 260 мг (94%) желтого твердого вещества.

20

Синтез соединения 227



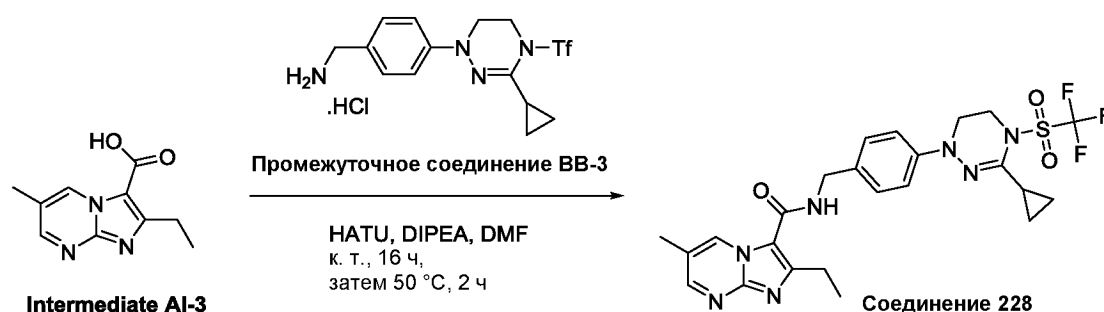
Промежуточное соединение **BB-3** (115 мг, 0,29 ммоль) добавляли к раствору 2-этил-6-фторимидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоновой кислоты (CAS [1368682-64-7], 87 мг, 0,35 ммоль), HATU (165 мг, 0,43 ммоль) и DIPEA (261 мг, 2,02 ммоль) в DMF (3 мл) в круглодонной колбе при к. т. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли NaHCO₃ (насыщенный, водный) и смесь экстрагировали EtOAc (x3). Комбинированные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и

25

концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, 12 г; EtOAc в DCM от 0/100 до 25/75). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме. Результат растирали с DIPE/DCM (9:1) и фильтровали с получением соединения **227** (100 мг, 62%) в виде бежевого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,03 (дд, J = 5,1, 2,4 Гц, 1H), 8,35 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 7,68 (дд, J = 9,8, 5,4 Гц, 1H), 7,51–7,44 (м, 1H), 7,30 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 7,11 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 4,45 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 3,97 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,80 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 2,97 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 1,97–1,87 (м, 1H), 1,25 (т, J = 7,5 Гц, 3H), 0,97–0,88 (м, 2H), 0,88–0,80 (м, 2H).

Синтез соединения **228**

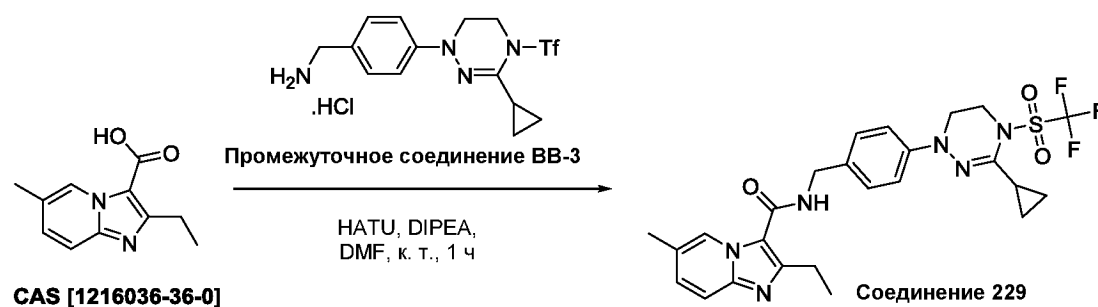


Соответственно, соединение **228** получали так же, как соединение **227**, начиная с промежуточного соединения **AI-3** (0,35 ммоль) и промежуточного соединения **BB-3**

(0,39 ммоль), перемешивая смесь при комнатной температуре в течение 16 часов и при 50 °C в течение 2 часов с выходом 63 мг (30%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,13 (с, 1H), 8,50 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,40 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,29 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 7,11 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 4,45 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 3,98 (т, J = 4,8 Гц, 2H), 3,80 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 2,98 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,34 (с, 3H), 1,93–1,84 (м, 1H), 1,26 (т, J = 7,5 Гц, 3H), 0,94–0,89 (м, 2H), 0,87–0,81 (м, 2H).

Синтез соединения **229**

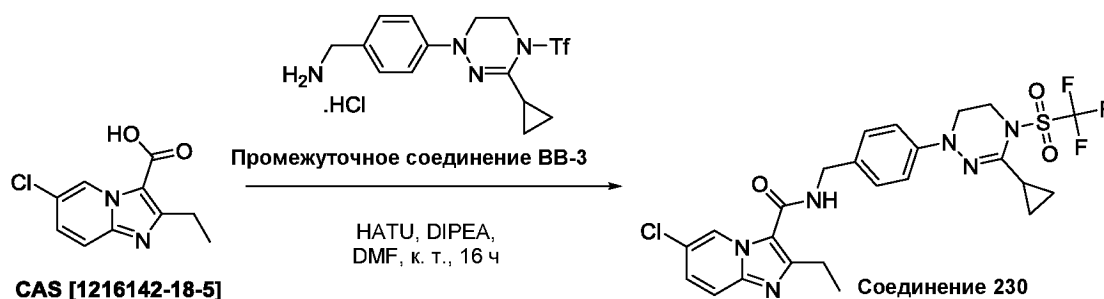


Соответственно, соединение **229** получали так же, как соединение **227**, начиная с 2-этил-6-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоновой кислоты (CAS [1216036-36 -0], 0,35 ммоль) и промежуточного соединения **ВВ-3** (0,29 ммоль), с выходом 53 мг (33%) белого твердого вещества.

5 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,77 (с, 1H), 8,29 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,50 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 7,29 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 7,23 (дд, J = 9,1, 1,6 Гц, 1H), 7,11 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 4,44 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 3,98 (т, J = 4,8 Гц, 2H), 3,80 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 2,94 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,30 (с, 3H), 1,96–1,84 (м, 1H), 1,24 (т, J = 7,5 Гц, 3H), 0,96–0,89 (м, 2H), 0,89–0,79 (м, 2H).

10

Синтез соединения 230



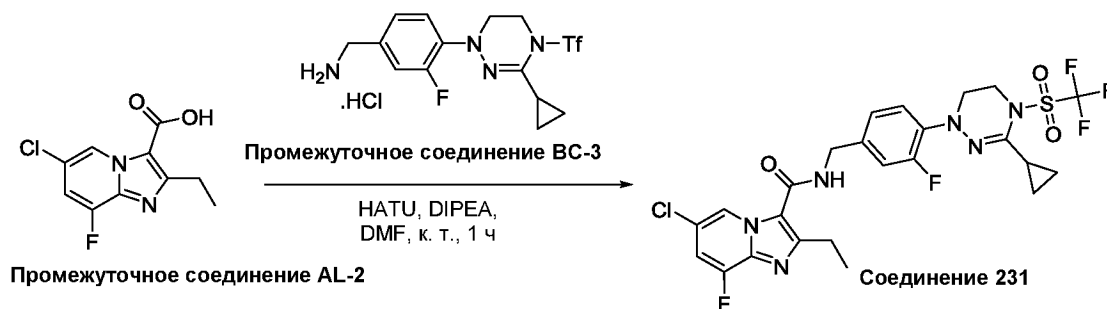
Соответственно, соединение **230** получали так же, как соединение **227**, начиная с 6-хлор-2-этилимидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоновой кислоты (CAS [1216142-18-5],

15 0,6 ммоль) и промежуточного соединения **ВВ-3** (0,5 ммоль), с выходом 99 мг (34%) белого твердого вещества.

1 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,07 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,42 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 7,66 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 7,45 (дд, J = 9,5, 2,0 Гц, 1H), 7,30 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,11 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 4,45 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 3,97 (т, J = 4,8 Гц, 2H), 3,80 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 2,97 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 1,93–1,83 (м, 1H), 1,25 (т, J = 7,5 Гц, 3H), 0,98–0,89 (м, 2H), 0,84 (дд, J = 5,1, 2,8 Гц, 2H).

20

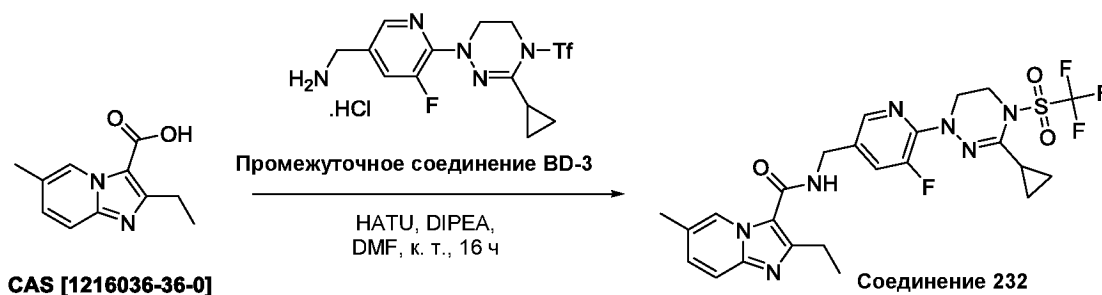
Синтез соединения 231



Соответственно, соединение **231** получали так же, как соединение **227**, начиная с промежуточного соединения **AL-2** (0,37 ммоль) и промежуточного соединения **BC-3** (0,31 ммоль), с выходом 51 мг (27%) белого твердого вещества.

- 5 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,91 (с, 1H), 8,59 (уш с, 1H), 7,62 (д, J = 10,5 Гц, 1H), 7,27–7,15 (м, 3H), 4,48 (д, J = 4,5 Гц, 2H), 4,01–3,92 (м, 2H), 3,79–3,70 (м, 2H), 3,00 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 1,96–1,86 (м, 1H), 1,27 (т, J = 7,5 Гц, 3H), 0,94–0,86 (м, 2H), 0,85–0,77 (м, 2H).

10 Синтез соединения 232

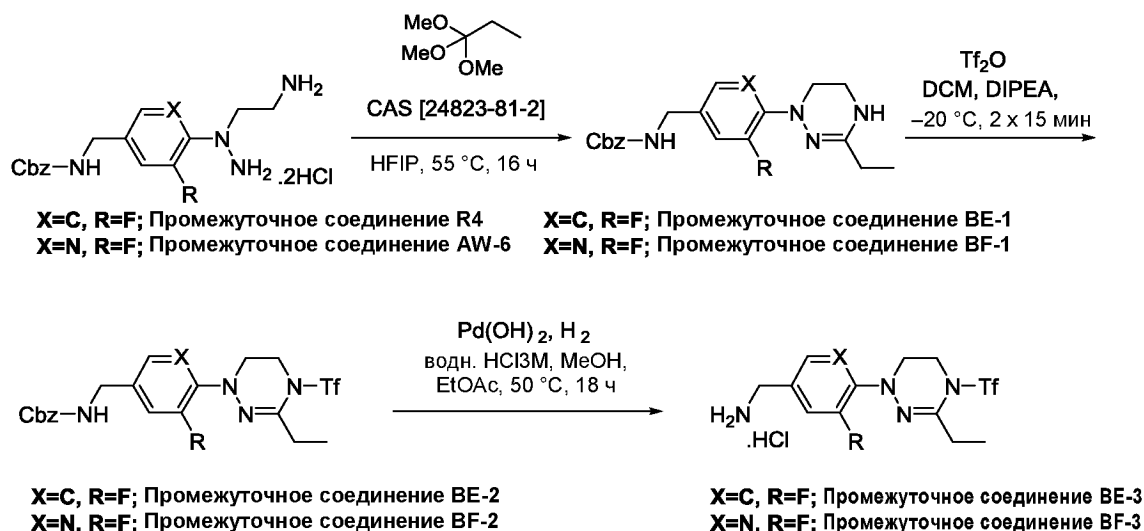


Соответственно, соединение **232** получали так же, как соединение **227**, начиная с 2-этил-6-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоновой кислоты (CAS [1216036-36-0], 0,43 ммоль) и промежуточного соединения **BD-3** (0,35 ммоль), с выходом 97 мг (47%) белого твердого вещества.

- 15 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,80 (с, 1H), 8,31 (т, J = 5,4 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,63 (д, J = 13,2 Гц, 1H), 7,51 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,24 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 4,47 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 4,05 (с, 2H), 3,97 (д, J = 4,8 Гц, 2H), 2,95 (к, J = 7,4 Гц, 2H), 2,30 (с, 3H), 2,01–1,86 (м, 1H), 1,25 (т, J = 7,4 Гц, 3H), 0,98–0,74 (м, 4H)

20

Синтез промежуточных соединений BE-3 и BF-3



Получение промежуточного соединения BE-1

Соответственно, промежуточное соединение **BE-1** получали таким же образом, как и промежуточное соединение **BB-1**, начиная с промежуточного соединения **R4** (7,35 ммоль) и триметилортопропионата (CAS [24823-81-2], 14,69 ммоль), с выходом 1,82 г (64%) коричневого твердое вещество.

Получение промежуточного соединения BE-2

Соответственно, промежуточное соединение **BE-2** получали таким же образом, как и промежуточное соединение **BB-2**, начиная с промежуточного соединения **BE-1** (1,48 ммоль), с выходом 333 мг (34%) в виде бесцветного масла.

Получение промежуточного соединения BE-3

Соответственно, промежуточное соединение **BE-3** получали таким же способом, как и промежуточное соединение **BB-3**, начиная с промежуточного соединения **BE-2** (0,98 ммоль), с выходом 469 мг (81%) желтого твердого вещества.

Получение промежуточного соединения BF-1

Соответственно, промежуточное соединение **BF-1** получали таким же образом, как и промежуточное соединение **BB-1**, начиная с промежуточного соединения **AW-6** (5,18 ммоль) и триметилортопропионата (CAS [24823-81-2], 20,72 ммоль), с выходом 1,35 г (70%) в виде желтого масла.

Получение промежуточного соединения BF-2

Соответственно, промежуточный продукт **BF-2** получали таким же образом, как и промежуточный продукт **BB-2**, начиная с промежуточного соединения **BF-1** (3,31 ммоль), с выходом 1,22 г (68%) оранжевого твердого вещества.

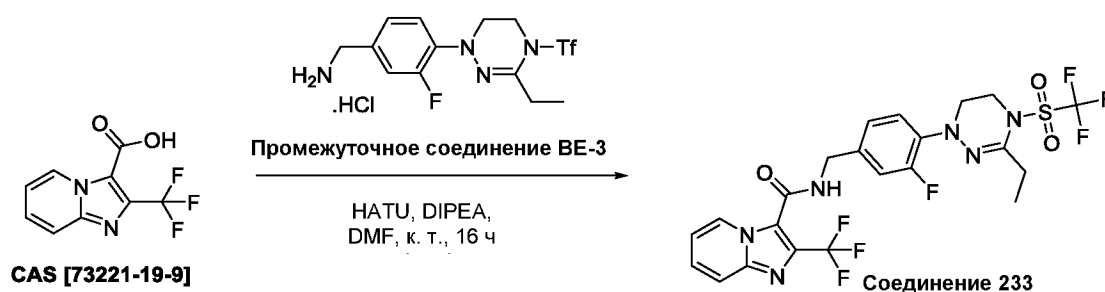
5

Получение промежуточного соединения BF-3

Соответственно, промежуточное соединение **BF-3** получали таким же образом, как и промежуточное соединение **BB-3**, начиная с промежуточного соединения **BF-2** (2,58 ммоль), с выходом 997 мг (92%) в виде бесцветного масла.

10

Синтез соединения 233



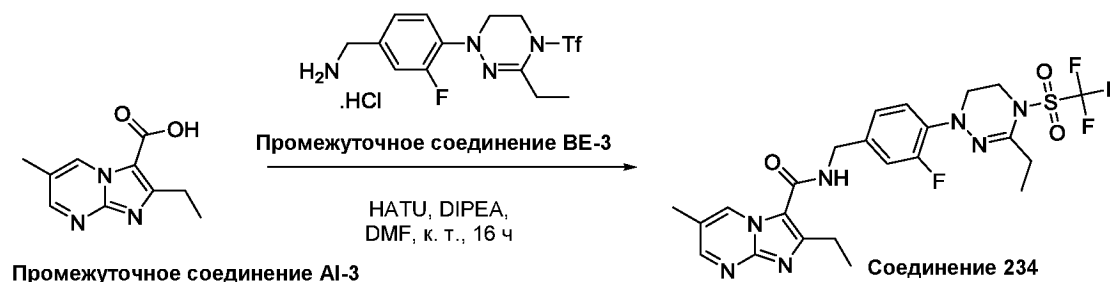
Соответственно, соединение **233** получали так же, как соединение **227**, начиная с 2-(трифторметил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоновой кислоты (CAS [73221-19-9], 0,64 ммоль) и промежуточного соединения **BE-3** (0,53 ммоль), с выходом 52 мг (17%) белого твердого вещества.

15

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,18 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 8,48 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 7,71 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 7,53–7,40 (м, 1H), 7,28 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 7,12 (дд, J = 16,6, 10,3 Гц, 3H), 4,43 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 3,93–3,83 (м, 2H), 3,70 (д, J = 4,3 Гц, 2H), 2,52 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 1,07 (т, J = 7,2 Гц, 3H).

20

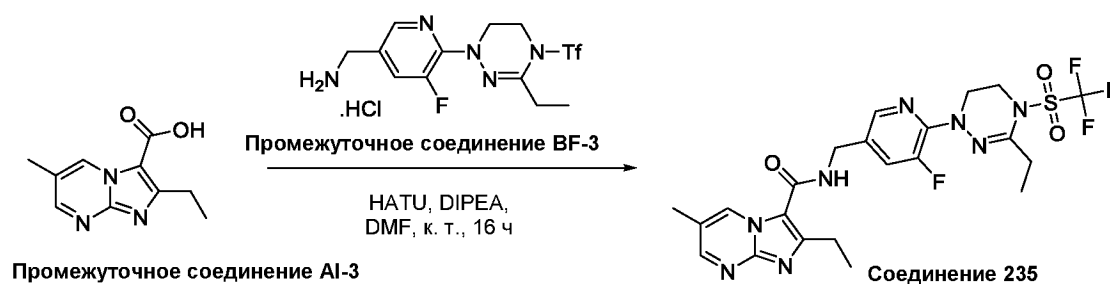
Синтез соединения 234



Соответственно, соединение **234** получали так же, как соединение **227**, начиная с промежуточного соединения **AI-3** (0,64 ммоль) и промежуточного соединения **BE-3** (0,53 ммоль), с выходом 99 мг (32%) белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,15 (с, 1H), 8,51 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,44 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,34 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 7,20 (дд, J = 16,8, 11,3 Гц, 2H), 4,49 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 3,99–3,92 (м, 2H), 3,81–3,70 (м, 2H), 3,01 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,60 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 2,34 (с, 3H), 1,28 (т, J = 7,5 Гц, 3H), 1,14 (т, J = 7,2 Гц, 3H).

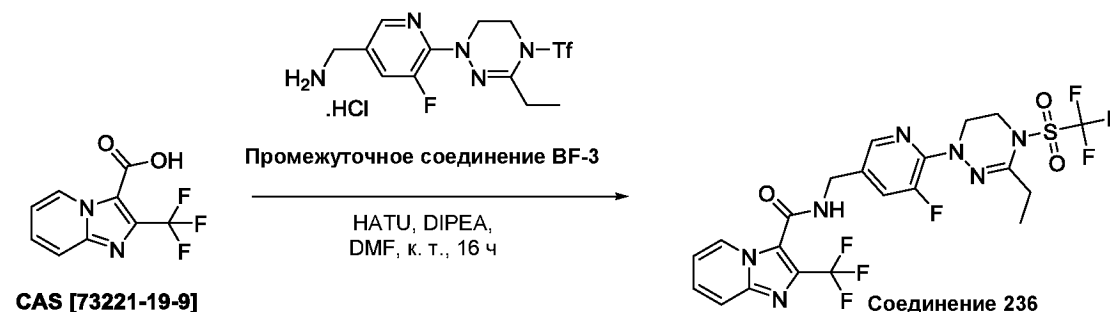
Синтез соединения 235



Соответственно, соединение **235** получали так же, как соединение **227**, начиная с промежуточного соединения **AI-3** (0,64 ммоль) и промежуточного соединения **BF-3** (0,46 ммоль), с выходом 72 мг (28%) белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,15 (дд, J = 2,4, 1,1 Гц, 1H), 8,51 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,43 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,66 (дд, J = 13,1, 1,8 Гц, 1H), 4,49 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 4,05 (дд, J = 6,4, 3,6 Гц, 2H), 3,98 (дд, J = 6,5, 3,6 Гц, 2H), 3,00 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,58 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 2,34 (д, J = 0,7 Гц, 3H), 1,27 (т, J = 7,5 Гц, 3H), 1,11 (т, J = 7,3 Гц, 3H).

Синтез соединения 236

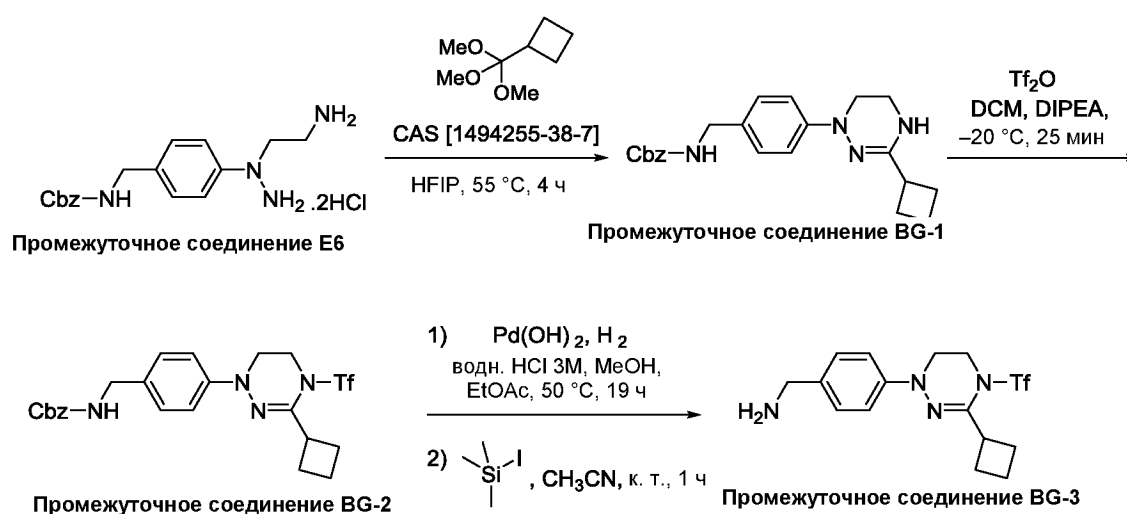


Соответственно, соединение **236** получали так же, как соединение **227**, начиная с 2-(трифторметил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоновой кислоты (CAS [73221-19-9],

0,58 ммоль) и промежуточного соединения **BF-3** (0,42 ммоль), с выходом 69 мг (28%) белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,26 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 8,58 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,79 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 7,64 (дд, J = 13,1, 1,7 Гц, 1H), 7,56 (ддд, J = 9,1, 6,8, 1,2 Гц, 1H), 7,20 (тд, J = 6,9, 1,1 Гц, 1H), 4,52 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 4,05 (дд, J = 6,3, 3,3 Гц, 2H), 4,00 (дд, J = 6,1, 3,0 Гц, 2H), 2,59 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 1,12 (т, J = 7,3 Гц, 3H).

Синтез промежуточного соединения BG-3



10 Получение промежуточного соединения BG-1

Соответственно, интермедиат **BG-1** получали так же, как интермедиат **BB-1**, начиная с промежуточного соединения **E6** (1,29 ммоль) и 1,1,1-триметокси-2-метилпропана (CAS [1494255-38-7], 2,58 ммоль), с выходом 237 мг (41%) в виде пены бежевого цвета.

15 Получение промежуточного соединения BG-2

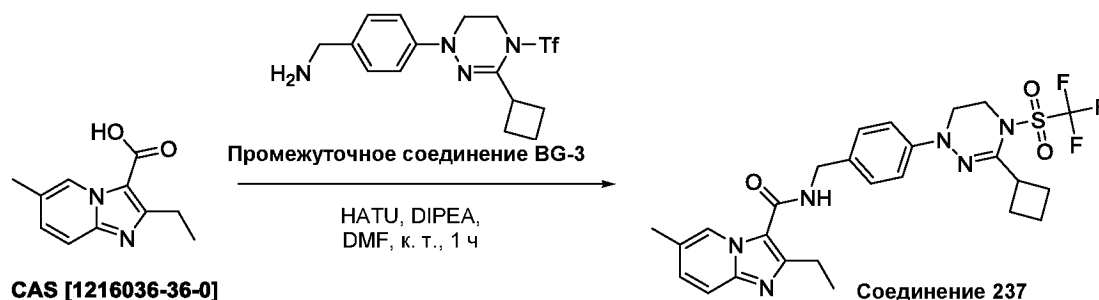
Соответственно, промежуточное соединение **BG-2** получали таким же образом, как и промежуточное соединение **BB-2**, начиная с промежуточного соединения **BG-1** (0,65 ммоль), с выходом 141 мг (21%) твердого вещества бежевого цвета.

20 Получение промежуточного соединения BG-3

В круглодонную колбу добавляли гидроксид палладия, Pd 20% на углероде, номинально 50% воды (19 мг, 0,028 ммоль) в перемешиваемый раствор промежуточного соединения **BG-2** (140 мг, 0,28 ммоль) и HCl (3М, водн., 0,09 мл, 0,28 ммоль) в EtOAc (3 мл) и MeOH (3 мл) при комнатной температуре в атмосфере

азота. Затем атмосферу азота заменяли водородом и реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 16 ч. Дополнительное количество гидроксида палладия, Pd 20% на углеороде, номинально 50% воды (39 мг, 0,055 ммоль), добавляли в реакционную смесь при комнатной температуре в атмосфере азота. Затем атмосферу азота заменяли водородом и реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 3 ч. Смесь фильтровали через слой Celite® и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток переносили в CH₃CN (4 мл) и по каплям в атмосфере азота добавляли йодтриметилсилан (0,12 мл, 0,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь разводили DCM и промывали насыщ. водным раствором Na₂S₂O₂. Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением промежуточного соединения **BG-3** (90 мг, 33%) в виде оранжевого твердого вещества. Неочищенный продукт использовали в таком виде на следующей стадии.

Синтез соединения **237**



Соответственно, соединение **237** получали так же, как соединение **227**, начиная с 2-этил-6-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоновой кислоты (CAS [1216036-36-0], 0,36 ммоль) и промежуточного соединения **BG-3** (0,24 ммоль), с выходом 20 мг (15%) пены бежевого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,78 (с, 1H), 8,30 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,50 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 7,33 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 7,25 (д, J = 1,6 Гц, 3H), 4,46 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 3,96 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,83 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,48 (р, J = 8,2 Гц, 1H), 2,95 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,38–2,26 (м, 5H), 2,25–2,15 (м, 2H), 1,90 (дд, J = 18,5, 9,6 Гц, 1H), 1,81 (дт, J = 19,4, 7,4 Гц, 1H), 1,25 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

Получение промежуточного соединения VI-2

Соответственно, промежуточное соединение **VI-2** получали таким же образом, как и промежуточное соединение **VB-2**, начиная с промежуточного соединения **VI-1**

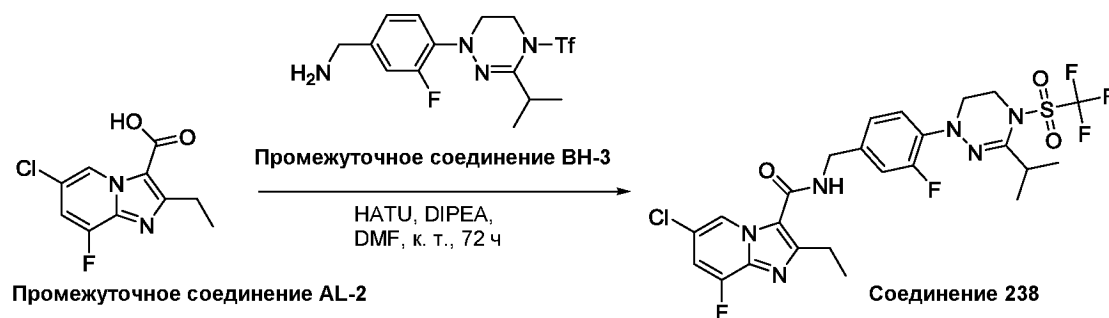
5 (2,74 ммоль), с выходом 869 мг (55%) в виде бледно-розового твердого вещества.

Получение промежуточного соединения VI-3

Соответственно, промежуточное соединение **VI-3** получали таким же образом, как и промежуточное соединение **VB-3**, начиная с промежуточного соединения **VI-2**

10 (1,67 ммоль), с выходом 702 мг (90%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

Синтез соединения 238



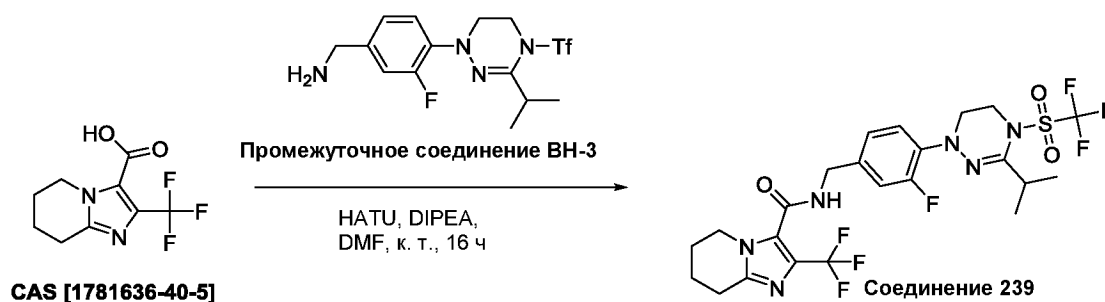
Соответственно, соединение **238** получали таким же способом, как соединение **227**,

15 начиная с промежуточного соединения **AL-2** (0,36 ммоль) и промежуточного соединения **VH-3** (0,27 ммоль), с выходом 68 мг (40%) твердого вещества бежевого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,92 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,60 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,62 (дд, J = 10,6, 1,7 Гц, 1H), 7,33 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 7,27–7,21 (м, 1H), 7,21–7,17 (м, 1H), 4,49 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 3,95–3,85 (м, 2H), 3,84–3,74 (м, 2H), 3,08–2,95 (м, 3H), 1,28 (т, J = 7,5 Гц, 3H), 1,17 (д, J = 6,7 Гц, 6H).

20

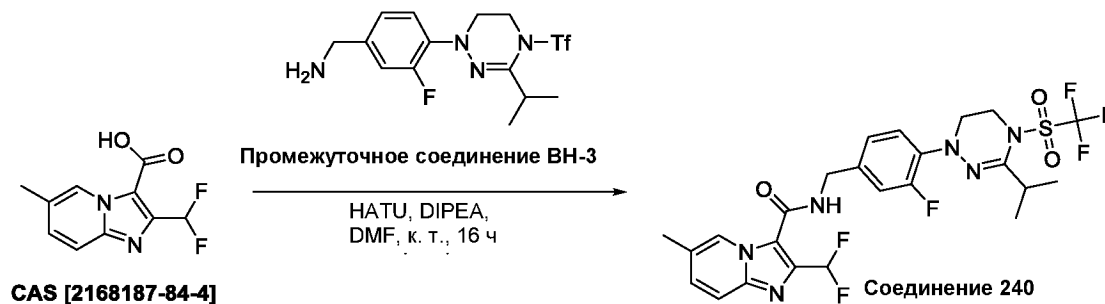
Синтез соединения 239



Соответственно, соединение **239** получали так же, как соединение **227**, начиная с 2-(трифторметил)-5H,6H,7H,8H-имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (CAS [1781636-40-5], 0,5 ммоль) и промежуточного соединения **BH-3** (0,36 ммоль), с выходом 84 мг (39%) твердого вещества бежевого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,10 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,32 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 7,13 (дд, J = 13,0, 11,1 Гц, 2H), 4,40 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 3,94–3,86 (м, 4H), 3,81 (д, J = 4,0 Гц, 2H), 2,98 (дт, J = 13,3, 6,7 Гц, 1H), 2,78 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 1,91 (д, J = 4,1 Гц, 2H), 1,84 (д, J = 4,9 Гц, 2H), 1,18 (с, 3H), 1,17 (с, 3H).

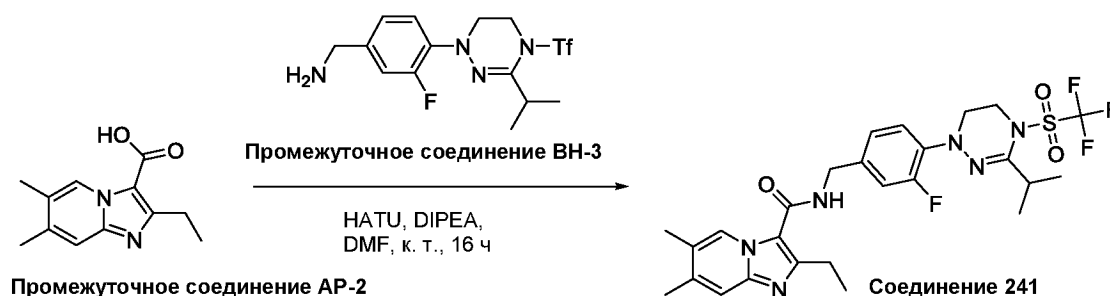
Синтез соединения 240



Соответственно, соединение **240** получали так же, как соединение **227**, начиная с 2-(дифторметил)-6-метиylimидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (CAS [2168187-84-4], 0,5 ммоль) и промежуточного соединения **BH-3** (0,36 ммоль), с выходом 95 мг (44%) твердого вещества бежевого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,93 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,67 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,46–7,30 (м, 3H), 7,29–7,21 (м, 1H), 7,22–7,17 (м, 1H), 4,50 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 3,93–3,86 (м, 2H), 3,81 (т, J = 4,4 Гц, 2H), 2,98 (гепт, J = 6,7 Гц, 1H), 2,34 (с, 3H), 1,18 (д, J = 6,7 Гц, 6H).

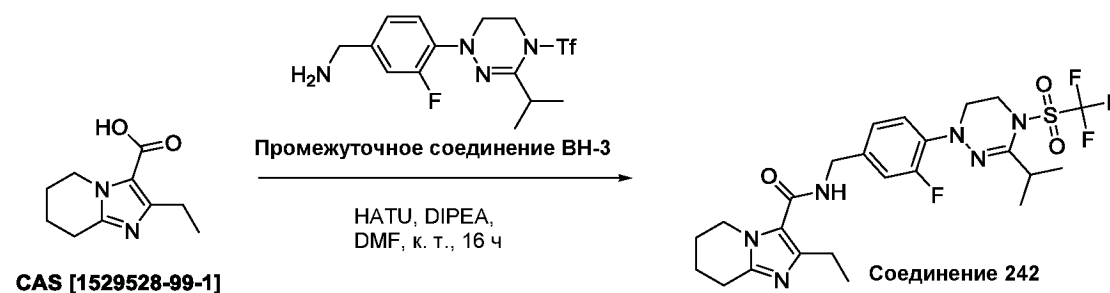
Синтез соединения 241



Соответственно, соединение **241** получали так же, как соединение **227**, начиная с промежуточного соединения **AP-2** (0,41 ммоль) и промежуточного соединения **BH-3** (0,3 ммоль), с выходом 73 мг (42%) белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,78 (с, 1H), 8,24 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,32 (т, J = 8,5 Гц, 1H), 7,25–7,15 (м, 2H), 4,47 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 3,93–3,85 (м, 2H), 3,83–3,76 (м, 2H), 3,02–2,91 (м, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 1,25 (т, J = 7,5 Гц, 3H), 1,17 (д, J = 6,7 Гц, 6H).

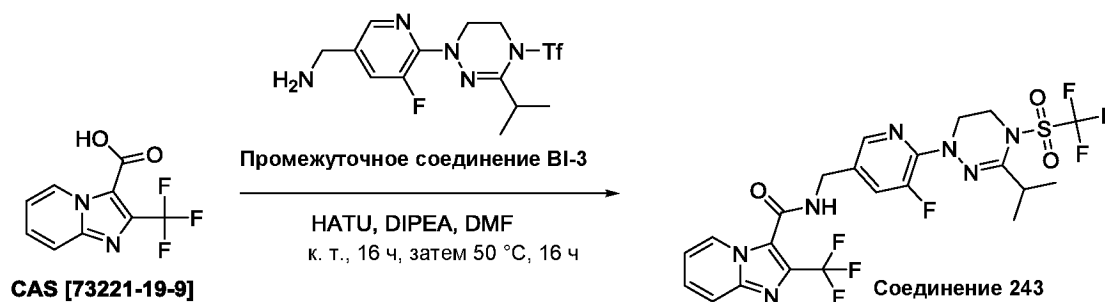
Синтез соединения 242



Соответственно, соединение **242** получали так же, как соединение **227**, начиная с 2-этил-5H,6H,7H,8H-имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (CAS [1529528-99-1], 0,41 ммоль) и промежуточного соединения **BH-3** (0,3 ммоль), с выходом 33 мг (19%) твердого вещества бежевого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,67 (с, 1H), 7,32 (т, J = 8,3 Гц, 1H), 7,15 (т, J = 12,6 Гц, 2H), 4,40 (д, J = 4,9 Гц, 2H), 4,06 (с, 2H), 3,89 (с, 2H), 3,79 (с, 2H), 3,03–2,94 (м, 1H), 2,86 (с, 2H), 2,71 (д, J = 7,2 Гц, 2H), 1,87 (д, J = 25,4 Гц, 4H), 1,17 (д, J = 6,0 Гц, 9H).

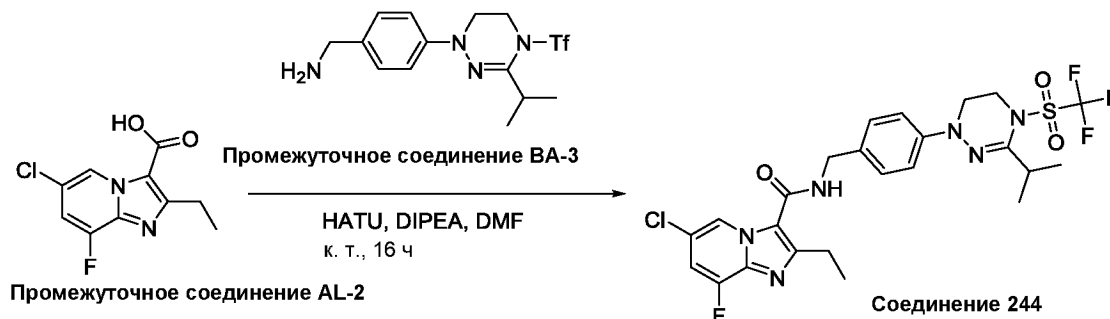
Синтез соединения 243



Соответственно, соединение **243** получали так же, как соединение **227**, начиная с 2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (CAS [73221-19-9], 0,51 ммоль) и промежуточного соединения **BI-3** (0,39 ммоль), с выходом 24 мг (10%) пены бежевого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,29 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,77 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 7,51–7,46 (м, 1H), 7,44 (дд, J = 12,4, 1,4 Гц, 1H), 7,10 (т, J = 6,9 Гц, 1H), 6,65 (с, 1H), 4,63 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 4,17–4,09 (м, 2H), 3,93–3,86 (м, 2H), 3,19–3,02 (м, 1H), 1,22 (д, J = 6,7 Гц, 6H).

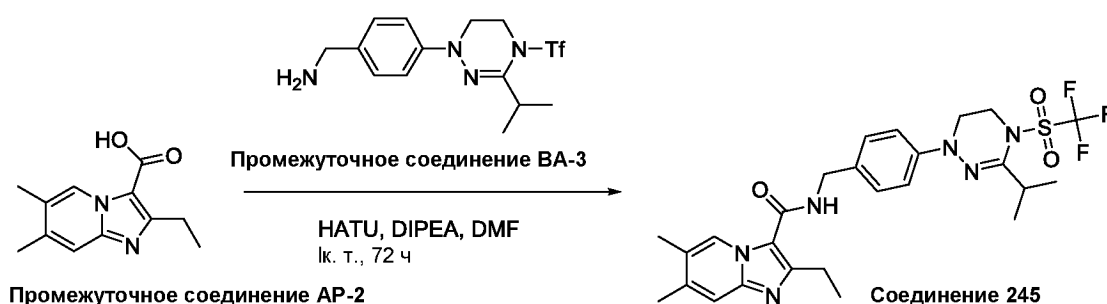
Синтез соединения 244



Соответственно, соединение **244** получали так же, как соединение **227**, начиная с промежуточного соединения **AL-2** (0,51 ммоль) и промежуточного соединения **BA-3** (0,4 ммоль), с выходом 82 мг (35%) твердого вещества бежевого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,92–8,88 (м, 1H), 8,58 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,61 (дд, J = 10,6, 1,7 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 7,18 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 4,46 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 3,92 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,84 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,04–2,93 (м, 3H), 1,26 (т, J = 7,5 Гц, 3H), 1,20 (д, J = 6,7 Гц, 6H).

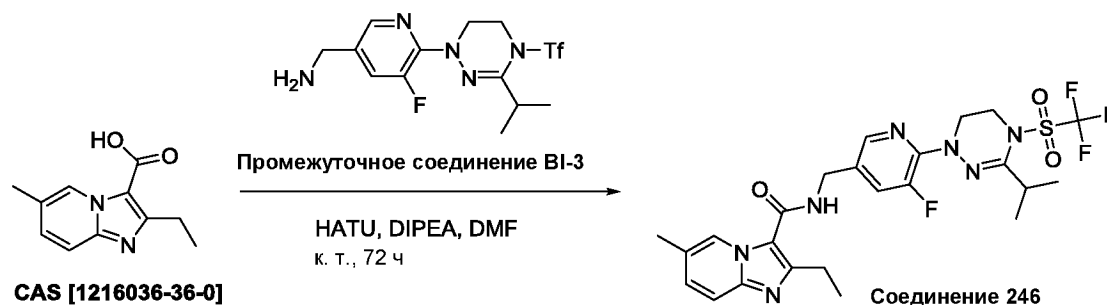
Синтез соединения 245



Соответственно, соединение **245** получали так же, как соединение **227**, начиная с промежуточного соединения **AP-2** (0,61 ммоль) и промежуточного соединения **BA-3** (0,47 ммоль), с выходом 87 мг (32%) белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,77 (с, 1H), 8,19 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,31 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 7,17 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 4,44 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 3,92 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,83 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 3,01–2,88 (м, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 1,26–1,17 (м, 9H).

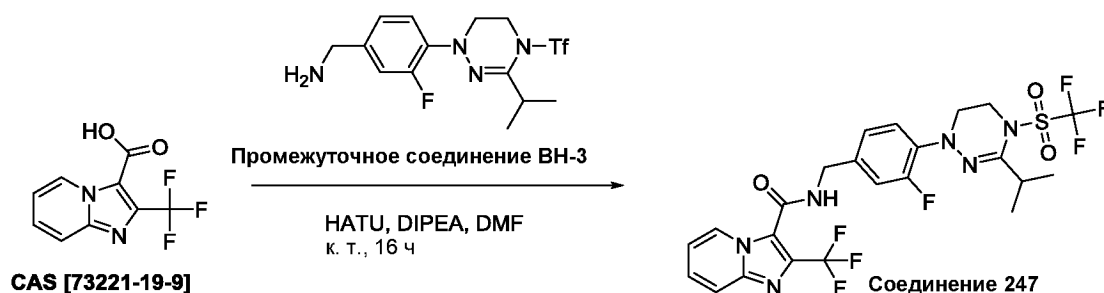
Синтез соединения 246



Соответственно, соединение **246** получали так же, как соединение **227**, начиная с 2-этил-6-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (CAS: [1216036-36-0], 0,51 ммоль) и промежуточное соединение **BI-3** (0,39 ммоль), с выходом 90 мг (40%) твердого вещества бежевого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,15 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,50 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 7,43 (дд, J = 12,5, 1,6 Гц, 1H), 7,19 (дд, J = 9,1, 1,3 Гц, 1H), 6,32 (с, 1H), 4,61 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,15–4,03 (м, 2H), 3,93–3,77 (м, 2H), 3,14–3,02 (м, 1H), 2,97 (к, J = 7,6 Гц, 2H), 2,35 (с, 3H), 1,39 (т, J = 7,6 Гц, 3H), 1,19 (д, J = 6,7 Гц, 6H).

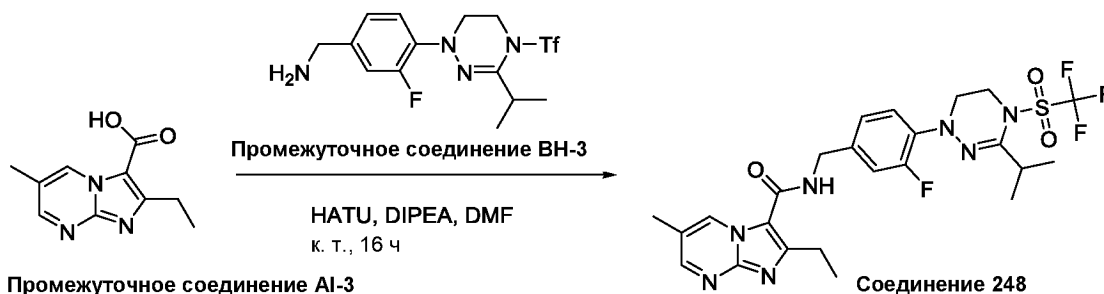
Синтез соединения 247



Соответственно, соединение **247** получали так же, как соединение **227**, начиная с 2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (CAS: [73221-19-9], 1,5 ммоль) и промежуточное соединение **ВН-3** (1,07 ммоль) с получением 308 мг (48%) в виде бежевого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,26 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 8,57 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 7,79 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 7,59–7,52 (м, 1H), 7,35 (т, J = 8,5 Гц, 1H), 7,27–7,15 (м, 3H), 4,52 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 3,95–3,88 (м, 2H), 3,86–3,78 (м, 2H), 3,05–2,90 (м, 1H), 1,18 (д, J = 6,7 Гц, 6H).

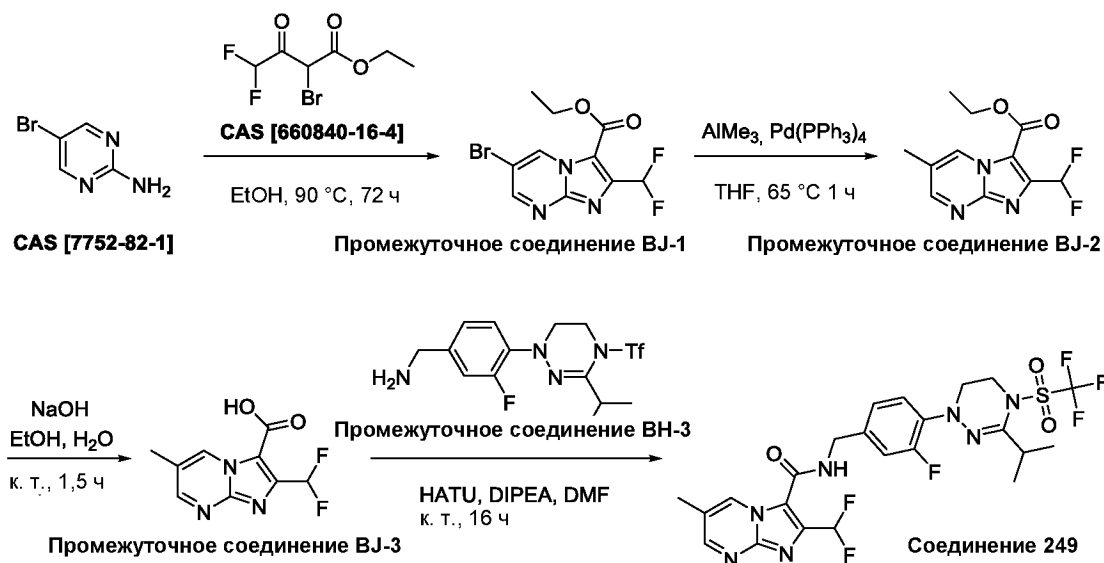
Синтез соединения 248



Соответственно, соединение **248** получали так же, как соединение **227**, начиная с промежуточного соединения **AI-3** (1,39 ммоль) и промежуточного соединения **ВН-3** (1,07 ммоль), с выходом 287 мг (47%) белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,17–9,12 (м, 1H), 8,51 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,44 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,33 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 7,26–7,21 (м, 1H), 7,20–7,17 (м, 1H), 4,48 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 3,94–3,86 (м, 2H), 3,79 (т, J = 4,5 Гц, 2H), 3,08–2,91 (м, 3H), 2,34 (с, 3H), 1,28 (т, J = 7,5 Гц, 3H), 1,17 (д, J = 6,7 Гц, 6H).

Синтез соединения 249



Получение промежуточного соединения BJ-1

2-амино-5-бромпиридин (CAS [7752-82-1], 677 мг, 3,89 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору этил-2-бром-4,4-дифтор-3-оксобутаноата (CAS [660440-16-4], 1,43 г, 5,84 ммоль) в EtOH (25 мл) в стеклянном сосуде для реакций под давлением. Смесь перемешивали при 90 °C в течение 72 часов. Смесь выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт разводили EtOAc и нейтрализовали NaHCO₃ (насыщенный, водный). Органический слой сушили MgSO₄ и концентрировали в вакууме.

Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, 25 г; EtOAc в гептане от 0/100 до 40/70). Нужные фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного продукта **BJ-1** (247 мг, 20%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

Получение промежуточного соединения BJ-2

По каплям добавляли триметилалюминий (2М в гексанах, 1,15 мл, 2,29 ммоль) к раствору промежуточного соединения **BJ-1** (247 мг, 0,76 ммоль) и Pd (PPh₃)₃ (CAS [14221-01-3], 44 мг, 0,038 ммоль) в сухом THF (6 мл) в круглодонной двухгорлой колбе с холодильником в атмосфере азота при комнатной температуре. Затем смесь перемешивали при 65 °C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до 0 °C и разводили DCM. Затем по каплям добавляли 5 мл воды и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем MgSO₄ добавляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь фильтровали через слой Celite®, промывали этилацетатом и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали

посредством колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, 12 г; EtOAc в гептане от 0/100 до 35/65). Нужные фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения **VJ-2** (142 мг, 72%) в виде желтого твердого вещества.

5

Получение промежуточного соединения VJ-3

NaOH (52 мг, 1,29 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения **VJ-2** (122 мг, 0,43 ммоль) в EtOH (3,36 мл) и H₂O (0,86 мл) в круглодонной колбе при к. т. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Добавляли 1 М водный раствор HCl до pH 7. Смесь концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения **VJ-3** (105 мг, колич.) в виде оранжевого твердого вещества.

10

Получение соединения 249

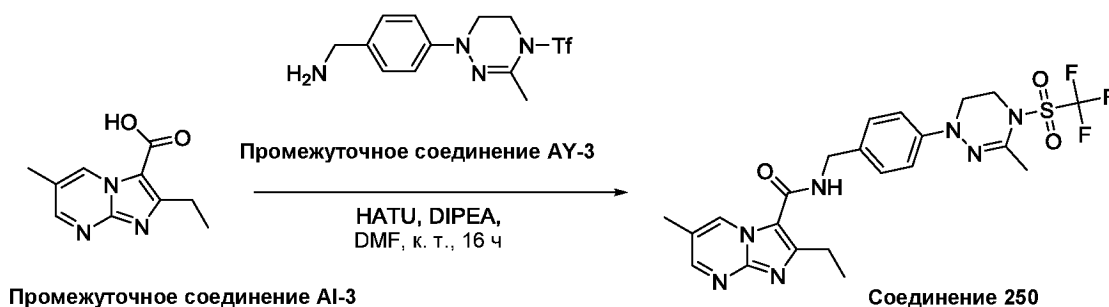
Соответственно, соединение **249** получали так же, как соединение **227**, начиная с промежуточного соединения **VJ-3** (0,5 ммоль) и промежуточного соединения **VH-3** (0,5 ммоль), с выходом 72 мг (24%) белого твердого вещества.

15

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,00 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 8,69 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,52–7,16 (м, 4H), 4,51 (д, J = 4,3 Гц, 2H), 3,93–3,76 (м, 4H), 2,98 (дт, J = 13,3, 6,7 Гц, 1H), 2,38 (с, 3H), 1,17 (д, J = 6,7 Гц, 6H).

20

Синтез соединения 250



Соотв. к. т., 16 ч, соединение **250** получали так же, как соединение **227**, начиная с

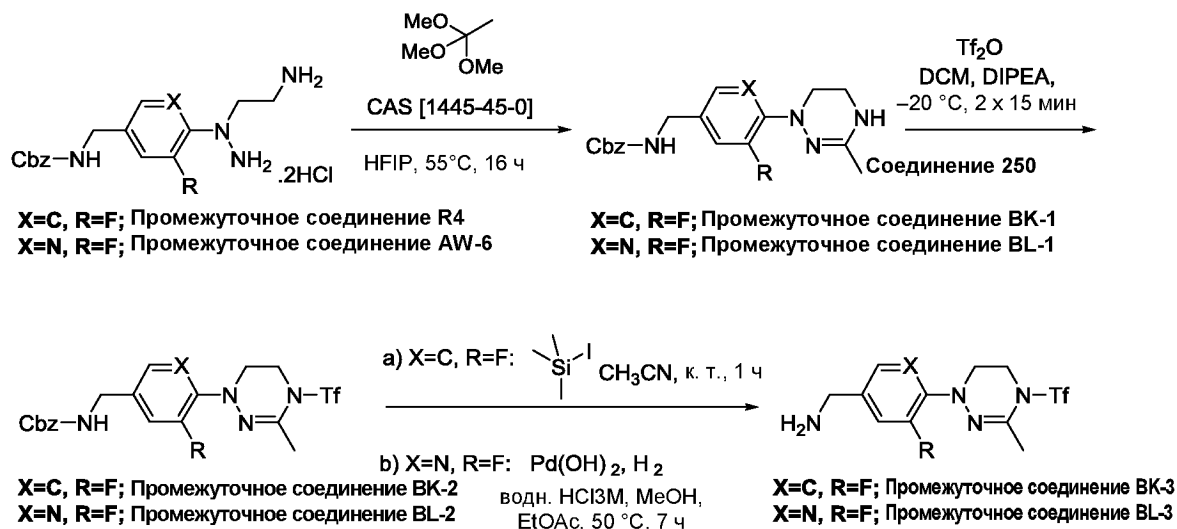
25

промежуточного соединения **AI-3** (0,68 ммоль) и промежуточного соединения **AY-3** (0,78 ммоль), с выходом 72 мг (20%) белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 9,12 (уш с, 1 H) 8,51 (д, J=1,83 Гц, 1 H) 8,44 (уш т, J=5,65 Гц, 1 H) 7,30 (уш д, J=8,39 Гц, 2 H) 7,16 (уш д, J=8,54 Гц, 2 H) 4,46 (уш д,

$J=5,65$ Гц, 2 H) 4,01 (уш т, $J=1,00$ Гц, 2 H) 3,82 (уш т, $J=4,65$ Гц, 2 H) 2,98 (к, $J=7,48$ Гц, 2 H) 2,34 (с, 3 H) 2,26 (с, 3 H) 1,26 (уш т, $J=7,48$ Гц, 3 H).

Синтез промежуточных соединений ВК-3 и ВЛ-3



Получение промежуточного соединения ВК-1

Соответственно, промежуточное соединение **ВК-1** получали так же, как и промежуточное соединение **ВВ-1**, начиная с промежуточного соединения **R4** (6,53 ммоль) и триметилортоацетата (CAS [1445-45-0], 13,07 ммоль), с выходом 1,72 г (71%) коричневого твердого вещества.

Получение промежуточного соединения ВК-2

Соответственно, промежуточное соединение **ВК-2** получали таким же образом, как и промежуточное соединение **ВВ-2**, начиная с промежуточного соединения **ВК-1** (1,4 ммоль), с получением 291 мг (42%) в виде бесцветного масла.

Получение промежуточного соединения ВК-3

Добавляли по каплям йодтриметилсилан (0,15 мл, 1,03 ммоль) в перемешиваемый раствор промежуточного соединения **ВК-2** (201 мг, 0,41 ммоль) в CH_3CN (4 мл) в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение 1 часа. Смесь разводили водой и экстрагировали DCM. Затем водн. насыщ. раствор Na_2O_3 добавляли к водному слою до $\text{pH} = 8$ и затем экстрагировали дихлорметаном (х5). Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением промежуточного соединения **ВК-3** (150 мг, губ.) в виде бесцветного масла.

Получение промежуточного соединения BL-1

Соответственно, промежуточное соединение **BL-1** получали таким же образом, как и промежуточное соединение **BB-1**, начиная с промежуточного соединения **AW-6** (5,18 ммоль) и триметилортоацетата (CAS [1445-45-0], 20,72 ммоль), с получением 970 мг (52%) в виде желтого масла.

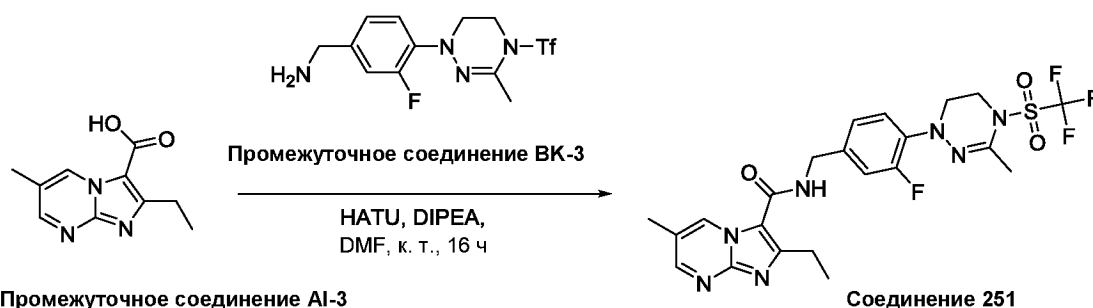
Получение промежуточного соединения BL-2

Соответственно, промежуточное соединение **BL-2** получали таким же образом, как и промежуточное соединение **BB-2**, начиная с промежуточного соединения **BL-1** (2,46 ммоль), с выходом 737 мг (60%) оранжевого твердого вещества.

Получение промежуточного соединения BL-3

Соответственно, промежуточное соединение **BL-3** получали таким же образом, как и промежуточное соединение **BB-3**, начиная с промежуточного соединения **BL-2** (1,88 ммоль), с получением 602 мг (89%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

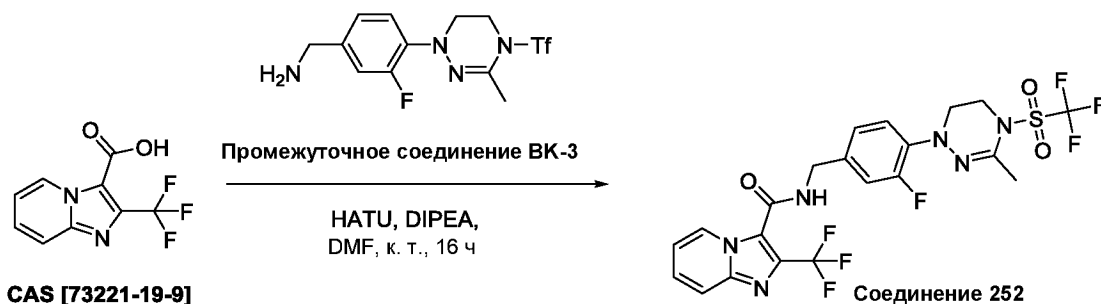
Синтез соединения 251



Соответственно, соединение **251** получали так же, как соединение **227**, начиная с промежуточного соединения **AI-3** (0,43 ммоль) и промежуточного соединения **BK-3** (0,43 ммоль), с выходом 81 мг (35%) белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,06 (с, 1H), 8,43 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,37 (т, J = 6,1 Гц, 1H), 7,25 (т, J = 8,5 Гц, 1H), 7,11 (дд, J = 17,7, 11,1 Гц, 2H), 4,40 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,92 (д, J = 4,8 Гц, 2H), 3,64 (д, J = 4,2 Гц, 2H), 2,92 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,25 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,19 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

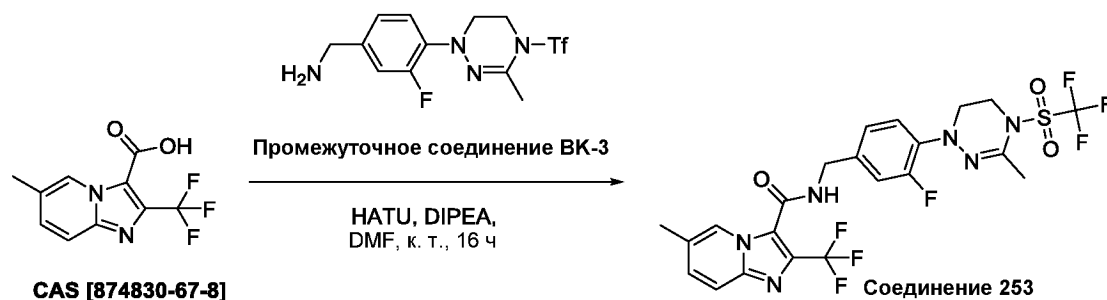
Синтез соединения 252



Соответственно, соединение **252** получали так же, как соединение **227**, начиная с 2-(трифторметил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоновой кислоты (CAS [73221-19-9], 0,19 ммоль) и промежуточного соединения **ВК-3** (0,19 ммоль), с выходом 33 мг (30%) белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,27 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 8,56 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 7,80 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,60–7,52 (м, 1H), 7,35 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 7,24–7,15 (м, 3H), 4,52 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 4,01 (д, J = 4,8 Гц, 2H), 3,74 (с, 2H), 2,25 (с, 3H).

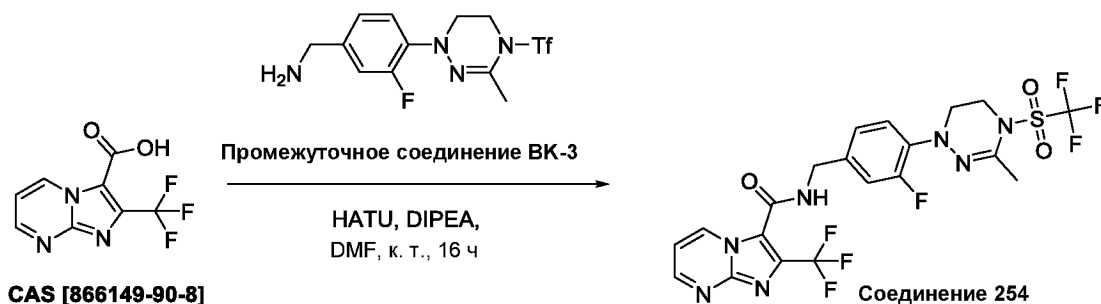
Синтез соединения 253



Соответственно, соединение **253** получали так же, как и соединение **227**, начиная с 6-метил-2-(трифторметил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоновой кислоты (CAS [874830-67-8], 0,58 ммоль) и промежуточного соединения **ВК-3** (0,4 ммоль), с выходом 19 мг (8%) белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,24 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,70 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 7,42 (дд, J = 9,3, 0,8 Гц, 1H), 7,35 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 7,20 (дд, J = 16,1, 11,0 Гц, 2H), 4,52 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 4,10–3,92 (м, 2H), 3,81–3,66 (м, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,25 (с, 3H).

Синтез соединения 254

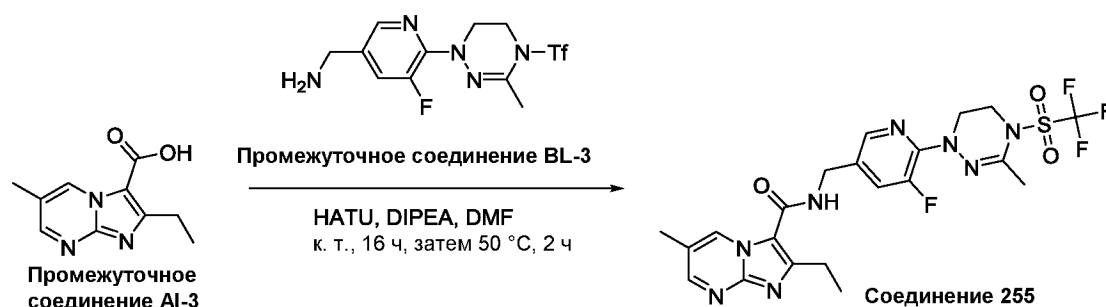


Соответственно, соединение **254** получали так же, как соединение **227**, начиная с 2-(трифторметил)имидазо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоновой кислоты (CAS [866149-90-8], 0,85 ммоль) и промежуточного соединения **БК-3** (0,58 ммоль), с выходом 77 мг (23%)

белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,27 (с, 1H), 9,03 (дд, J = 7,0, 1,9 Гц, 1H), 8,84 (дд, J = 4,1, 1,9 Гц, 1H), 7,39–7,31 (м, 2H), 7,27–7,13 (м, 2H), 4,52 (д, J = 4,0 Гц, 2H), 4,15–3,96 (м, 2H), 3,79–3,70 (м, 2H), 2,25 (с, 3H).

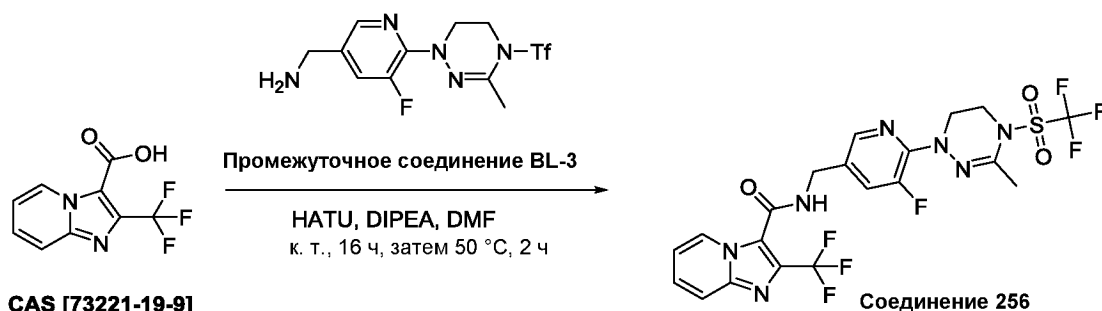
Синтез соединения **255**



Соответственно, соединение **255** получали так же, как соединение **227**, начиная с промежуточного соединения **AI-3** (0,64 ммоль) и промежуточного соединения **BL-3** (0,46 ммоль), с выходом 65 мг (26%) белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,15 (дд, J = 2,4, 1,1 Гц, 1H), 8,51 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,43 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,66 (дд, J = 13,0, 1,8 Гц, 1H), 4,49 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 4,12–4,05 (м, 2H), 3,94 (дд, J = 6,0, 3,9 Гц, 2H), 2,99 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 1,27 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

Синтез соединения 256



CAS [73221-19-9]

Соответственно, соединение **256** получали так же, как соединение **227**, начиная с 2-

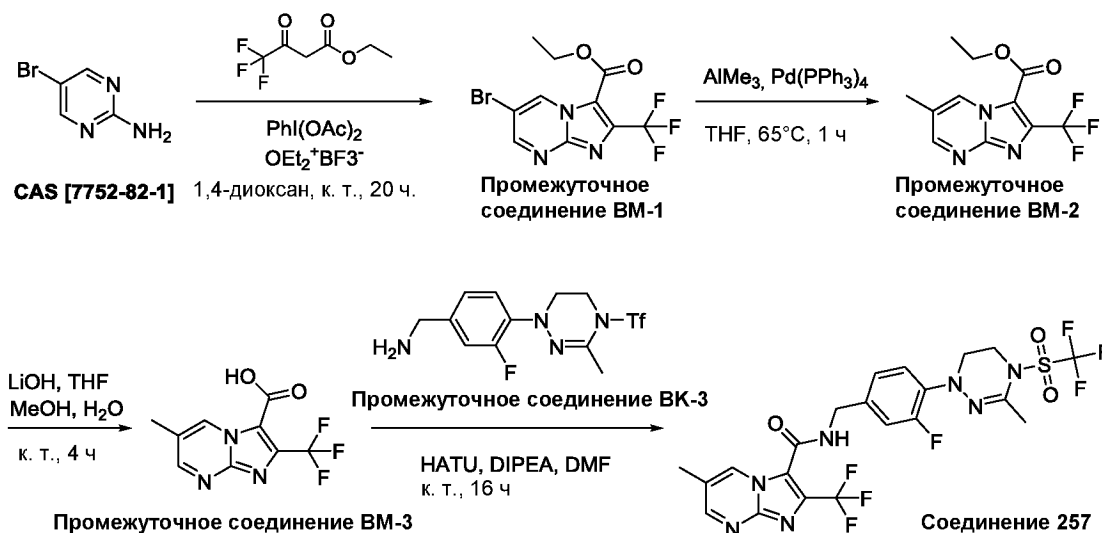
(трифторметил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоновой кислоты (CAS [73221-19-9],

5 0,58 ммоль) и промежуточного соединения **BL-3** (0,42 ммоль), с выходом 46 мг (20%) белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,26 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 8,58 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,79 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 7,64 (дд, J = 13,0, 1,7 Гц, 1H), 7,56 (ддд, J = 9,1, 6,8, 1,2 Гц, 1H), 7,20 (тд, J = 6,9, 1,1 Гц, 1H), 4,53 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 4,13–4,05 (м, 2H), 3,96 (дд, J =

10 6,1, 3,9 Гц, 2H), 2,23 (с, 3H).

Синтез соединения 257



Получение промежуточного соединения BM-1

15 В круглодонной колбе диэтиловый эфират трифторида бора (71 мкл, 0,57 ммоль) по каплям добавляли к перемешиваемому раствору 2-амино-5-бромпиридина (CAS[7752-82-1], 2 г, 11,49 ммоль), этил 4,4,4-трифторацетата (2,09 мл, 11,49 ммоль) и (диацетоксито)бензола (3,7 г, 11,49 ммоль) в сухом 1–4 диоксане (54 мл) при к. т. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем

добавляли дополнительные количества этил 4,4,4-трифторацетата (1,05 мл, 5,75 ммоль), (диацетоксито)бензола (1,85 г, 5,75 ммоль) и диэтилового эфира трифторида бора (71 мкл, 0,57 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем добавляли дополнительные количества этил 4,4,4-трифторацетата (1,05 мл, 5,75 ммоль) (диацетоксито)бензола (1,85 г, 5,75 ммоль) и диэтилового эфира трифторида бора (71 мкл, 0,57 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разводили EtOAc и промывали NaHCO₃ (насыщ., водн.). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния 120 г; EtOAc в гептане от 0/100 до 20/80). Нужные фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного продукта **BM-1** (1,48 г, 38%) желтого порошка.

Получение промежуточного соединения BM-2

Соответственно, промежуточное соединение **BM-2** получали таким же образом, как и промежуточное соединение **VJ-2**, начиная с промежуточного соединения **BM-1** (4,38 ммоль), с выходом 889 мг (74%) твердого вещества бежевого цвета.

Получение промежуточного соединения BM-3

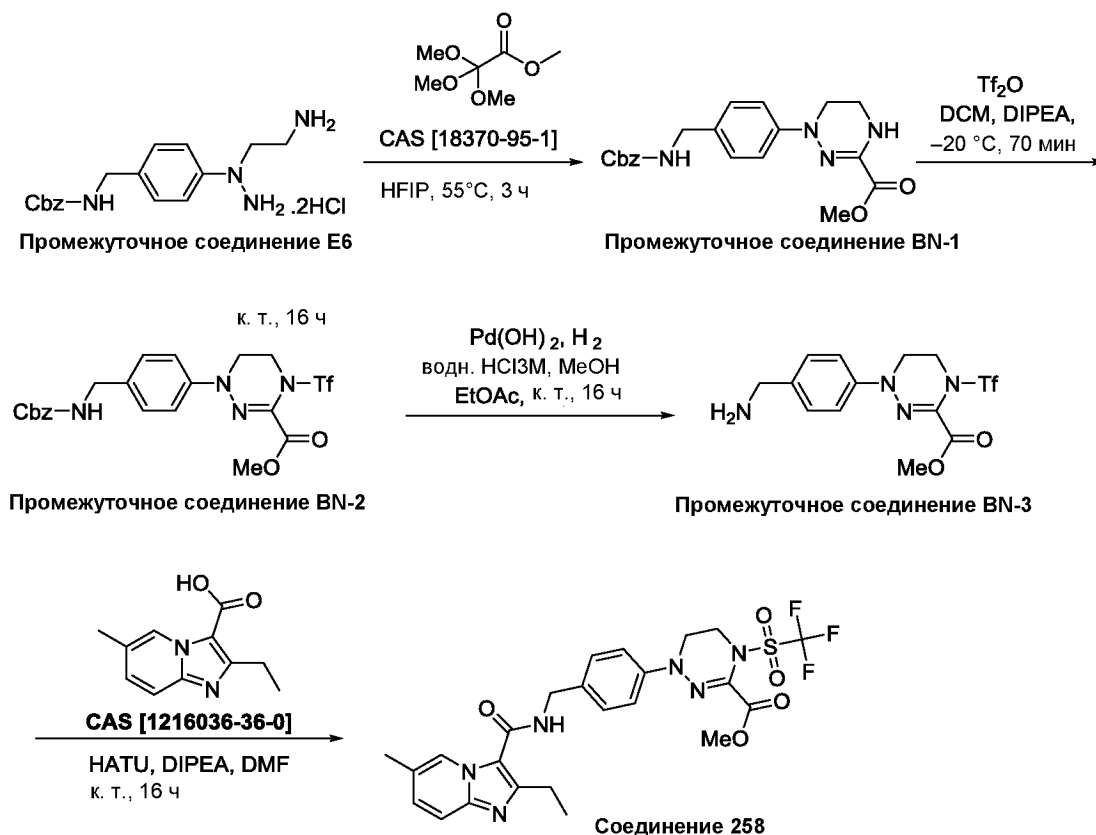
LiOH (42 мг, 0,99 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения **BM-2** (180 мг, 0,66 ммоль) в THF (1,8 мл), MeOH (1,8 мл) и H₂O (1,8 мл) в круглодонной колбе при к. т. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Добавляли 2 М водный раствор HCl до pH 7. Смесь концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения **BM-3** (189 мг, 91%) белого твердого вещества. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

Получение соединения 257

Соответственно, соединение **257** получали так же, как соединение **227**, начиная с промежуточного соединения **BM-3** (0,89 ммоль) и промежуточного соединения **BK-3** (0,4 ммоль), с выходом 33 мг (14%) белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,24 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,74 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,35 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 7,20 (дд, J = 17,9, 10,9 Гц, 2H), 4,52 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 4,02 (дд, J = 8,4, 4,7 Гц, 2H), 3,77–3,70 (м, 2H), 2,38 (с, 3H), 2,25 (с, 3H).

Синтез соединения 258



Получение промежуточного соединения BN-1

- 5 Соответственно, промежуточное соединение **BN-1** получали так же, как и промежуточный продукт **BB-1**, начиная с промежуточного соединения **E6** (4,68 ммоль) и метилового эфира 2,2,2-триметоксиуксусной кислоты (CAS [18370-95-1], 18,72 ммоль), с выходом 1,42 г (79%) желтого твердого вещества.

10 Получение промежуточного соединения BN-2

Соответственно, промежуточное соединение **BN-2** получали таким же образом, как и промежуточное соединение **BB-2**, начиная с промежуточного соединения **BN-1** (3,39 ммоль), с выходом 1,21 г (68%) желтого твердого вещества.

15 Получение промежуточного соединения BN-3

В круглодонной колбе гидроксид палладия, Pd 20% на угле, номинально 50% воды (165 мг, 0,24 ммоль), добавляли в перемешиваемый раствор промежуточного соединения **BN-2** (1,21 г, 2,35 ммоль) и HCl (3M, водн., 0,78 мл, 2,35 ммоль) в EtOAc

(20 мл) и MeOH (20 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Затем атмосферу азота заменяли водородом и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь фильтровали через слой Celite® и фильтрат концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения **BN-3** (987 мг, 96%) в виде желтого твердого вещества. Неочищенный продукт использовали в таком виде на следующей стадии.

Получение соединения 258

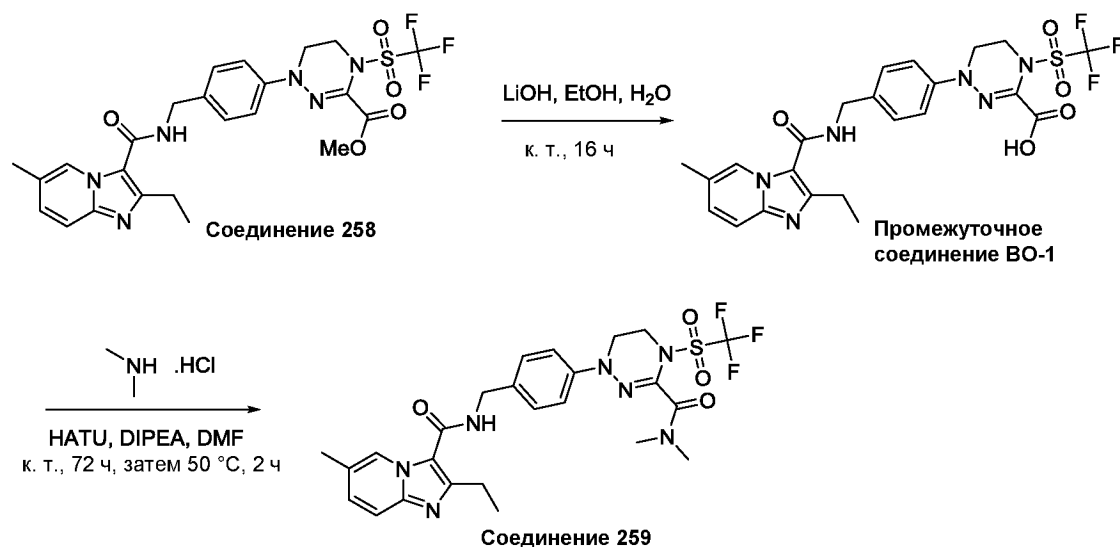
Соответственно, соединение **258** получали так же, как соединение **227**, начиная с 2-этил-6-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоновой кислоты (CAS [1216036-36-0], 1,6 ммоль) и промежуточный **BN-3** (1,06 ммоль), с получением соединения 258 (635 мг, чистота 95%, количественная) желтого масла.

Небольшое количество соединения 258 (50 мг) растворяли в DCM (10 мл).

Растворитель отгоняли под вакуумом. Неочищенный продукт очищали обращенной фазой (колонка Phenomenex Gemini C18 30x100 мм, 5 мкм; от 59% [25 mM NH₄HCO₃] - 41% [ACN: MeOH 1 : 1] до 17% [25 mM NH₄HCO₃] - 83% [ACN: MeOH 1 : 1]). Нужные фракции собирали и растворители частично концентрировали в вакууме. Смесь экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Добавляли диэтиловый эфир и пентан и сушили в вакууме с получением чистого соединения 258 (25 мг) желтоватого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,78 (с, 1H), 8,36 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,51 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 7,41 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 7,36 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 7,24 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 4,50 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,10–3,97 (м, 2H), 3,87 (с, 2H), 3,80 (с, 3H), 2,96 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,31 (с, 3H), 1,25 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

Синтез соединения 259



Получение промежуточного соединения BO-1

В круглодонной колбе моногидрат гидроксида лития (30 мг, 0,71 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору соединения **258** (135 мг, 0,24 ммоль) в EtOH (3 мл) и H₂O (1,5 мл) при к. т. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворители удаляли в вакууме с получением промежуточного соединения **BO-1** (135 мг, колич.) в виде желтого масла. Неочищенный продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Получение соединения 259

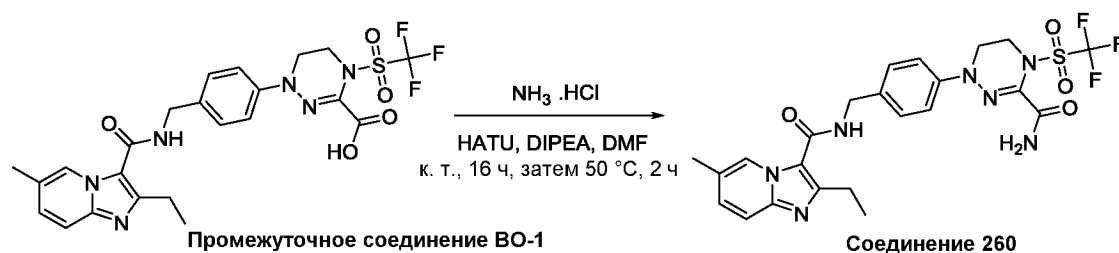
Диметиламина гидрохлорид (29 мг, 0,36 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения BO-1 (134 мг, 0,24 ммоль), HATU (91 мг, 0,24 ммоль) и DIPEA (167 мкл, 0,96 ммоль) в DMF (4 мл) в круглодонной колбе при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч. Дополнительные количества HATU (46 мг, 0,12 ммоль), DIPEA (83 мкл, 0,48 ммоль) и гидрохлорида диметиламина (20 мг, 0,24 ммоль) добавляли к раствору смеси и перемешивали при 50 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь разводили H₂O и соевым раствором и экстрагировали AcOEt (x3). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, 12 г; (DCM/MeOH (9:1) в DCM от 0/100 до 30/70). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали обращенной фазой (колонок Phenomenex Gemini C18 30x100 мм, 5 мкм; от 59% [25 mM NH₄HCO₃] - 41% [ACN: MeOH 1 : 1] до 17% [25 mM NH₄HCO₃] -

83% [ACN: MeOH 1 : 1]. Требуемые фракции собирали и экстрагировали DCM.

Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Добавляли диэтиловый эфир и пентан и сушили в вакууме с получением соединения 259 (76 мг, 54%) в виде бледно-желтой пены.

- 5 ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,78 (с, 1H), 8,32 (т, $J = 5,7$ Гц, 1H), 7,50 (д, $J = 9,1$ Гц, 1H), 7,35 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H), 7,24 (д, $J = 8,7$ Гц, 3H), 4,47 (д, $J = 5,9$ Гц, 2H), 3,96 (с, 4H), 3,09 (с, 3H), 3,00–2,89 (м, 5H), 2,30 (с, 3H), 1,25 (т, $J = 7,5$ Гц, 3H).

Синтез соединения 260

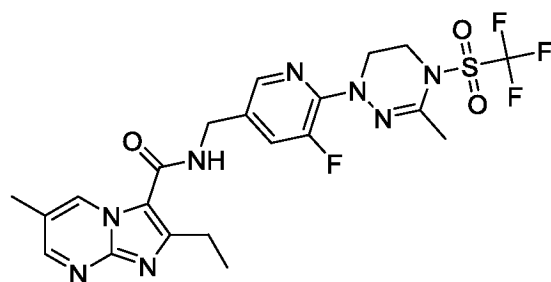


Соответственно, соединение 260 получали так же, как соединение 259, начиная с промежуточного соединения BO-1 (0,27 ммоль) и хлорида аммония, с выходом соединения 260 (28 мг, 19%) в виде твердого вещества бежевого цвета.

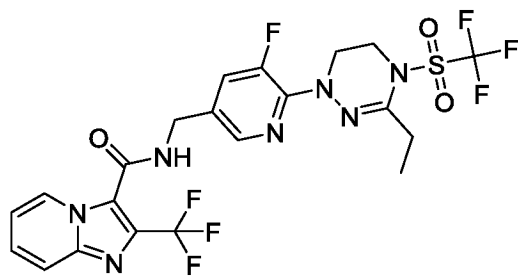
- 15 ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,78 (д, $J = 0,8$ Гц, 1H), 8,35 (т, $J = 6,0$ Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,51 (д, $J = 9,5$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,36 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,33 (с, 1H), 7,24 (дд, $J = 9,1, 1,7$ Гц, 1H), 4,49 (д, $J = 5,9$ Гц, 2H), 3,90 (д, $J = 52,6$ Гц, 4H), 2,95 (к, $J = 7,5$ Гц, 2H), 2,31 (с, 3H), 1,25 (т, $J = 7,5$ Гц, 3H).

- 20 Следующие соединения также были получены в соответствии со способами, описанными в настоящем документе:

Соединение 261



Соединение 262



5 Таблица характеризующих данных

Номер соединения	Температура плавления (°C) (MT)	ЖХМС				
		Время удерживания	УФ (%)	М точн.	[M+H] ⁺	Способ
227	159,8	3,826	99	552,2	553,3	D
228	136,3	3,742	98	549,2	550,2	D
229	131,2	3,229	99	584,2	549,2	D
230	181,5	4,166	99	568,1	569,1	D
231	131,3	4,564	99	604,1	605,1	D
232	153,1	3,104	96	567,2	568,1	D
233	101,3	4,205	98	580,1	581,1	D
234	133	3,812	96	555,2	556,2	D
235	141,3	3,608	99	556,2	557,1	D
236	173	4,051	99	581,1	582,1	D
237	134,6	3,453	99	562,2	563,2	D
238	141,4	4,721	99	606,1	607,1	D
239	131,2	4,226	99	598,2	599,1	D
240	62,7	4,447	99	590,2	591,1	D

Номер соединения	Температура плавления (°C) (МТ)	ЖХМС				
		Время удерживания	УФ (%)	М точн.	[M+H] ⁺	Способ
241	131,3	3,428	99	582,2	583,2	D
242	137,9	3,155	98	558,2	559,2	D
243	H/O (пена)	4,263	99	595,1	596,1	D
244	153,1	4,666	99	588,1	589,1	D
245	151,3	3,354	99	564,2	565,2	D
246	72,8	3,323	99	569,2	570,2	D
247	107,8	4,387	99	594,1	595,1	D
248	136,3	4,018	99	569,2	570,2	D
249	168,1	4,177	99	591,1	592,1	D
250	н. м.	3,07	100	523,2	524,3	E
251	126,3	3,556	99	541,2	542,2	D
252	121,2	3,999	98	566,1	567,1	D
253	124,6	4,410	99	580,1	581,2	D
254	184,4	3,720	99	567,1	568,1	D
255	154,7	3,266	99	542,1	543,1	D
256	153	3,761	99	567,1	568,1	D
257	133	3,860	99	581,1	582,2	D
258	149,7	2,772	99	566,2	567,2	D
259	136,4	2,535	99	579,2	580,2	D
260	173	2,328	99	551,2	552,2	D
261	154,7	3,266	99	542,5	543,1	D

Номер соединения	Температура плавления (°C) (MT)	ЖХМС				
		Время удерживания	УФ (%)	М точн.	[M+H] ⁺	Способ
262	173	4,051	99	581,5	582,1	D

1. Биологические анализы / фармакологические примеры

Определение МІС для тестирования соединений против *M. tuberculosis*

5 **ИССЛЕДОВАНИЕ 1**

Исследуемые и эталонные соединения растворяли в DMSO и вносили по 1 мкл раствора в каждую лунку 96-луночного планшета при 200-кратной конечной концентрации. Ряд 1 и ряд 12 оставляли без соединения, а в рядах 2–11 соединение разводили в 3 раза. Замороженные запасы штамма *Mycobacterium tuberculosis* (в данном случае H4.0; могут быть использованы и другие штаммы, например H37Rv), экспрессирующего зеленый флуоресцентный белок (GFP), были предварительно подготовлены и титрованы. Для приготовления инокулята 1 флакон замороженной бактериальной массы размораживали до комнатной температуры и разводили в бульоне 7H9 до 5 x 10⁶ колониеобразующих единиц на 1 мл. 200 мкл инокулята, что соответствует 1 x 10⁶ колониеобразующих единиц, переносили в каждую лунку всего планшета, кроме ряда 12. 200 мкл бульона 7H9 переносили в лунки ряда 12. Планшеты инкубировали при 37 °C в пластиковых пакетах для предотвращения испарения. Через 7 дней измеряли флуоресценцию на микропланшетном фотометре Gemini EM с длиной волны возбуждения 485 нм и длиной волны излучения 538 нм и вычисляли (или могли вычислять) значения IC₅₀ и/или pIC₅₀ (или подобные, например IC₅₀, IC₉₀, pIC₉₀ и т. д.).

TEST 2

Соответствующие растворы экспериментальных/исследуемых и эталонных соединений вносили в 96-луночные планшеты со средой 7H9. Образцы штамма H37Rv *Mycobacterium tuberculosis* брали из культур в логарифмической фазе роста. Сначала их разводили до получения оптической плотности 0,3 при длине волны 600 нм, а затем разводили 1/100, в результате чего получали инокулят, содержащий примерно 5 x 10⁶ колониеобразующих единиц на мл. По 100 мкл инокулята, что соответствует

5 x 10⁴ колониеобразующих единиц, переносили в каждую лунку всего планшета, кроме ряда 12. Планшеты инкубировали при 37 °С в пластиковых пакетах для предотвращения испарения. Через 7 дней во все лунки добавляли резазурин. Через два дня измеряли флуоресценцию на микропланшетном фотометре Gemini EM с длиной волны возбуждения 543 нм и длиной волны излучения 590 нм и вычисляли (или могли вычислять) значения MIC₅₀ и/или pIC₅₀ (или подобные, например IC₅₀, IC₉₀, pIC₉₀ и т. д.).

TEST 3: Исследование активности по времени гибели

Бактерицидная или бактериостатическая активность соединений может быть определена в кинетическом анализе активности по времени гибели методом разведения бульоном. В этом анализе исходный инокулят *M. tuberculosis* (штаммы H37Rv и H37Ra) составляет 10⁶ КОЕ/мл в бульоне Миддлбука 7Н9 (1х) (Middlebrook 7Н9). Исследуемые соединения испытывают отдельно или в комбинации с другим соединением (например, с соединением с другим способом действия, например с ингибитором цитохрома bd) в концентрации от 10–30 мкМ до 0,9–0,3 мкМ соответственно. Пробирки, в которые не добавляли антибактериальный агент, представляют собой контроль роста культуры. Пробирки, содержащие микроорганизм и исследуемые соединения, инкубируют при 37 °С. Через 0, 1, 4, 7, 14 и 21 день инкубации образцы отбирают для определения количества жизнеспособных микроорганизмов путем серийного разведения (10⁰–10⁻⁶) в среде Миддлбука 7Н9 и посева (100 $\square$ л) на агар Миддлбука 7Н11. Планшеты инкубировали при 37 °С в течение 21 дня и подсчитывали колонии. Кривые время-эрадикация можно получить путем построения графика зависимости log₁₀КОЕ/мл от времени. Бактерицидный эффект исследуемого соединения (как отдельно, так и в комбинации) принято определять как снижение на 2-log₁₀ (уменьшение КОЕ/мл) по сравнению с днем 0. Потенциальный эффект переноса лекарственных средств ограничивается использованием 0,4% древесного угля в планшетах с агаром, а также серийными разведениями и подсчетом колоний при максимальном разведении, используемом для посева.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Соединения по изобретению/примерам, например, при испытании в исследовании 1, описанном выше, как правило могут иметь pIC₅₀ от 3 до 10 (например, от 4,0 до 9,0, например, от 5,0 до 8,0).

2. Биологические результаты

Соединения из примеров испытывали в исследовании 1 (и/или в исследовании 2), описанном выше (в разделе «Фармакологические примеры»), и были получены следующие результаты:

Таблица биологических данных

Стандартные примеры

Номер соединения	pIC ₅₀		Номер соединения	pIC ₅₀		Номер соединения	pIC ₅₀
1	8,15		132	8,08		97	7,47
31	8,04		107	7,62		83	6,43
32	7,94		93	7,31		121	7,89
29	8		116	7,82		80	6,30
28	8,6		108	7,69		138	8,21
30	7,9		146	8,42		84	6,70
21	8,6		120	7,89		81	6,30
19	7,4		92	7,27		82	6,30
2	7,8		94	7,41		165	
56	3,8		141	8,31		166	6,61
20	7,5		110	7,73		167	7,06
3	7,5		96	7,44		168	7,41
57	6,3		156	8,86		169	8,00
13	8,4		164	9,61		170	6,50
58	6,6		91	7,19		171	7,60
14	8,2		99	7,49			
59	6,7		123	7,99		173	7,30

Номер соединения	pIC ₅₀		Номер соединения	pIC ₅₀		Номер соединения	pIC ₅₀
15	7,6		147	8,42		174	6,30
6	8,2		157	8,86		175	8,80
16	8,2		152	8,70		176	7,80
4	7,4		159	8,92		177	8,10
18	7,8		122	7,98		178	6,70
5	8,1		103	7,55		179	6,90
17	7,7		154	8,77		180	8,40
22	6,4		118	7,86		181	8,20
23	7,9		119	7,87		182	7,50
10	7,2		142	8,33		183	6,70
24	7,8		163	9,50		184	7,50
26	8,6		125	8,01		185	7,33
11	7,1		86	7,05		186	8,44
12	8,5		115	7,80		187	6,30
9	9,2		111	7,74		188	6,30
8	6,6		98	7,48		189	6,30
25	8		150	8,53		190	6,76
7	7,2		109	7,70		191	7,42
27	8,7		149	8,45		192	< 6,301
60	6,7		153	8,75		193	9,05
61	6,3		130	8,06		194	8,62
62	6,3		133	8,12		195	7,98
33	7,6		126	8,01		196	6,46

Номер соединения	pIC ₅₀		Номер соединения	pIC ₅₀		Номер соединения	pIC ₅₀
38	7,2		129	8,05		198	7,03
39	7,1		101	7,53		199	< 6,301
40	7,2		161	9,11		200	8,26
63	6,3		88	7,08		201	7,92
41	7,3		127	8,02		202	6,41
34	8		104	7,55		203	< 6,301
35	8,3		128	8,04		204	8,35
64	6,5		158	8,86		205	7,18
65	6,3		87	7,05		206	8,61
42	8,2		155	8,79		207	6,73
43	8		151	8,58		208	7,16
66	6,6		112	7,76		209	7,95
67	6,7		137	8,21		210	8,52
36	8,4		160	8,92		211	8,64
37	8,4		113	7,79		212	7,59
44	8,6		85	7,02		213	8,46
45	7,4		145	8,39		214	7,87
68	6,3		95	7,42		215	9,04
46	7		124	8,00		216	8,67
47	8,5		144	8,38		217	7,85
69	6,9		114	7,79		218	8,24
70	6,3		117	7,83		79	8,43
48	8,8		102	7,53			

Номер соединения	pIC ₅₀		Номер соединения	pIC ₅₀		Номер соединения	pIC ₅₀
49	7,63		148	8,42			
50	8,97		89	7,08			
51	7,34		162	9,41			
52	7,38		105	7,56			
71	6,78		143	8,35			
72	6,8		136	8,20			
53	7,09		135	8,14			
54	7,96		131	8,06			
55	7,59		134	8,12			
73	7,29		106	7,59			
74	8,17		100	7,50			
75	8,2		139	8,24			
76	7,87		140	8,26			
77	8,1		90	7,13			

Примеры

Номер соединения	pIC ₅₀
227	7,94
228	8,84
229	8,97
230	8,18
231	9,05
232	8,82
233	8,97
234	9,49

Номер соединения	pIC ₅₀
235	8,2
236	8,21
237	8,24
238	8,8
239	8,05
240	9,22
241	8,46
242	8,62
243	
244	8,34
245	7,86
246	8,58
247	8,86
248	9,65
249	8,73
250	8,8
251	9,36
252	8,92
253	8,73
254	7,27
255	8,21
256	7,73
257	8,22
258	8,21
259	7,97
260	7,49

3. Дополнительные данные по типичным соединениям, включая эталонные соединения и/или соединения согласно настоящему изобретению/примеры

Соединения согласно настоящему изобретению / примеры могут иметь преимущества,

5 связанные с активностью *in vitro*, кинетикой активности по времени гибели (т. е.

бактерицидным действием) *in vitro*, фармакокинетическими свойствами, пищевым эффектом, безопасностью/токсичностью (включая гепатотоксичность, коагуляцию, 5-ЛО-оксигеназу), метаболической стабильностью, негативностью при пробе Эймса II, MNT-негативностью, растворимостью в водной среде (и способностью объединяться с другими веществами) и/или сердечно-сосудистым действием, например, на животных (например, на анестезированную морскую свинку). Приведенные ниже данные, которые были сгенерированы/рассчитаны, могут быть получены с помощью стандартных способов/анализов, например, описанных в литературе или выполняемых поставщиком (например, анализ микросомальной стабильности — Cyprotex, анализ митохондриальной токсичности (Glu/Gal) — Cyprotex, а также литературные анализы ингибирования CYP-коктейля). В некоторых случаях измеряли GSH (реактивные метаболиты, глюкуронидация), чтобы определить, обнаруживается ли с помощью ЖХМС дигидродиол (ионы фрагментации), который соответствовал бы дигидроксилированию основного гетероцикла.

Следующие данные были получены по соединению 1:

cLogP = 4,3 / TPSA = 107,7

CVS (Na Ch, Ca Ch, hERGdof), IC₅₀ = >10, >10, >10

Коктейль Cyp-450, IC₅₀ = >20 (кроме CYP3A4, который не был окончательным)

CLint (мкл/мин/мг белка) = (H) 29,6 / (M) 21,5

Следующие данные были получены по соединению 13:

cLogP = 3,3 / TPSA = 120,7

CVS (Na Ch, Ca Ch, hERGdof), IC₅₀ = >10, >10, 7.4

Коктейль Cyp-450, IC₅₀ = >20 (кроме CYP3A4 и CYP2D6, которые не были убедительными)

CLint (мкл/мин/мг белка) = (H) 16,3 / (M) 13,3

Следующие данные были получены по соединению 20:

cLogP = 3,75 / TPSA = 107,7

CVS (Na Ch, Ca Ch, hERGdof), IC₅₀ = >10, >10, >10

Коктейль Cyp-450, IC₅₀ = >20 (кроме CYP3A4, IC₅₀ = 13,2 мкМ)

CLint (мкл/мин/мг белка) = (H) 56,6 / (M) 15,9

Следующие данные были получены по соединению 73:

Он был протестирован и не показал никакого уровня GSH.

cLog P= 3,2 / TPSA 140,8

CVS (Ca, Na, Herg), IC₅₀ = >10

5 Коктейль Сур-450, IC₅₀ = >20 (для всех)

CLint (мкл/мин/мг белка) = (H) 18 / (M) 93

Следующие данные были получены по соединению 9.

cLog P= 4,4 / TPSA 107,8

10 CVS (Ca, Na, Herg), IC₅₀ = >10

Коктейль Сур-450, IC₅₀ = >20 (для всех)

CLint (мкл/мин/мг белка) = (H) 19 / (M) 41

Следующие данные были получены по соединению 26.

15 cLog P= 3,1 / TPSA 129,9

CVS (Ca, Na, Herg), IC₅₀ = >10

Коктейль Сур-450, IC₅₀ = >20 (для всех)

CLint (мкл/мин/мг белка) = (H) 37 / (M) 35

20 Следующие данные были получены по соединению 16.

cLog P= 4,4 / TPSA 107,8

CVS (Ca, Na, Herg), IC₅₀ = >10

Коктейль Сур-450, IC₅₀ = >20 (для всех)

CLint (мкл/мин/мг белка) = (H) 24 / (M) 18

25

Следующие данные были получены по соединению 6.

Он был протестирован и не показал никакого уровня GSH.

cLog P= 4,3 / TPSA 117

CVS (Ca, Na, Herg), IC₅₀ = >10

30 Коктейль Сур-450, IC₅₀ = >20 (для всех)

CLint (мкл/мин/мг белка) = (H) 37,6 / (M) 49

Были получены следующие дополнительные данные/результаты

Соединение 1:

- Обнаружена низкая митотоксичность (< 3 в анализе Glu/Gal) — поэтому предупреждений о митотоксичности не было.
- Хорошая биодоступность (как показано на грызунах)

5 Соединение 6:

- Обнаружена низкая митотоксичность (< 3 в анализе Glu/Gal) — поэтому предупреждений о митотоксичности не было.
- Не было продемонстрировано нежелательных реактивных метаболитов (не было обнаружено количества GSH)

10

Соединение 152:

- Обнаружена низкая митотоксичность (< 3 в анализе Glu/Gal) — поэтому предупреждений о митотоксичности нет.
- Хорошая биодоступность (как показано на грызунах)

15

- Блокировано образование реактивных метаболитов

Соединение 161:

- Обнаружена низкая митотоксичность (< 3 в анализе Glu/Gal) — поэтому предупреждений о митотоксичности нет.
- Хорошая биодоступность (как показано на грызунах)
- Блокировано образование реактивных метаболитов

20

Конкретные данные по соединению 161:

TPSA = 120,6

25 HTEq Sol (мкг/мл) — pH 2: 33, pH 7: $< 0,02$, FaSSIF: 5, FeSSIF : 16

Коктейль Сур-450, IC₅₀ (мкМ) = > 20

Индукция Сур 3A4 (% контроля) – при 1 мкМ = 3,0

CLint Hep (мл/мин/10⁶ клеток) = (M) 0,012 / (R) 0,019 / (D) 0,0047 / (H) 0,0067

PPB (% несвязанного) (H) 1,5 / (M) 2,45

30 AMES II — отрицательно (1 балл)

Glu/Gal — отрицательно (соотношение < 3)

GSH/CN — нет реактивных метаболитов

Киназная панель — отрицательно

CTCM (мкМ) — очистка до 5 мкМ

CVS (Na Ch, Ca Ch, hERGdof), $IC_{50} = >10, >10, 15.85$

Пероральная биодоступность соединения 161 у крыс

Соединение 161 вводили перорально крысам (5 мг/кг, PEG4000 (раствор), 0,5 масс./об.

- 5 Methocel (суспензия) и были получены следующие результаты для раствора и суспензии.

	Раствор (соединение 161)	Суспензия (соединение 161)
C_{макс} (нг/мл)	1228 ± 406	787 ± 226
T_{max} (ч)	4,0	2,0 (1,0–2,0)
AUC_{0-inf} (нг·ч/мл)	10880±1715	5610±2747
t_½ (ч)	3.55±0.45	3.49±0.91
F (%)	106±17	55±27

Выводы

- 10 Таким образом, соединения, описанные в настоящем документе, включая эталонные соединения и/или соединения согласно настоящему изобретению/примеры (например, как проиллюстрировано соединением 161), могут иметь преимущество, заключающееся в том, что:

- кардиотоксичности *in vitro* не наблюдается (например, ни по результатам проверки сердечно-сосудистой системы, ни по результатам анализа Glu/Gal);
 - 15 - не наблюдается образования реакционноспособных метаболитов (например, gSH); и/или
 - наблюдается относительно большая несвязанная фракция,
- например, по сравнению с другими соединениями, например соединениями
- 20 предшествующего уровня техники.

- Некоторые соединения по изобретению/примеры могут также иметь дополнительное преимущество, заключающееся в том, что они не образуют продуктов разложения (например, которые нежелательны или могут вызывать нежелательные побочные
- 25 эффекты).

Соединения (например, представленные соединением 161) могут иметь преимущество, заключающееся в том, что показана более быстрая абсорбция при пероральном введении и улучшенная биодоступность (что может быть показано на основе данных о биодоступности при пероральном введении).

5

Исследование химической стабильности

Преимуществом соединений, описанных в настоящем документе, может быть то, что они химически более стабильны, чем другие соединения (например, чем другие известные соединения), например, как показано в описанном ниже анализе химической стабильности.

10

Предварительный протокол

- Добавьте 3 мкл исходного раствора 10 мМ DMSO к 1 мл следующих растворителей в пробирку объемом 1,5 мл для ВЭЖХ.

15

DMSO (эталонный раствор)

H₂O/ацетонитрил 1/1 (раствор для анализа)

0,1 N HCl/ацетонитрил 1/1 (раствор для анализа)

- Хорошо перемешайте, оставьте на 72 ч.

- Проанализируйте образец с помощью ЖХМС

20

- Сравните хроматограммы двух анализируемых растворов с эталонным раствором и сообщите о появлении дополнительных пиков в качестве пиков деградации

Например, наблюдали следующие результаты химической стабильности (% по ЖХМС):

25

Соединение 257: DMSO (0 ч, к. т.) = 99%; ACN/H₂O (48 ч, к. т.) = 99%; ACN/0,1N HCl (pH 1,6; 48 ч, к. т.) = 99%

Соединение 252: DMSO (0 ч, к. т.) = 99%; ACN/H₂O (48 ч, к. т.) = 99%; ACN/0,1N HCl (pH 1,6; 48 ч, к. т.) = 99%

Соединение 255: DMSO (0 ч, к. т.) = 100%; ACN/H₂O (48 ч, к. т.) = 100%; ACN/0,1N HCl (pH 1,6; 48 ч, к. т.) = 98%

30

Соединение 251: DMSO (0 ч, к. т.) = 100%; ACN/H₂O (48 ч, к. т.) = 100%; ACN/0,1N HCl (pH 1,6; 48 ч, к. т.) = 100%

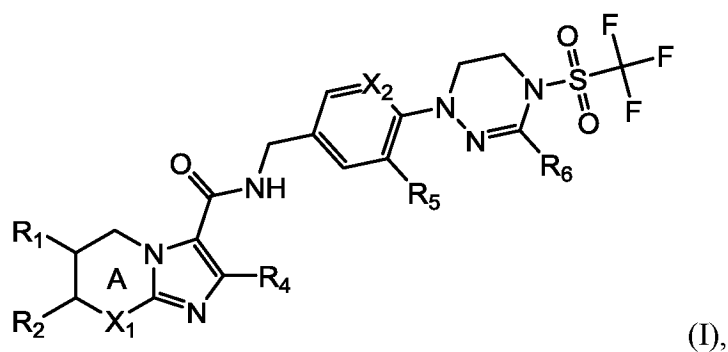
	Соединение 253:	DMSO (0 ч, к. т.) = 100%; ACN/H ₂ O (48 ч, к. т.) = 100%; ACN/0,1N HCl (pH 1,6; 48 ч, к. т.) = 100%
	Соединение 258:	DMSO (0 ч, к. т.) = 99%; ACN/H ₂ O (48 ч, к. т.) = 99%; ACN/0,1N HCl (pH 1,6; 48 ч, к. т.) = 100%
5	Соединение 260:	DMSO (0 ч, к. т.) = 98%; ACN/H ₂ O (48 ч, к. т.) = 100%; ACN/0,1N HCl (pH 1,6; 48 ч, к. т.) = 100%
	Соединение 259:	DMSO (0 ч, к. т.) = 98%; ACN/H ₂ O (48 ч, к. т.) = 100%; ACN/0,1N HCl (pH 1,6; 48 ч, к. т.) = 100%
10	Соединение 234:	DMSO (0 ч, к. т.) = 96%; ACN/H ₂ O (48 ч, к. т.) = 95%; ACN/0,1N HCl (pH 1,6; 48 ч, к. т.) = 97%
	Соединение 233:	DMSO (0 ч, к. т.) = 99%; ACN/H ₂ O (48 ч, к. т.) = 99%; ACN/0,1N HCl (pH 1,6; 48 ч, к. т.) = 99%
	Соединение 235:	DMSO (0 ч, к. т.) = 99%; ACN/H ₂ O (48 ч, к. т.) = 99%; ACN/0,1N HCl (pH 1,6; 48 ч, к. т.) = 98%
15	Соединение 241:	DMSO (0 ч, к. т.) = 100%; ACN/H ₂ O (48 ч, к. т.) = 100%; ACN/0,1N HCl (pH 1,6; 48 ч, к. т.) = 100%
	Соединение 240:	DMSO (0 ч, к. т.) = 100%; ACN/H ₂ O (48 ч, к. т.) = 100%; ACN/0,1N HCl (pH 1,6; 48 ч, к. т.) = 100%
20	Соединение 238:	DMSO (0 ч, к. т.) = 100%; ACN/H ₂ O (48 ч, к. т.) = 100%; ACN/0,1N HCl (pH 1,6; 48 ч, к. т.) = 100%
	Соединение 248:	DMSO (0 ч, к. т.) = 92%; ACN/H ₂ O (48 ч, к. т.) = 100%; ACN/0,1N HCl (pH 1,6; 48 ч, к. т.) = 100%
	Соединение 247:	DMSO (0 ч, к. т.) = 96%; ACN/H ₂ O (48 ч, к. т.) = 100%; ACN/0,1N HCl (pH 1,6; 48 ч, к. т.) = 100%
25	Соединение 231:	DMSO (0 ч, к. т.) = 98%; ACN/H ₂ O (48 ч, к. т.) = 98%; ACN/0,1N HCl (pH 1,6; 48 ч, к. т.) = 98%

Это показало, что в условиях испытаний соединения были стабильны и в основном не подвержены нежелательной деградации в кислой среде.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)

5



(I),

где

A представляет собой 6-членное кольцо, которое может быть ароматическим
или неароматическим;

X₁ представляет =N- или =C (R₃)-(когда ароматическое) или -CH₂ - (когда не
ароматическое);

X₂ представляет собой =N- или =CH-;

R₁ выбран из H, -CH₃, F и Cl;

R₂ выбран из H и -CH₃;

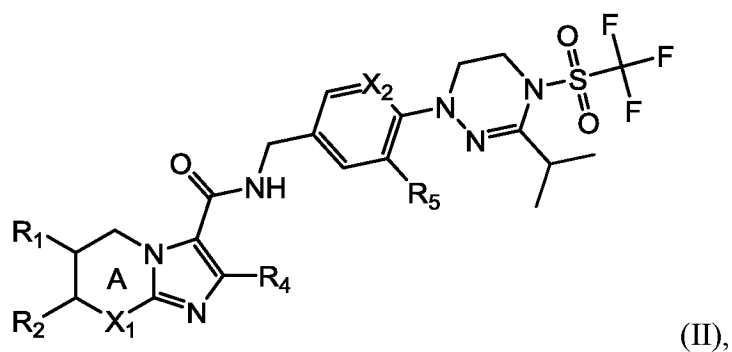
R₃ выбран из H и F;

R₄ выбран из -CF₃, -CHF₂ и -C₂H₅;

R₅ выбран из H и F;

R₆ выбран из -CH₃, -C₂H₅, изопропила, циклопропила, циклобутила, -C(=O) -
OCH₃, -C(=O) -NH₂ и -C(=O) -N (CH₃)₂,
или их фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединение формулы (II) по п. 1,



где

А представляет собой 6-членное кольцо, которое может быть ароматическим или неароматическим;

X₁ представляет собой =N- или =C(R₃)-;

X₂ представляет собой =N- или =CH-;

R₁ выбран из H, -CH₃ и Cl;

R₂ выбран из H и -CH₃;

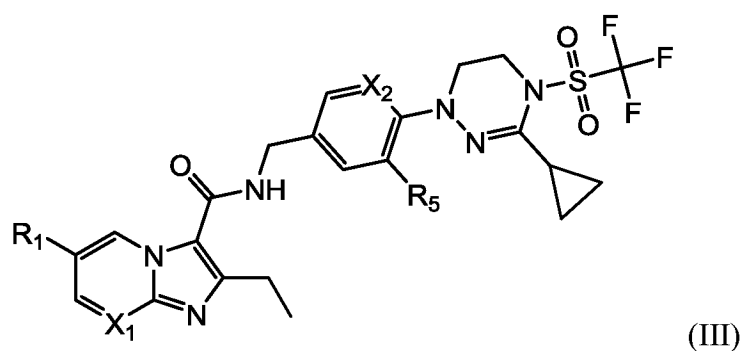
R₃ выбран из H и F;

R₄ выбран из -CF₃, -CHF₂ и -C₂H₅;

R₅ выбран из H и F;

или их фармацевтически приемлемые соли.

3. Соединение формулы (III) по п. 1,



где

X₁ представляет собой =N- или =C(R₃)-;

X₂ представляет собой =N- или =CH-;

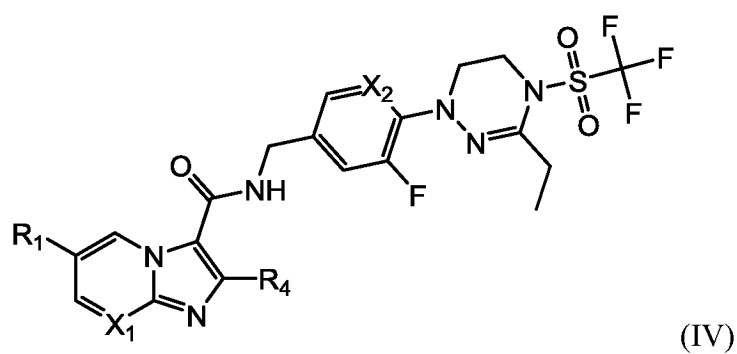
R₁ выбран из CH₃, F и Cl;

R_3 выбран из H и F;

R_5 выбран из H и F;

или его фармацевтически приемлемая соль.

5 4. Соединение формулы (IV) по п. 1,



где

10 X_1 представляет собой $=N-$ или $=CH-$;

X_2 представляет собой $=N-$ или $=CH-$;

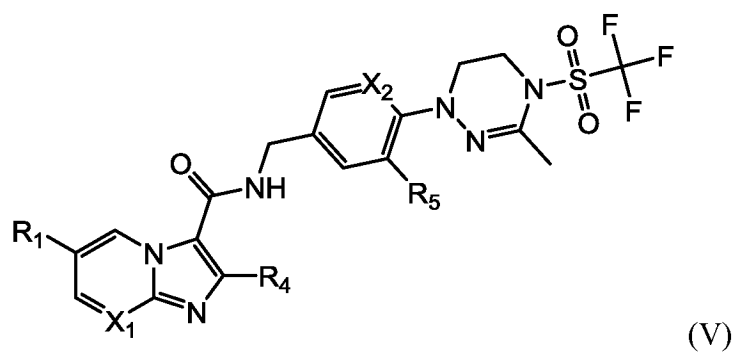
R_1 выбран из H и $-CH_3$;

R_4 выбран из $-CF_3$ и $-C_2H_5$;

или его фармацевтически приемлемая соль.

15

5. Соединение формулы (V) по п. 1,



20 где

X_1 представляет собой $=N-$ или $=CH-$;

X_2 представляет собой $=N-$ или $=CH-$;

R_1 выбран из H и $-CH_3$;

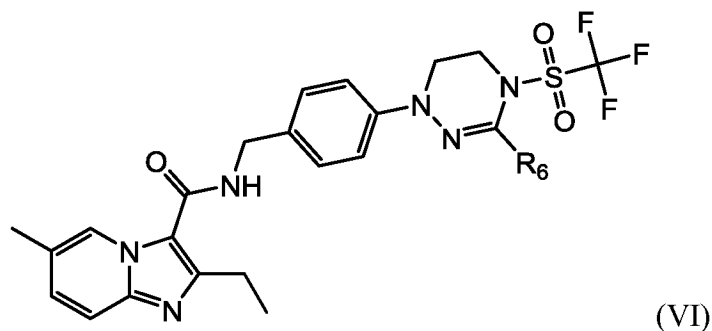
R_4 выбран из $-CF_3$, $-CHF_2$ и $-C_2H_5$;

R_5 выбран из H и F;

или его фармацевтически приемлемая соль.

5

6. Соединение формулы (VI) по п. 1,



10 где

R_6 выбран из циклопропила, циклобутила, $-C(=O)-OCH_3$, $-C(=O)-NH_2$ и $-C(=O)-N(CH_3)_2$;

или его фармацевтически приемлемая соль.

15 7. Соединение по любому из пп. 1–6 для применения в качестве фармацевтического средства.

8. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и в качестве активного ингредиента терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп. 1–6.

9. Соединение по любому из пп. 1–6 для применения в лечении микобактериальной инфекции (например, туберкулеза).

25 10. Применение соединения по любому из пп. 1–6 для производства лекарственного средства для лечения микобактериальной инфекции (например, туберкулеза).

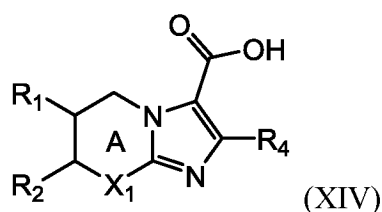
11. Способ лечения микобактериальной инфекции (например, туберкулеза), который включает введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1–6.

5 12. Комбинация (а) соединения по любому из пп. 1–6 и (b) один или более других антимикобактериальных агентов (например, против туберкулеза).

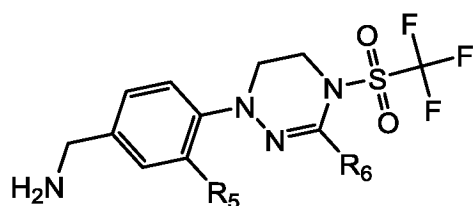
13. Продукт, содержащий (а) соединение по любому из пп. 1–6 и (b) один или более других антимикобактериальных агентов (например, против туберкулеза) в качестве комбинированного препарата для одновременного, отдельного или последовательного применения при лечении бактериальной инфекции.

14. Способ получения соединения формулы (I) по п. 2 или соединения формулы (Ia) по п. 1, который включает:

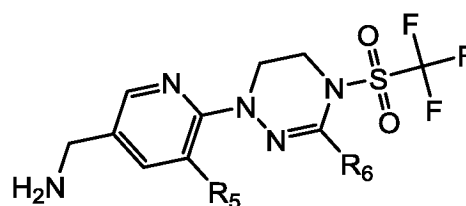
15 (i) реакции соединения формулы (XIV),



в котором целые числа определены в п. 1, с соединением формулы (XV) или (XVa) соответственно,



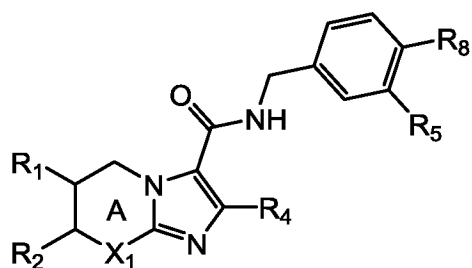
(XV)



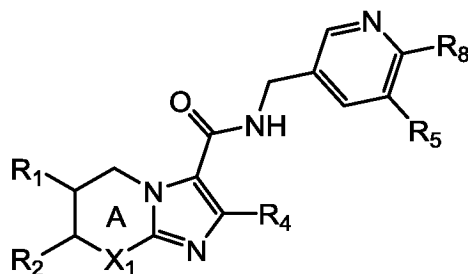
(XVa)

где целые части соответствуют определению в п. 1;

(ii) связывания соединения формулы (XVII) или (XVIIa), соответственно,

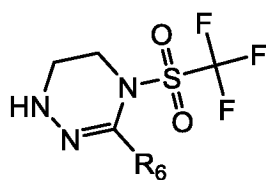


(XVII)



(XVIIa)

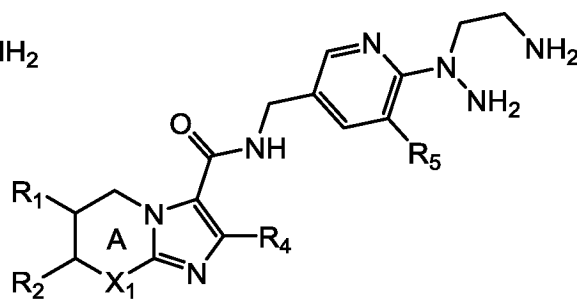
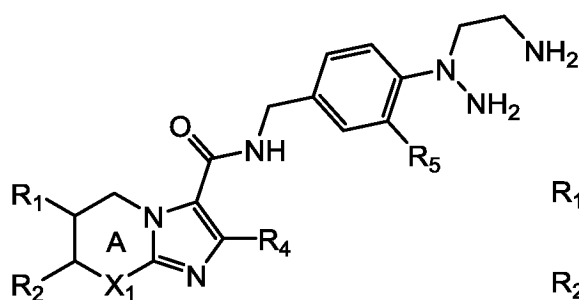
где целые части соответствуют определению в п. 1, и R₈ представляет собой подходящую группу, например подходящую замещаемую группу, с соединением формулы (XVI),



(XVI)

где R₆ соответствует определению п. 1;

(iii) для соединений формулы (I), реакции соединения формулы (XVIII) или (XVIIIa), соответственно



(XVIII) (XVIIIa)

5 где целые числа имеют значения, определенные в п. 1, реакции соединения формулы (XIX)



или т. п., где R_6 такой, как определено в п. 1, с последующей реакцией с соединением формулы (XIXA)



10 где LG^1 представляет собой подходящую уходящую группу.