

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392636 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.11.20

(22) Дата подачи заявки
2022.03.23

(51) Int. Cl. A61P 29/00 (2006.01)
C07D 209/14 (2006.01)
C07D 231/56 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ ИНФЛАММАСОМЫ NLRP3

(31) 63/164,780; 63/219,538

(32) 2021.03.23; 2021.07.08

(33) US

(86) PCT/US2022/021461

(87) WO 2022/204227 2022.09.29

(71) Заявитель:

БАЙОЭЙДЖ ЛЭБЗ, ИНК. (US);
ХИТДЖЕН, ИНК. (CN)

(72) Изобретатель:

Хартман Джордж (US), Хэ Сюй, Ду
Цзя, Чжан Лифан (CN), Хамфриз Пол,
Вильгельмсен Кевин Эдвард Лейф
(US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям, которые действуют как ингибиторы инфламмасом NLRP3; фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения; и способам лечения расстройств, связанных с воспалением и воспалительным старением, включая потерю слуха и другие заболевания, связанные со старением.

A1

202392636

202392636

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-579419EA/071

ИНГИБИТОРЫ ИНФЛАММАСОМЫ NLRP3

ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке США № 63/164780, поданной 23 марта 2021 г., и предварительной заявке США № 63/219538, поданной 8 июля 2021 г., содержание которых включено в настоящий документ во всей своей полноте.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Старческая слабость представляет собой весьма серьезную проблему для общего состояния здоровья и благополучия человека и характеризуется как синдром мультисистемной физиологической дисрегуляции. Старческая слабость представляет собой гериатрический синдром, характеризующийся слабостью, низкой физической активностью, замедлением двигательной активности, истощением и непреднамеренной потерей массы тела (Yao, X. et al., *Clinics in Geriatric Medicine* 27(1): 79-87 (2011)). Более того, существует множество исследований, показывающих прямую корреляцию между старческой слабостью и воспалением (Hubbard, R. E., et al., *Biogerontology* 11(5):635-641 (2010)). Иммуностарение характеризуется хроническим системным воспалительным состоянием низкой степени тяжести, известным как воспаление (Franceschi, C. et al., *Annals of the New York Academy of Sciences* 908:244-254 (2000)). Это усиленное воспалительное состояние или хроническое воспаление, наблюдаемое при старении и старческой слабости, приводит к нарушению иммунной регуляции и сложному ремоделированию как врожденного, так и адаптивного иммунитета.

Ингибирование NLRP3 инфламмасы, олигомерного белкового комплекса, включающего ASC и каспазу-1, опосредует воспаление в большом количестве доклинических моделей (Schwaib, A. G., *J. Med. Chem.* **2021**, 64(1), 101-122). В то же время инфламмама NLRP3 является частью более крупного провоспалительного пути, модуляция которого также изучается. NLRP3 представляет собой сенсорный белок инфламмасы, который хорошо изучен при ряде заболеваний. С инфламматомой NLRP3 связано множество различных показаний, включая заболевания, связанные со старением, криопирин-ассоциированный периодический синдром (CAPS), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), подагру, ишемическую болезнь сердца, болезнь Крона, остеоартрит, ревматоидный артрит, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, кишечные расстройства, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), боковой амиотрофический склероз (АЛС), онкологическое заболевание и дерматологические заболевания.

Было также показано, что воспаление, а также активация инфламмасы NLRP3 приводят к потере слуха (Nakanishi, H., et al., *Frontiers in Neurology*, **2020**, 11, 1-7; Nakanishi, H., et al., *PNAS*, **2017**, E7766-E7775). Потеря слуха, связанная с воспалением, может зависеть от возраста (Fischer, N., et al., *Gerontology*, **2019**, 1-7), вызываться шумом

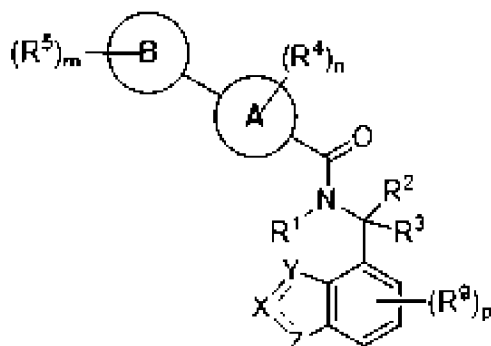
(Le Prell, C. G., et al. Current Opinion in Physiology, **2020**, 18, 32-36), а также в результате вирусной инфекции, такой как вирус Зика и коронавирус (Yee, K. T., et al., Hearing Research, **2020**, 395, 1-15).

Таким образом, инфламмасома NLRP3 является многообещающей мишенью для лекарственных средств. Широта показаний, в которых она участвует, говорит о необходимости терапии, нацеленной на инфламмасому NLRP3.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении предложены соединения, которые ингибируют инфламмасому NLRP3. По существу, эти соединения полезны при лечении различных показаний, включая связанное с воспалением старение и воспаление.

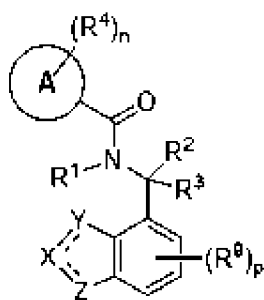
В одном из аспектов настоящего изобретения предложено соединение Формулы I:



(I)

или его фармацевтически приемлемую соль.

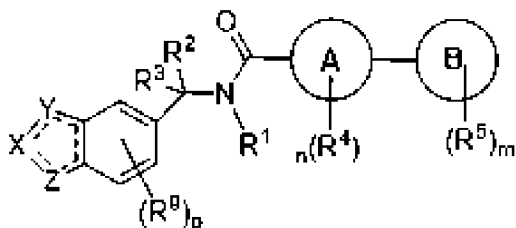
В одном из вариантов осуществления соединение Формулы I представляет собой соединение Формулы II:



(II)

или его фармацевтически приемлемую соль.

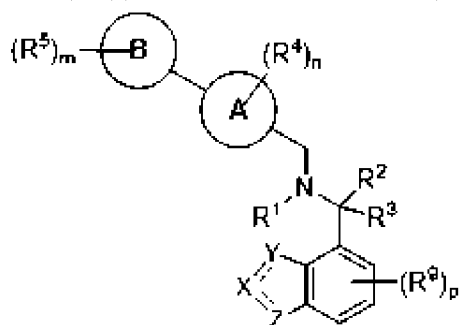
В другом аспекте в настоящем документе предложено соединение Формулы III:



(III)

или его фармацевтически приемлемую соль.

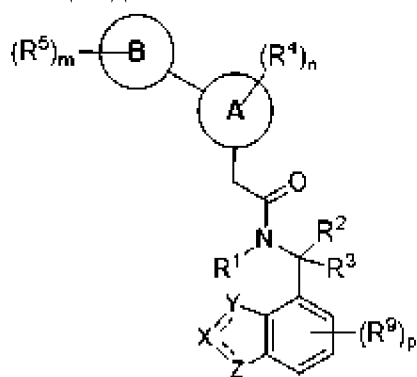
В еще одном аспекте в настоящем документе предложено соединение Формулы IV:



(IV)

или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще одном аспекте в настоящем документе предложено соединение Формулы V:

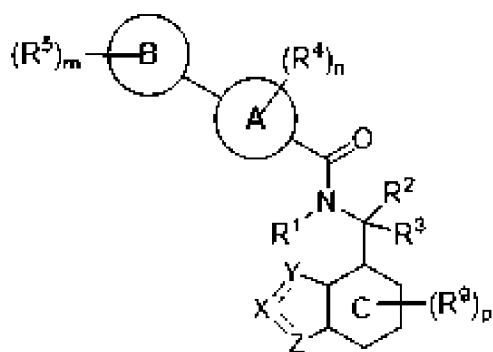


(V)

или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном из аспектов настоящего изобретения предложено соединение Формулы

VI:

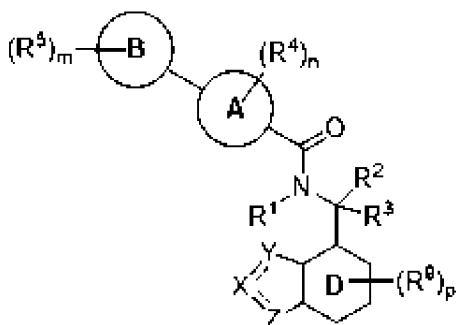


(VI)

или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном из аспектов настоящего изобретения предложено соединение Формулы

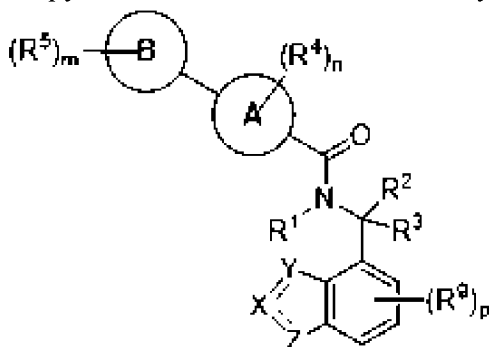
VI:



(VII)

или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте в настоящем документе предложено соединение Формулы X:



(X)

или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще одном аспекте в настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

В еще одном аспекте в настоящем документе предложен способ ингибирования инфламماسомы NLRP3 у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении предложены соединения, которые ингибируют инфламмасому NLRP3. По существу, эти соединения, а также фармацевтические композиции, которые содержат эти соединения, полезны при лечении различных показаний, включая связанное с воспалением старение. Воспаления и другие возрастные заболевания.

Определения

Ниже перечислены определения различных терминов, используемых для описания соединений и композиций, раскрытых в настоящем документе. Эти определения применяются к терминам, которые используются в данном описании и формуле изобретения, если иное не ограничено в конкретных случаях, либо по отдельности, либо как часть более крупной группы.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в

настоящем документе, обычно имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники. В целом, номенклатура, используемая в настоящем документе, и лабораторные процедуры в области клеточной культуры, молекулярной генетики, органической химии и химии пептидов хорошо известны и широко используются в данной области техники.

Используемые в настоящем документе артикли относятся к одному или более чем одному (т.е. по меньшей мере к одному) грамматическому объекту артикля. Например, «элемент» означает один элемент или более одного элемента. Кроме того, использование термина «в том числе», а также других форм, таких как «включать», «включает» и «включенный», не является ограничивающим.

Используемый в настоящем документе термин «около» будет понятен специалистам в данной области техники и будет в некоторой степени варьироваться в зависимости от контекста, в котором он используется. Используемый в настоящем документе в отношении измеряемой величины, такой как количество, временная продолжительность и т.п., подразумевает, что «около» охватывает вариации $\pm 20\%$ или $\pm 10\%$, включая $\pm 5\%$, $\pm 1\%$ и $\pm 0,1\%$ от указанного значения, поскольку такие изменения подходят для выполнения раскрытых способов.

Термин «введение» или тому подобное, используемый в настоящем документе, относится к предоставлению субъекту терапевтического агента. В данной области техники существует множество способов введения терапевтического агента, включая, помимо прочего, внутривенное, пероральное, аэрозольное, парентеральное, офтальмологическое, пульмональное и местное введение.

Термин «лечить», «подвергать лечению», «лечащий» или «лечение» включает уменьшение или облегчение по меньшей мере одного симптома, связанного или вызванного состоянием, расстройством или заболеванием, подлежащим лечению. В некоторых вариантах осуществления лечение включает облегчение или предотвращение симптомов воспаления и возрастных нарушений.

Используемый в настоящем документе термин «приведение в контакт» относится к объединению указанных фрагментов в системе *in vitro* или системе *in vivo*. Например, «приведение в контакт» клетки с соединением включает введение соединения настоящего изобретения индивидууму, субъекту или пациенту, такому как человек, а также, например, введение соединения в образец, содержащий очищенный препарат, содержащий клетку.

Используемый в настоящем документе термин «клетка» означает клетку, которая находится *in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления клетка *ex vivo* может быть частью образца ткани, выделенного из организма, такого как млекопитающее. В некоторых вариантах осуществления клетка *in vitro* может представлять собой клетку клеточной культуры. В некоторых вариантах осуществления клетка *in vivo* представляет собой клетку, живущую в организме, например млекопитающего.

Используемый в настоящем документе термин «предотвратить» или «профилактика» означает отсутствие расстройства или развития заболевания, если таковое не возникло, или отсутствие дальнейшего развития расстройства или заболевания, если уже имело место развитие расстройства или заболевания. Также учитывается способность человека предотвратить некоторые или все симптомы, связанные с расстройством или заболеванием.

Используемый в настоящем документе термин «пациент», «индивидуум» или «субъект» относится к человеку или млекопитающему, отличному от человека. Млекопитающие, отличные от человека, включают, например, домашний скот и домашних животных, таких как овцы, крупный рогатый скот, свиньи, собаки, кошки и морские млекопитающие. Предпочтительно пациент, субъект или индивидуум является человеком.

Используемые в настоящем документе термины «эффективное количество», «фармацевтически эффективное количество» и «терапевтически эффективное количество» относятся к нетоксичному, но достаточному количеству агента для обеспечения желаемого биологического результата. Результатом может быть уменьшение или облегчение признаков, симптомов или причин заболевания или любое другое желаемое изменение биологической системы. Подходящее терапевтическое количество в любом индивидуальном случае может быть определено специалистом в данной области техники с использованием рутинных экспериментов.

Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемый» относится к материалу, такому как носитель или разбавитель, который не аннулирует биологическую активность или свойства соединения и является относительно нетоксичным, т.е. материал можно вводить индивидууму, не вызывая нежелательных биологических эффектов или вредного взаимодействия с любым из компонентов композиции, в которой он содержится.

Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к производным раскрытых соединений, в которых исходное соединение модифицировано путем преобразования существующей кислотной или основной части в ее солевую форму. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, помимо прочего, соли минеральных или органических кислот с основными остатками, такими как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, такие как карбоновые кислоты; и тому подобное. Фармацевтически приемлемые соли настоящего изобретения включают обычные нетоксичные соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Фармацевтически приемлемые соли настоящего изобретения могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основную или кислотную группу, обычными химическими способами. Обычно такие соли можно получить путем взаимодействия свободной кислоты или основных форм этих соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде, органическом растворителе или их смеси; обычно

предпочтительными являются неводные среды, такие как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Фраза «фармацевтически приемлемая соль» не ограничивается моносолю или солью в соотношении 1:1. Например, «фармацевтически приемлемая соль» также включает биссоли, такие как бисгидрохлорид. Списки подходящих солей можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 и Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), каждый из которых полностью включен в настоящий документ посредством ссылки.

Используемый в настоящем документе термин «композиция» или «фармацевтическая композиция» относится к смеси по меньшей мере одного соединения, применимого в рамках настоящего изобретения, с фармацевтически приемлемым носителем. Фармацевтическая композиция облегчает введение соединения пациенту или субъекту. В данной области техники существует множество способов введения соединения, включая, помимо прочего, внутривенное, пероральное, аэрозольное, парентеральное, офтальмологическое, легочное и местное введение.

В настоящем документе термин «фармацевтически приемлемый носитель» означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, стабилизатор, диспергирующий агент, суспендирующий агент, разбавитель, вспомогательное вещество, загуститель, растворитель или инкапсулирующий материал, при переноске или транспортировке соединения, полезного по настоящему изобретению, внутри пациента или к пациенту, чтобы оно могло выполнять свою намеченную функцию. Обычно такие конструкции переносятся или транспортируются из одного органа или части тела в другой орган или часть тела. Каждый носитель должен быть «приемлемым» в смысле совместимости с другими ингредиентами состава, включая соединение, полезное в описании, и не вредным для пациента. Некоторые примеры материалов, которые могут служить фармацевтически приемлемыми носителями, включают: сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлозу и ее производные, такие как натрийкарбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошкообразный трагакант; солод; желатин; тальк; вспомогательные вещества, такие как масло какао и воски для суппозиторий; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль; полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этиллаурат и этиллаурат; агар; буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; поверхностно-активные вещества; альгиновую кислоту; апирогенную воду; изотонический физиологический раствор; раствор Рингера; этиловый спирт; фосфатные буферные растворы; и другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических составах.

Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемый

носитель» также включает любые и все покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, агенты, замедляющие абсорбцию, и т.п., которые совместимы с активностью соединения, применимого в рамках настоящего изобретения, и являются физиологически приемлемыми для пациента. В композиции также могут быть включены дополнительные активные соединения. «Фармацевтически приемлемый носитель» может дополнительно включать фармацевтически приемлемую соль соединения, раскрытого в настоящем документе. Другие дополнительные ингредиенты, которые могут быть включены в фармацевтические композиции, известны в данной области техники и описаны, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences (Genaro, Ed., Mack Publishing Co., 1985, Easton, PA), которая включена в настоящий документ посредством ссылки.

В настоящем документе «воспаление» определяется как хроническое стерильное воспаление, которое связано с многочисленными возрастными заболеваниями.

В настоящем документе «возрастное расстройство» относится к расстройствам, связанным с процессом старения. Другими словами, возрастные расстройства представляют собой заболевания, связанные с пожилыми людьми. Неограничивающие примеры возрастных заболеваний включают атеросклероз и сердечно-сосудистые заболевания, онкологические заболевания, артрит, катаракту, остеопороз, диабет 2 типа, гипертонию и болезнь Альцгеймера. Заболеваемость всеми этими заболеваниями экспоненциально увеличивается с возрастом.

Используемый в настоящем документе термин «алкил» сам по себе или как часть другого заместителя означает, если не указано иное, углеводород с линейной или разветвленной цепью, имеющий указанное количество атомов углерода (т.е. C₁-C₆ алкил означает алкил, имеющий от одного до шести атомов углерода) и включает линейные и разветвленные цепи. Примеры включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, неопентил и гексил. Другие примеры C₁-C₆ алкила включают этил, метил, изопропил, изобутил, н-пентил и н-гексил.

Используемый в настоящем документе термин «галогеналкил» относится к алкильной группе, как определено выше, замещенной одним или более галоген заместителями, при этом алкили галоген имеют значения, определенные в настоящем документе. Галогеналкил включает, например, хлорметил, трифторметил, бромэтил, хлорфторэтил и т.п.

Используемый в настоящем документе термин «галогено» или «галоген» отдельно или как часть другого заместителя означает, если не указано иное, атом фтора, хлора, брома или йода, предпочтительно фтор, хлор или бром, более предпочтительно фтор или хлор.

Используемый в настоящем документе термин «циклоалкил» означает неароматическую карбоциклическую систему, которая является полностью насыщенной и имеет 1, 2 или 3 кольца, при этом такие кольца могут быть конденсированными. Термин «конденсированный» означает, что второе кольцо присутствует (т.е. присоединено или образовано) за счет наличия двух соседних атомов, общих (т.е. общих) с первым кольцом.

Циклоалкил также включает бициклические структуры, которые могут быть мостиковыми или спироциклическими по своей природе, при этом каждое отдельное кольцо внутри бицикла имеет от 3 до 8 атомов. Термин «циклоалкил» включает, помимо прочего, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, бицикло[3.1.0]гексил, спиро[3.3]гептанил и бицикло[1.1.1]пентил. В одном варианте осуществления циклоалкил относится к C_{3-10} циклоалкилу. В другом варианте осуществления циклоалкил относится к C_{3-6} циклоалкилу.

Используемый в настоящем документе термин «гетероциклил» или «гетероциклоалкил» означает неароматичную карбоциклическую систему, содержащую 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных независимо из N, O и S, и имеющую 1, 2 или 3 кольца, при этом такие кольца могут быть конденсированными, при этом термин конденсированный определен выше. Гетероциклил также включает бициклические структуры, которые могут быть мостиковыми или спироциклическими по своей природе, при этом каждое отдельное кольцо внутри бицикла имеет от 3 до 8 атомов и содержит 0, 1 или 2 атома N, O или S. Термин «гетероциклил» включает циклические сложные эфиры (т.е. лактоны) и циклические амиды (т.е. лактамы), а также конкретно включает, но не ограничивается ими, эпоксидил, оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил (т.е. оксанил), пиранил, диоксанил, азиридирил, азетидинил, пирролидинил, 2,5-дигидро-1H-пирролил, оксазолидинил, тиазолидинил, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил, тиоморфолинил, 1,3-оксазинил, 1,3-тиазинанил, 2-азабицикло[2.1.1]гексанил, 5-азабицикло[2.1.1]гексанил, 6-азабицикло[3.1.1]гептанил, 2-азабицикло[2.2.1]гептанил, 3-азабицикло[3.1.1]гептанил, 2-азабицикло[3.1.1]гептанил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 2-азабицикло[3.1.0]гексанил, 3-азабицикло[3.2.1]октанил, 8-азабицикло[3.2.1]октанил, 3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонанил, 3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонанил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанил, 6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептанил, 2-азаспиро[3.3]гептанил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 2-оксаспиро[3.3]гептанил, 2-оксаспиро[3.5]нонанил, 3-оксаспиро[5.3]нонанил и 8-оксабицикло[3.2.1]октанил. В одном варианте осуществления гетероциклоалкил относится к 3-10-членному гетероциклоалкилу. В другом варианте осуществления гетероциклоалкил относится к 4-10-членному гетероциклоалкилу. В другом варианте осуществления гетероциклоалкил относится к 3-6-членному гетероциклоалкилу.

Используемый в настоящем документе термин «ароматический» относится к карбоциклу или гетероциклу с одним или более полиненасыщенными кольцами и имеющему ароматический характер, т.е. имеющему $(4n+2)$ делокализованных π (пи) электронов, при этом n представляет собой целое число.

Используемый в настоящем документе термин «арил» означает ароматическую карбоциклическую систему, содержащую 1, 2 или 3 кольца, при этом такие кольца могут быть конденсированными, при этом термин конденсированный определен выше. Если кольца конденсированы, одно из колец должно быть полностью ненасыщенным, а конденсированные кольца могут быть полностью насыщенными, частично

ненасыщенными или полностью ненасыщенными. Термин «арил» включает, помимо прочего, фенил, нафтил, инданил и 1,2,3,4-тетрагидронафталинил. В некоторых вариантах осуществления арильные группы имеют 6 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления арильные группы имеют от шести до десяти атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления арильные группы имеют от шести до шестнадцати атомов углерода. В одном из вариантов осуществления арильная группа имеет от шести до десяти атомов углерода.

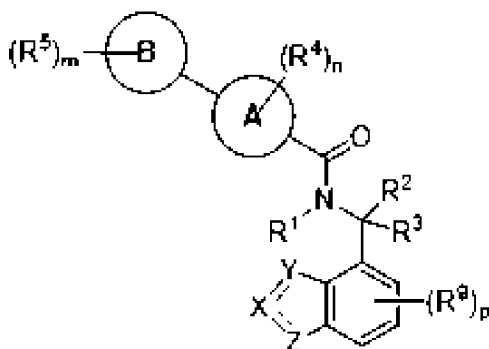
В настоящем документе термин «гетероарил» означает ароматическую карбоциклическую систему, содержащую 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных независимо из N, O и S, и имеющую 1, 2 или 3 кольца, при этом такие кольца могут быть конденсированными, при этом термин конденсированный определен выше. Термин «гетероарил» включает, помимо прочего, фуранил, тиенил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, изоксазолил, изотиазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, имидазо[1,2 - a]пиридинил, пиразоло[1,5-a]пиридинил, 5,6,7,8-тетрагидроизохинолинил, 5,6,7,8-тетрагидрохинолинил, 6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридинил, 6,7-дигидро-5H-циклопента[c]пиридинил, 1,4,5,6-тетрагидроциклопента[c]пиразолил, 2,4,5,6-тетрагидроциклопента[c]пиразолил, 5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразолил, 6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-b][1,2,4]триазолил, 5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триаоло[1,5-a]пиридинил, 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиридинил, 4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазолил и 4,5,6, 7-тетрагидро-2H-индазолил. В одном варианте осуществления гетероарил представляет собой 5-10-членный гетероарил. В другом варианте осуществления гетероарил представляет собой 5-6-членный гетероарил.

Следует понимать, что если арильный, гетероарильный, циклоалкильный или гетероциклический фрагмент может быть связан или иным образом присоединен к указанному фрагменту через различные атомы кольца (т.е. показан или описан без обозначения конкретной точки присоединения), тогда все возможные точки предназначены либо через атом углерода, либо, например, через атом трехвалентного азота. Например, термин «пиридинил» означает 2-, 3- или 4-пиридинил, термин «тиенил» означает 2- или 3-тиенил и т.д.

Соединения

В настоящем документе предложены соединения, которые являются ингибиторами инфламماسомы NLRP3 и, таким образом, полезны при лечении воспалительных заболеваний, включая онкологические заболевания и другие пролиферативные заболевания.

В одном из аспектов настоящего изобретения предложено соединение Формулы I:



(I)

или его фармацевтически приемлемую соль.

где

$\equiv$ представляет собой необязательную двойную связь;

X представляет собой CH или N;

Y и Z каждый независимо выбран из группы, состоящей из NH, NR⁹, O, S, N, CH и CR⁹;

Кольцо A выбрано из группы, состоящей из C₆₋₁₀ арила, 5-6-членного гетероарила, C₄₋₁₀ циклоалкила и 4-10-членного гетероциклоалкила;

кольцо B выбрано из группы, состоящей из фенила, 5-6-членного гетероарила, C₃₋₆-циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила;

альтернативно, кольцо B отсутствует и m равно 0;

R¹ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₆ алкила и C₃₋₆ циклоалкила, где каждый алкил и циклоалкил необязательно замещен R⁶;

R² и R³ каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₆ алкила, C₃₋₆ циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила;

альтернативно, R² и R³ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из группы, состоящей из C₃₋₇ циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила;

каждый R⁴ независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила, галогена, OH, OR⁶, NH₂, NH(C₁₋₆ алкил), N(C₁₋₆ алкил)₂, NHCOR⁶, CN, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₇ циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила и COR⁶;

альтернативно, два R⁴ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо, выбранное из группы, состоящей из фенила, 5-6-членного гетероарила, C₄₋₆-циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя или тремя R⁷;

каждый R⁵ независимо выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, галогена, OH, OR⁶, NH₂, NH(C₁₋₆ алкил), N(C₁₋₆ алкил)₂, NHCOR⁶, CN, C₃₋₇ циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, COR⁶ и SO₂R⁶;

альтернативно, два R⁵ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо, выбранное из группы, состоящей из фенила, 5-6-членного гетероарила, C₄₋₆-циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно

замещен одним, двумя или тремя R^7 ;

каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{0-6} алкил- C_{6-10} арила, C_{0-6} алкил-5-10-членного гетероарила, OC_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, галогена, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкила) и $N(C_{1-6}$ алкила) $_2$;

каждый R^7 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, OH , OC_{1-6} алкила, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкила), $N(C_{1-6}$ алкила) $_2$, CN , COR^8 и SO_2R^8 ;

каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, OC_{1-6} алкила, галогена, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкила) и $N(C_{1-6}$ алкила) $_2$;

каждый R^9 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, OC_{1-6} алкила, галогена, CN , OH , NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкила) и $N(C_{1-6}$ алкила) $_2$;

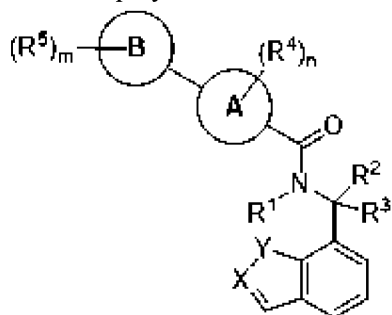
m равно 0, 1, 2 или 3;

n равно 1, 2 или 3; и

p равно 0, 1, 2 или 3.

В одном варианте осуществления Формулы I кольцо A выбрано из группы, состоящей из C_{6-10} арила, 5-6-членного гетероарила и C_{4-10} циклоалкила.

В одном из вариантов осуществления соединение Формулы I представляет собой соединение Формулы Ia:



(Ia)

или его фармацевтически приемлемую соль.

где

X представляет собой CH или N ;

Y представляет собой NH , O или S ;

Кольцо A представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил;

кольцо B выбрано из группы, состоящей из фенила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-6} циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила;

R^1 представляет собой H или C_{1-6} алкил;

R^2 и R^3 каждый независимо представляют собой H или C_{1-6} алкил;

каждый R^4 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, галогена, OH , OR^6 , NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкил), $N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, $NHCOR^6$, CN , C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила и COR^6 ;

каждый R^5 независимо выбран из группы, состоящей из H , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, OH , OR^6 , NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкил), $N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, $NHCOR^6$, CN , C_{3-7}

циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, COR^6 и SO_2R^6 ;

каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{6-10} арила, C_{5-10} гетероарила, OC_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, галогена, NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ алкила) и $\text{N}(\text{C}_{1-6}$ алкила) $_2$;

m равно 1, 2 или 3; и

n равно 0, 1, 2 или 3.

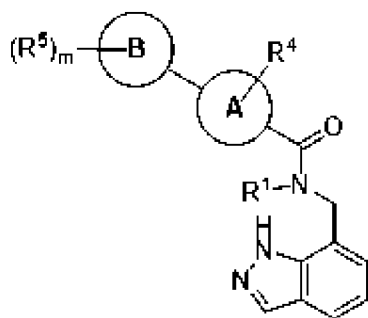
В другом варианте осуществления кольцо А выбрано из группы, состоящей из фенила, пиридина, пиримидина и пиразина. В еще одном варианте осуществления кольцо А выбрано из группы, состоящей из фенила, пиридина, пиридазина, пиримидина, имидазола, пиразола и C_{3-6} циклоалкила.

В одном из вариантов осуществления два R^4 вместе с атомами, к которым они присоединены, вместе с кольцом А образуют кольцо, выбранное из группы, состоящей из дигидробензофурана, бензофурана, дигидробензооксазина, дигидробензодиоксина, индазола и индола, все из которых необязательно замещены одним, двумя или тремя R^7 .

В еще одном варианте осуществления R^1 представляет собой C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный C_{1-6} алкилом.

В одном варианте осуществления, Y представляет собой NH, X представляет собой N и Z представляет собой CH. В другом варианте осуществления, Y представляет собой NH, X представляет собой CH и Z представляет собой CH. В еще другом варианте осуществления, Y представляет собой CH, X представляет собой N и Z представляет собой NH. В еще одном варианте осуществления, Y представляет собой CH, X представляет собой CH и Z представляет собой N.

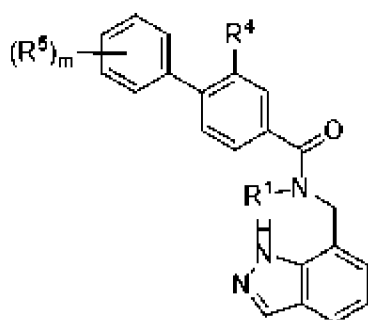
В одном из вариантов соединения Формулы I представляет собой соединение Формулы Ib:



(Ib)

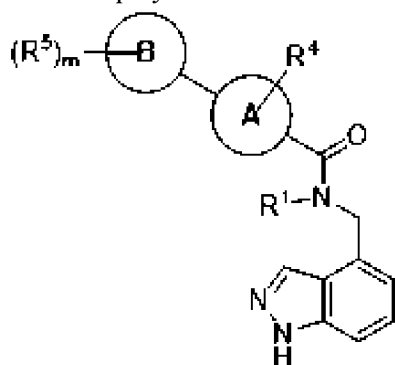
или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления соединения Формулы I представляет собой соединение Формулы Ic:

**(Ic)**

или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще одном варианте осуществления соединение Формулы I представляет собой соединение Формулы Id:

**(Id)**

или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще одном варианте осуществления R^4 представляет собой OC_{1-6} алкил.

В одном из вариантов осуществления R^5 выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, NH_2 , CN , $CONH_2$, $CONH(C_{1-6}$ алкил) и SO_2NH_2 .

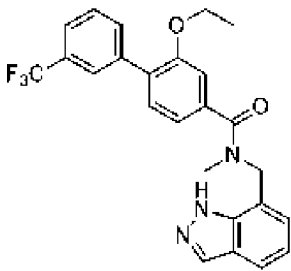
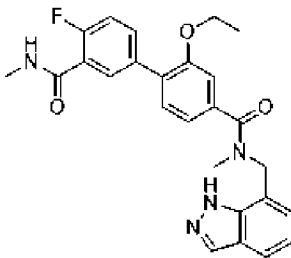
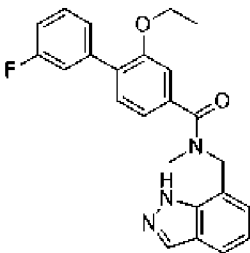
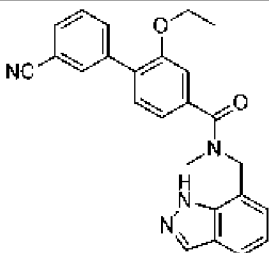
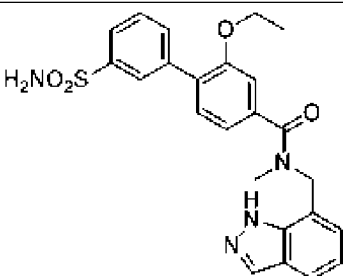
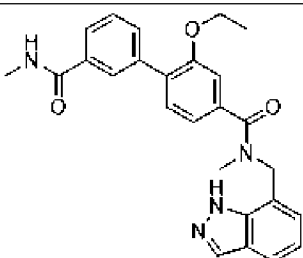
В другом варианте осуществления кольцо B отсутствует.

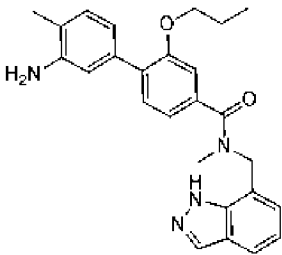
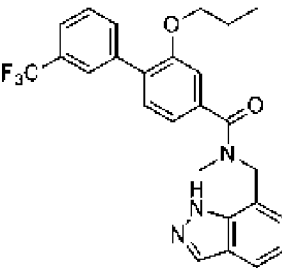
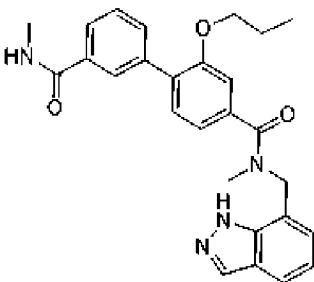
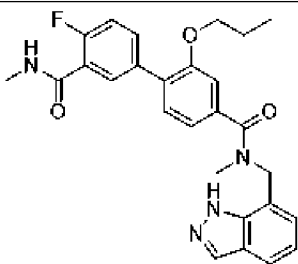
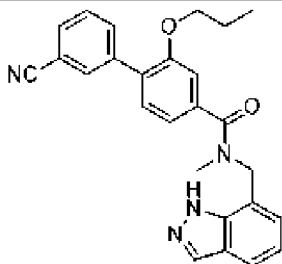
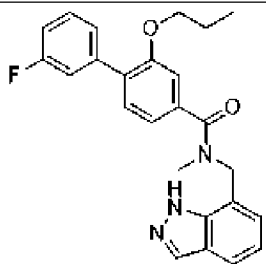
В одном варианте осуществления m равно 1 и n равно 1. В другом варианте осуществления m равно 0 и n равно 0. В другом варианте осуществления m равно 1, а n равно 0. В другом варианте осуществления m равно 0, а n равно 1.

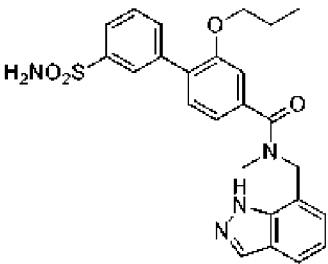
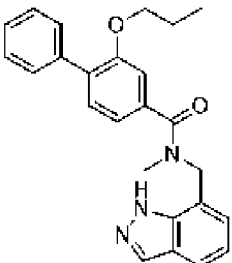
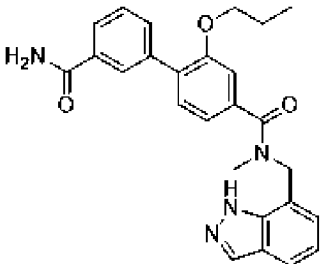
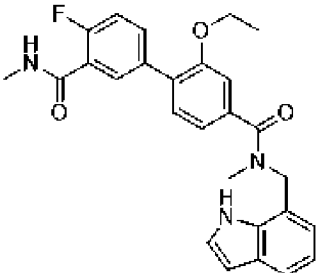
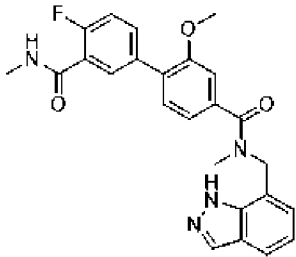
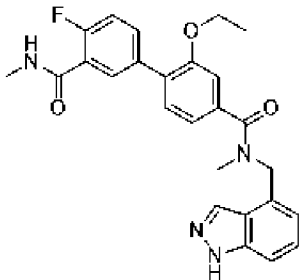
В другом варианте осуществления соединение Формулы I выбрано из группы, состоящей из соединения из Таблицы 1.

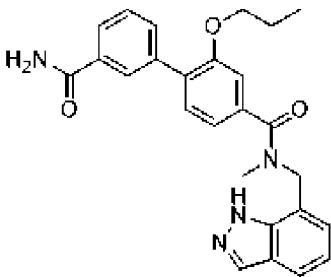
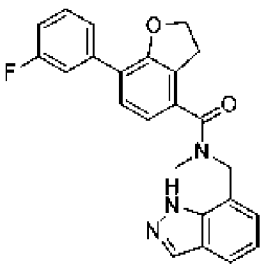
Таблица 1.

Структура	№
	001

 <chem>CCOc1ccc(cc1C(=O)N2Cc3ccccc3n[nH]2)C(=O)c4ccc(cc4)C(F)(F)F</chem>	002
 <chem>CCOc1ccc(cc1C(=O)N2Cc3ccccc3n[nH]2)C(=O)c4cc(F)c(N(C)C)cc4</chem>	003
 <chem>CCOc1ccc(cc1C(=O)N2Cc3ccccc3n[nH]2)C(=O)c4ccc(F)cc4</chem>	004
 <chem>CCOc1ccc(cc1C(=O)N2Cc3ccccc3n[nH]2)C(=O)c4ccc(C#N)cc4</chem>	005
 <chem>CCOc1ccc(cc1C(=O)N2Cc3ccccc3n[nH]2)C(=O)c4ccc(S(=O)(=O)N)cc4</chem>	006
 <chem>CCOc1ccc(cc1C(=O)N2Cc3ccccc3n[nH]2)C(=O)c4ccc(N(C)C)cc4</chem>	007

 <chem>CCOC1=CC=C(C(=O)N2C3=CC=CC=C3N2C4=CC=C(C)C=C4N)C=C1C5=CC=C(N)C=C5C</chem>	008
 <chem>CCOC1=CC=C(C(=O)N2C3=CC=CC=C3N2C4=CC=CC=C4N)C=C1C5=CC=C(C(F)(F)F)C=C5</chem>	009
 <chem>CCOC1=CC=C(C(=O)N2C3=CC=CC=C3N2C4=CC=CC=C4N)C=C1C5=CC=C(C(=O)NC)C=C5</chem>	010
 <chem>CCOC1=CC=C(C(=O)N2C3=CC=CC=C3N2C4=CC=CC=C4N)C=C1C5=CC=C(C(=O)NC(F)=C)C=C5</chem>	011
 <chem>CCOC1=CC=C(C(=O)N2C3=CC=CC=C3N2C4=CC=CC=C4N)C=C1C5=CC=C(C#N)C=C5</chem>	012
 <chem>CCOC1=CC=C(C(=O)N2C3=CC=CC=C3N2C4=CC=CC=C4N)C=C1C5=CC=C(F)C=C5</chem>	013

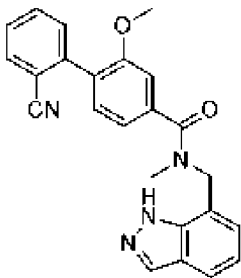
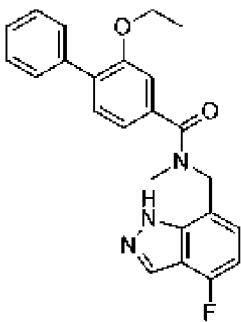
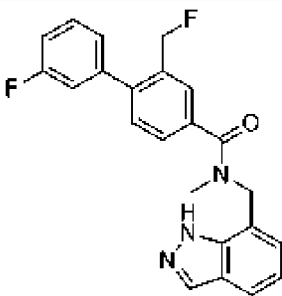
	014
	017
	018
	019
	020
	021

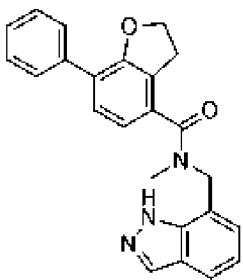
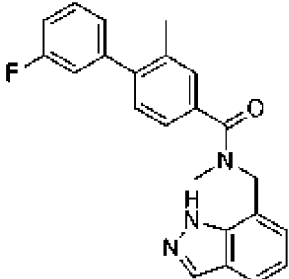
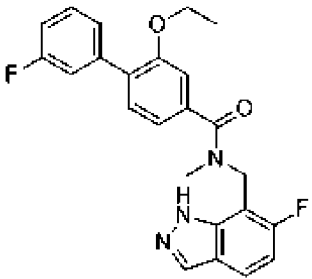
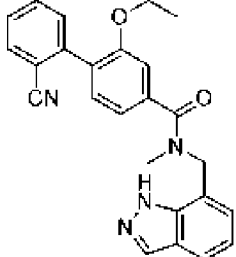
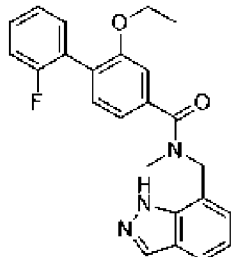
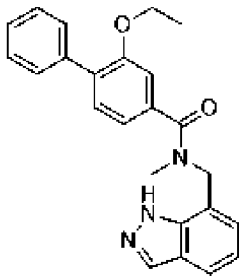
	022
	023

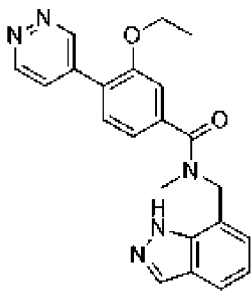
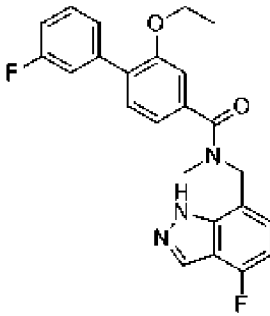
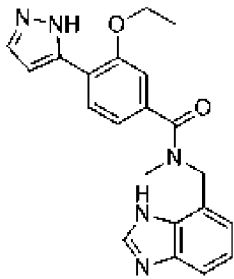
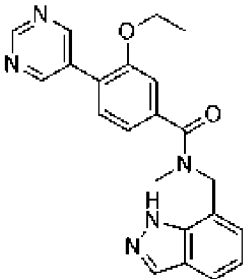
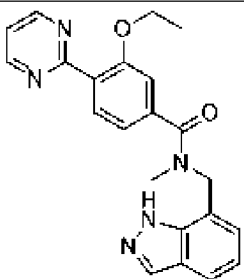
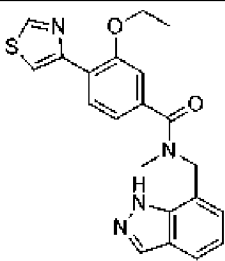
или его фармацевтически приемлемую соль.

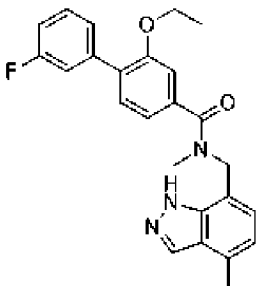
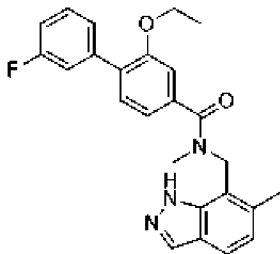
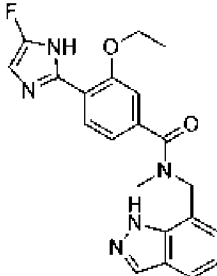
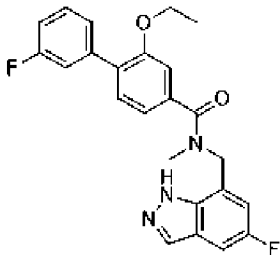
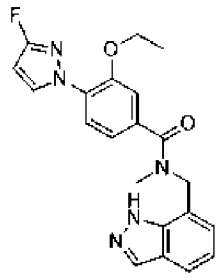
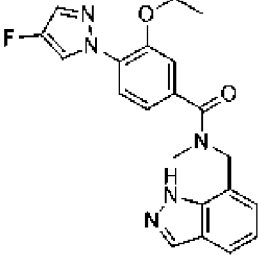
В другом варианте осуществления соединение Формулы I выбрано из группы, состоящей из соединения, представленного в Таблице 2.

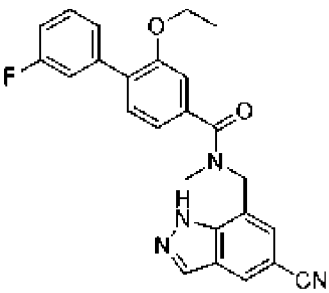
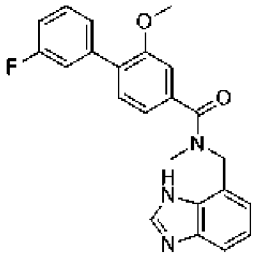
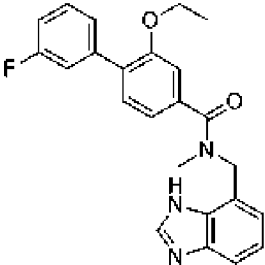
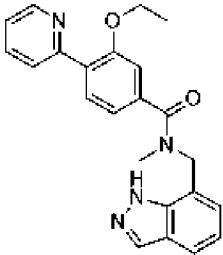
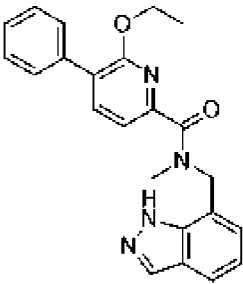
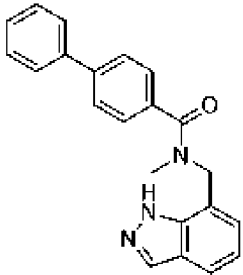
Таблица 2.

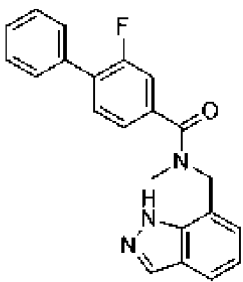
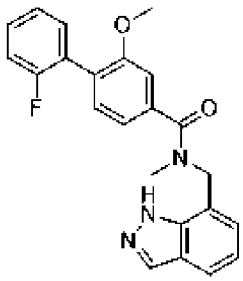
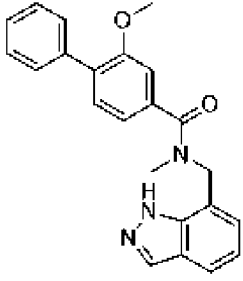
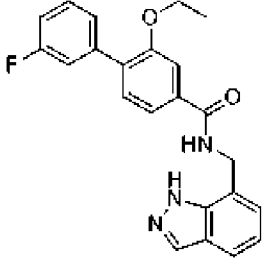
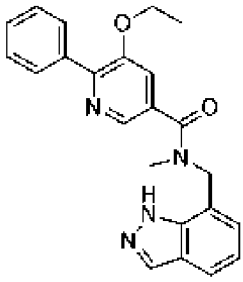
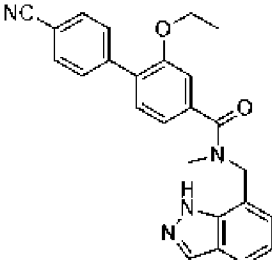
Структура	№
	028
	029
	030

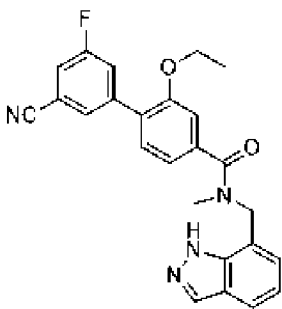
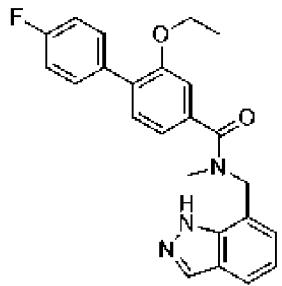
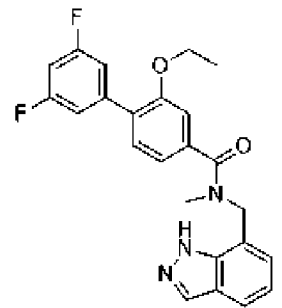
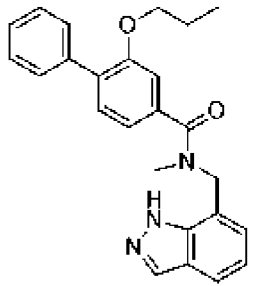
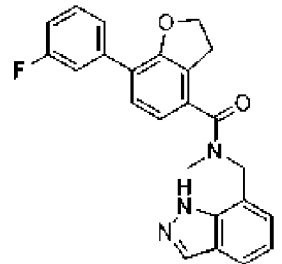
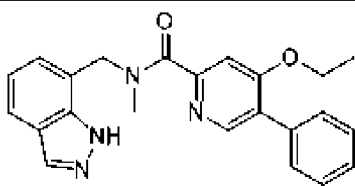
	031
	032
	033
	034
	035
	036

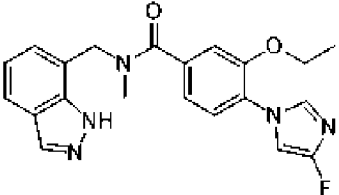
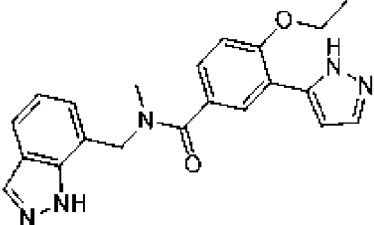
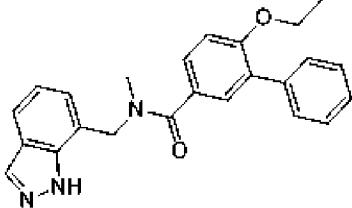
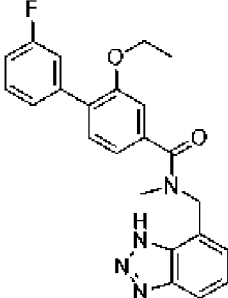
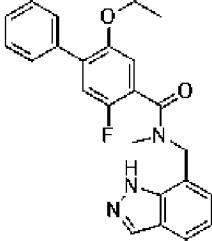
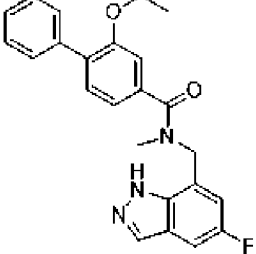
	037
	038
	039
	040
	041
	042

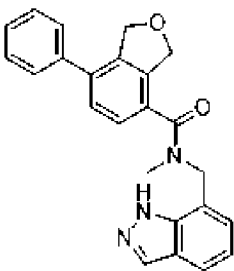
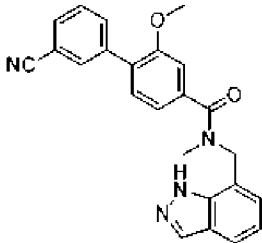
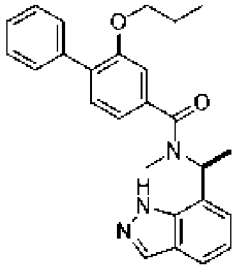
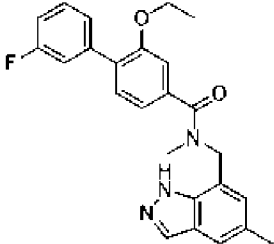
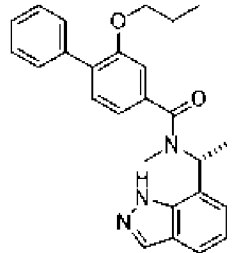
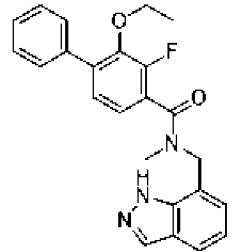
	043
	044
	045
	046
	047
	048

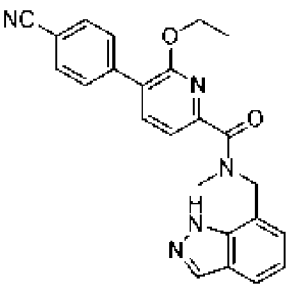
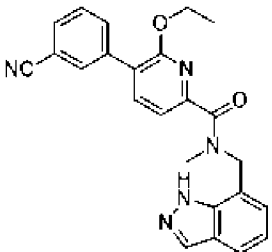
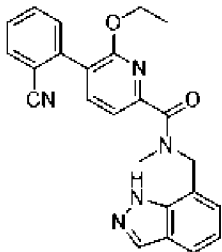
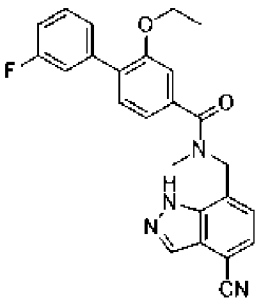
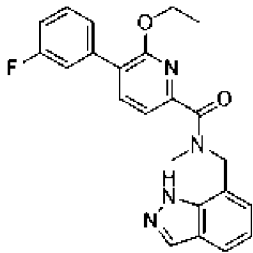
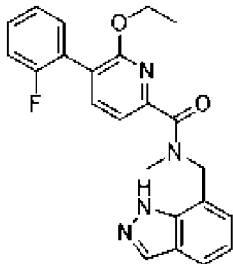
	049
	050
	051
	052
	053
	054

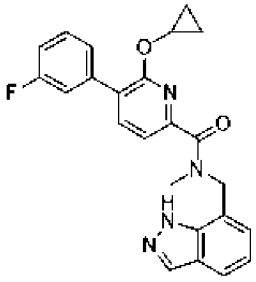
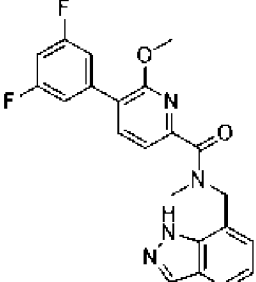
	055
	056
	057
	058
	059
	060

	061
	062
	063
	064
	065
	066

	067
	068
	069
	070
	071
	072

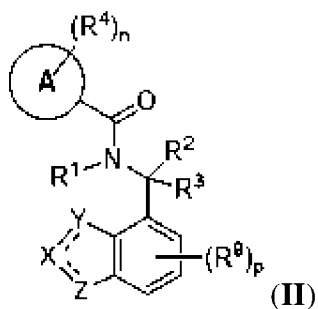
	073
	074
	075
	076
	077
	078

	079
	080
	081
	082
	083
	084

	085
	086

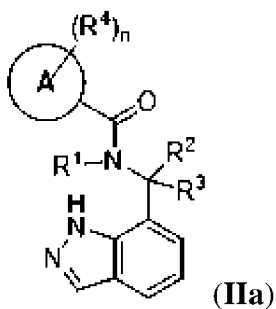
или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще одном варианте осуществления соединение Формулы I представляет собой соединение Формулы II:



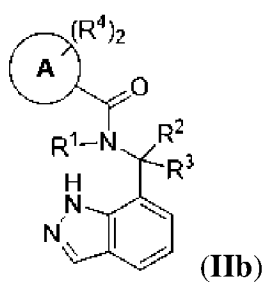
или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном из вариантов осуществления соединение Формулы II представляет собой соединение Формулы IIa:



или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном из вариантов осуществления соединение Формулы II представляет собой соединение Формулы IIb:



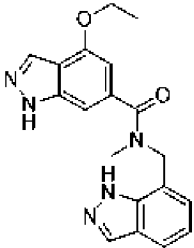
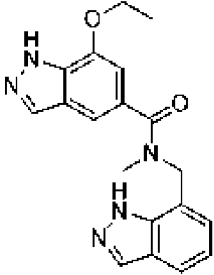
или его фармацевтически приемлемую соль.

где два R^4 вместе с кольцом А образуют кольцо, выбранное из группы, состоящей из дигидробензооксазина, дигидробензодиоксина, индазола и индола, все из которых необязательно замещены одним, двумя или тремя R^7 .

В другом варианте осуществления соединение Формулы II выбрано из группы, состоящей из соединения, представленного в Таблице 3.

Таблица 3.

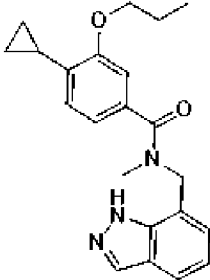
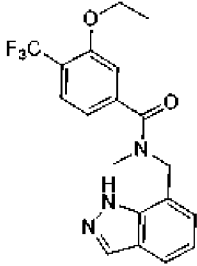
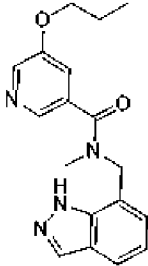
Структура	Соединение №
	015
	016
	024
	025

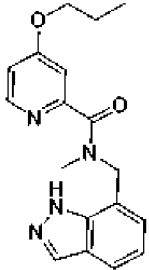
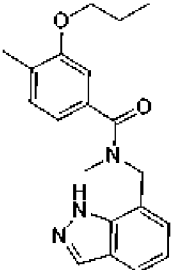
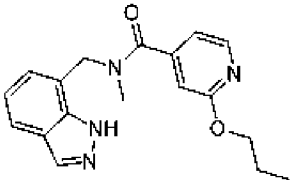
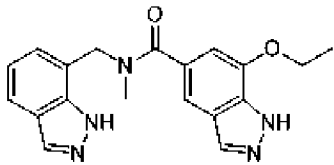
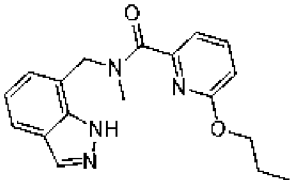
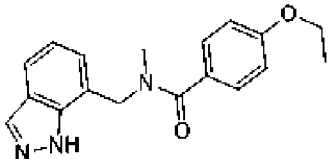
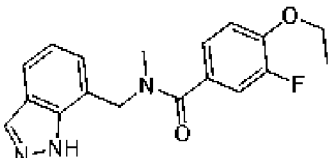
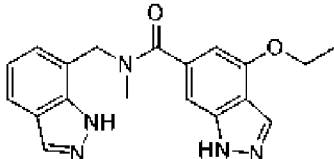
	026
	027

или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления соединение Формулы II выбрано из группы, состоящей из соединения из Таблицы 4.

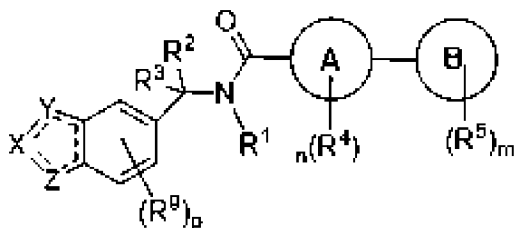
Таблица 4.

Структура	№
	087
	088
	089

	090
	091
	092
	093
	094
	095
	096
	097

или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте в настоящем документе предложено соединение Формулы III:



(III)

или его фармацевтически приемлемую соль.

где

== представляет собой необязательную двойную связь;

X представляет собой CH, N, NH или N(C₁₋₆ алкил);

Y и Z каждый независимо выбран из группы, состоящей из NH, NR⁹, O, S, N, CH и CR⁹;

кольцо A выбрано из группы, состоящей из C₆₋₁₀ арила, 5-6-членного гетероарила, C₃₋₁₀ циклоалкила и 4-10-членного гетероциклоалкила;

кольцо B выбрано из группы, состоящей из фенила, 5-6-членного гетероарила, C₃₋₆-циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила;

альтернативно, кольцо B отсутствует и m равно 0;

R¹ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₆ алкила и C₃₋₆ циклоалкила, где каждый алкил и циклоалкил необязательно замещен R⁶;

R² и R³ каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₆ алкила, C₃₋₆ циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила;

альтернативно, R² и R³ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из группы, состоящей из C₃₋₇ циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила;

каждый R⁴ независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила, галогена, OH, OR⁶, NH₂, NH(C₁₋₆ алкил), N(C₁₋₆ алкил)₂, NHCOR⁶, CN, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₇ циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила и COR⁶;

альтернативно, два R⁴ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо, выбранное из группы, состоящей из фенила, 5-6-членного гетероарила, C₄₋₆-циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя или тремя R⁷;

каждый R⁵ независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, галогена, OH, OR⁶, NH₂, NH(C₁₋₆ алкил), N(C₁₋₆ алкила)₂, NHCOR⁶, CN, C₃₋₇ циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, COR⁶ и SO₂R⁶;

альтернативно, два R⁵ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо, выбранное из группы, состоящей из фенила, 5-6-членного гетероарила, C₄₋₆-циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя или тремя R⁷;

каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{0-6} алкил- C_{6-10} арила, C_{0-6} алкил-5-10-членного гетероарила, OC_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, галогена, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкила) и $N(C_{1-6}$ алкила) $_2$;

каждый R^7 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, OH , OC_{1-6} алкила, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкила), $N(C_{1-6}$ алкила) $_2$, CN , COR^8 и SO_2R^8 ;

каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, OC_{1-6} алкила, галогена, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкила) и $N(C_{1-6}$ алкила) $_2$;

каждый R^9 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, OC_{1-6} алкила, галогена, CN , OH , NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкила) и $N(C_{1-6}$ алкила) $_2$;

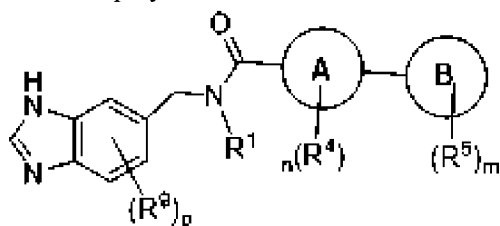
m равно 0, 1, 2 или 3;

n равно 1, 2 или 3; и

p равно 0, 1, 2 или 3.

В одном варианте осуществления Формулы III кольцо A выбрано из группы, состоящей из C_{6-10} арила, 5-6-членного гетероарила и C_{4-10} циклоалкила. В одном варианте осуществления m равно 1 и n равно 1. В другом варианте осуществления m равно 0 и n равно 0. В другом варианте осуществления m равно 1, а n равно 0. В другом варианте осуществления m равно 0, а n равно 1.

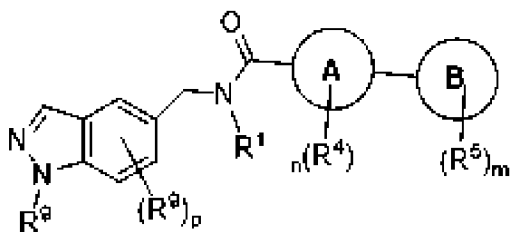
В одном из вариантов осуществления соединение Формулы III представляет собой соединение Формулы IIIa:



(IIIa)

или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления соединение Формулы III представляет собой соединение Формулы IIIb:

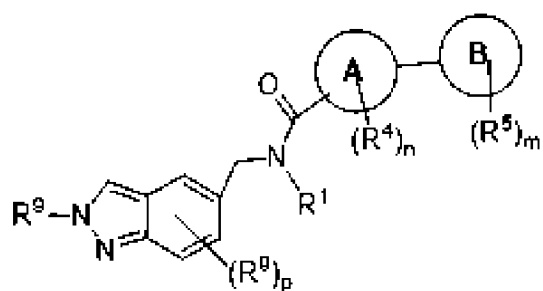


(IIIb)

где p равно 0, 1 или 2;

или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще одном варианте осуществления соединение Формулы III представляет собой соединение Формулы IIIc:



(IIIc)

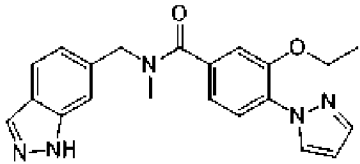
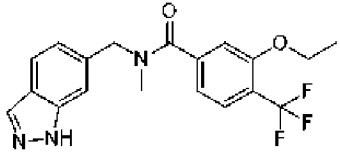
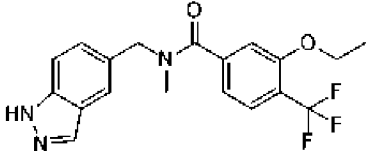
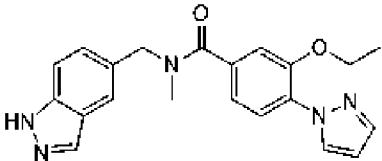
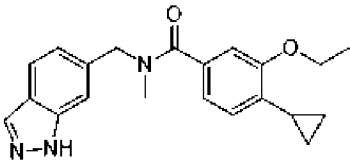
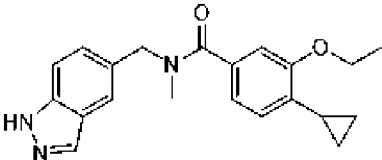
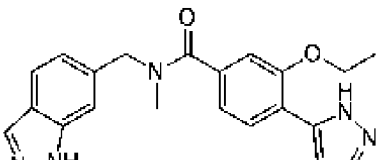
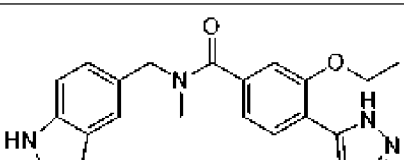
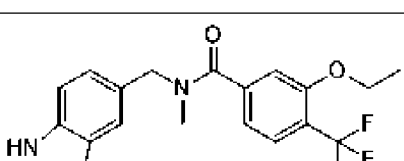
где p равно 0, 1 или 2;

или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще одном варианте осуществления соединение Формулы III выбрано из группы, состоящей из соединения Таблицы 5.

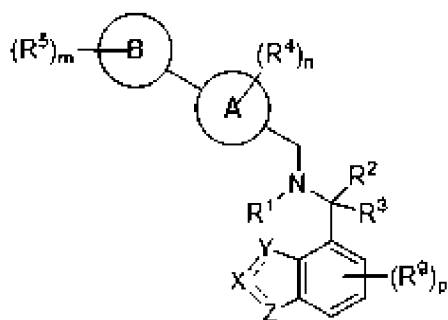
Таблица 5.

Структура	№
	098
	099
	100
	101
	102
	103

	104
	105
	106
	107
	108
	109
	110
	111
	112

или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще одном аспекте в настоящем документе предложено соединение Формулы IV:



(IV)

или его фармацевтически приемлемую соль.

где

$\equiv$ представляет собой необязательную двойную связь;

X представляет собой CH, N, NH или N(C₁₋₆ алкил);

Y и Z каждый независимо выбран из группы, состоящей из NH, NR⁹, O, S, N, CH и CR⁹;

кольцо A выбрано из группы, состоящей из C₆₋₁₀ арила, 5-6-членного гетероарила, C₃₋₁₀ циклоалкила и 4-10-членного гетероциклоалкила;

кольцо B выбрано из группы, состоящей из фенила, 5-6-членного гетероарила, C₃₋₆ циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила;

альтернативно, кольцо B отсутствует и m равно 0;

R¹ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₆ алкила и C₃₋₆ циклоалкила, где каждый алкил и циклоалкил необязательно замещен R⁶;

R² и R³ каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₆ алкила, C₃₋₆ циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила;

альтернативно, R² и R³ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из группы, состоящей из C₃₋₇ циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила;

каждый R⁴ независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила, галогена, OH, OR⁶, NH₂, NH(C₁₋₆ алкил), N(C₁₋₆ алкил)₂, NHCOR⁶, CN, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₇ циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила и COR⁶;

альтернативно, два R⁴ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо, выбранное из группы, состоящей из фенила, 5-6-членного гетероарила, C₄₋₆ циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя или тремя R⁷;

каждый R⁵ независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, галогена, OH, OR⁶, NH₂, NH(C₁₋₆ алкил), N(C₁₋₆ алкила)₂, NHCOR⁶, CN, C₃₋₇ циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, COR⁶ и SO₂R⁶;

альтернативно, два R⁵ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо, выбранное из группы, состоящей из фенила, 5-6-членного гетероарила, C₄₋₆ циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя или тремя R⁷;

каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{0-6} алкил- C_{6-10} арила, C_{0-6} алкил-5-10-членного гетероарила, OC_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, галогена, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкила) и $N(C_{1-6}$ алкила) $_2$;

каждый R^7 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, OH , OC_{1-6} алкила, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкила), $N(C_{1-6}$ алкила) $_2$, CN , COR^8 и SO_2R^8 ;

каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, OC_{1-6} алкила, галогена, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкила) и $N(C_{1-6}$ алкила) $_2$;

каждый R^9 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, OC_{1-6} алкила, галогена, CN , OH , NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкила) и $N(C_{1-6}$ алкила) $_2$;

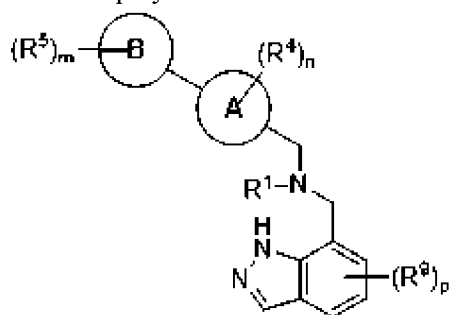
m равно 0, 1, 2 или 3;

n равно 1, 2 или 3; и

p равно 0, 1, 2 или 3.

В одном варианте осуществления Формулы IV кольцо A выбрано из группы, состоящей из C_{6-10} арила, 5-6-членного гетероарила и C_{4-10} циклоалкила. В одном варианте осуществления m равно 1 и n равно 1. В другом варианте осуществления m равно 0 и n равно 0. В другом варианте осуществления m равно 1, а n равно 0. В другом варианте осуществления m равно 0, а n равно 1.

В одном из вариантов осуществления соединение Формулы IV представляет собой соединение Формулы IVa:



(IVa)

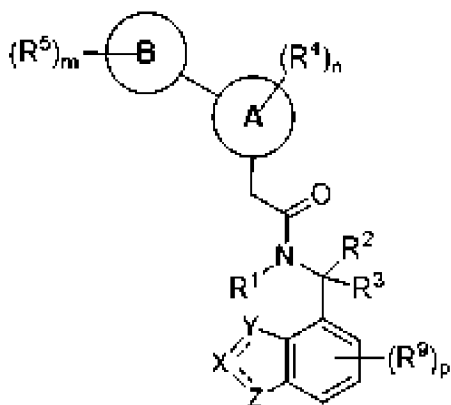
или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще одном варианте соединения Формулы IV представляет собой

Структура	№
	113

или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще одном аспекте в настоящем документе предложено соединение Формулы V:



(V)

или его фармацевтически приемлемую соль.

где

== представляет собой необязательную двойную связь;

X представляет собой CH, N, NH или N(C₁₋₆ алкил);

Y и Z каждый независимо выбран из группы, состоящей из NH, NR⁹, O, S, N, CH и CR⁹;

кольцо A выбрано из группы, состоящей из C₆₋₁₀ арила, 5-6-членного гетероарила, C₃₋₁₀ циклоалкила и 4-10-членного гетероциклоалкила;

кольцо B выбрано из группы, состоящей из фенила, 5-6-членного гетероарила, C₃₋₆ циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила;

альтернативно, кольцо B отсутствует и m равно 0;

R¹ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₆ алкила и C₃₋₆ циклоалкила, где каждый алкил и циклоалкил необязательно замещен R⁶;

R² и R³ каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₆ алкила, C₃₋₆ циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила;

альтернативно, R² и R³ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из группы, состоящей из C₃₋₇ циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила;

каждый R⁴ независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила, галогена, OH, OR⁶, NH₂, NH(C₁₋₆ алкил), N(C₁₋₆ алкил)₂, NHCOR⁶, CN, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₇ циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила и COR⁶;

альтернативно, два R⁴ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо, выбранное из группы, состоящей из фенила, 5-6-членного гетероарила, C₄₋₆ циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя или тремя R⁷;

каждый R⁵ независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, галогена, OH, OR⁶, NH₂, NH(C₁₋₆ алкил), N(C₁₋₆ алкила)₂, NHCOR⁶, CN, C₃₋₇ циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, COR⁶ и SO₂R⁶;

альтернативно, два R⁵ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо, выбранное из группы, состоящей из фенила, 5-6-членного гетероарила, C₄₋₆

циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя или тремя R^7 ;

каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{0-6} алкил- C_{6-10} арила, C_{0-6} алкил-5-10-членного гетероарила, OC_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, галогена, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкила) и $N(C_{1-6}$ алкила) $_2$;

каждый R^7 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, OH , OC_{1-6} алкила, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкила), $N(C_{1-6}$ алкила) $_2$, CN , COR^8 и SO_2R^8 ;

каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, OC_{1-6} алкила, галогена, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкила) и $N(C_{1-6}$ алкила) $_2$;

каждый R^9 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, OC_{1-6} алкила, галогена, CN , OH , NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкила) и $N(C_{1-6}$ алкила) $_2$;

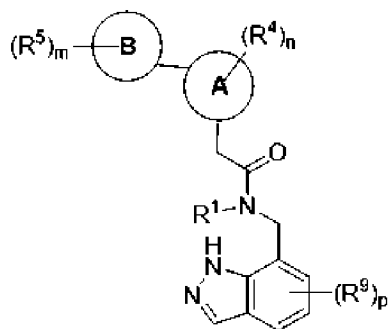
m равно 0, 1, 2 или 3;

n равно 1, 2 или 3; и

p равно 0, 1, 2 или 3.

В одном варианте осуществления Формулы V кольцо A выбрано из группы, состоящей из C_{6-10} арила, 5-6-членного гетероарила и C_{4-10} циклоалкила. В одном варианте осуществления m равно 1 и n равно 1. В другом варианте осуществления m равно 0 и n равно 0. В другом варианте осуществления m равно 1, а n равно 0. В другом варианте осуществления m равно 0, а n равно 1.

В одном из вариантов соединения Формулы V представляет собой соединение Формулы Va:

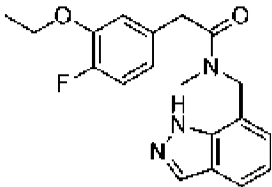


(Va)

или его фармацевтически приемлемую соль.

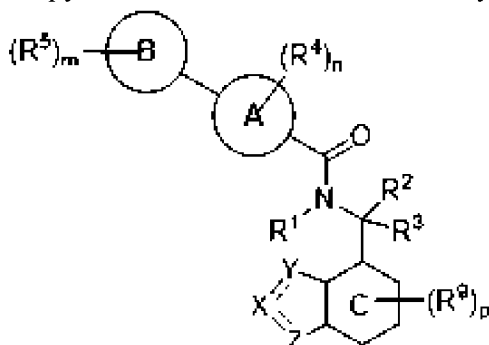
В другом варианте соединения Формулы V выбрано из группы, состоящей из

Структура	№
	114

	115
---	-----

или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте в настоящем документе предложено соединение Формулы VI:



(VI)

или его фармацевтически приемлемую соль.

где

== представляет собой необязательную двойную связь;

X представляет собой CH, N, NH или N(C₁₋₆ алкил);

Y и Z каждый независимо выбран из группы, состоящей из NH, NR⁹, O, S, N, CH и CR⁹;

кольцо A выбрано из группы, состоящей из C₆₋₁₀ арила, 5-6-членного гетероарила, C₃₋₁₀ циклоалкила и 4-10-членного гетероциклоалкила;

кольцо B выбрано из группы, состоящей из фенила, 5-6-членного гетероарила, C₃₋₆ циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила;

альтернативно, кольцо B отсутствует и m равно 0;

кольцо C представляет собой пиридин;

R¹ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₆ алкила и C₃₋₆ циклоалкила, где каждый алкил и циклоалкил необязательно замещен R⁶;

R² и R³ каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₆ алкила, C₃₋₆ циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила;

альтернативно, R² и R³ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из группы, состоящей из C₃₋₇ циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила;

каждый R⁴ независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила, галогена, OH, OR⁶, NH₂, NH(C₁₋₆ алкил), N(C₁₋₆ алкил)₂, NHCOR⁶, CN, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₇ циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила и COR⁶;

альтернативно, два R⁴ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо, выбранное из группы, состоящей из фенила, 5-6-членного гетероарила, C₄₋₆ циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно

замещен одним, двумя или тремя R^7 ;

каждый R^5 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, OH, OR^6 , NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкил), $N(C_{1-6}$ алкила) $_2$, $NHCOR^6$, CN, C_{3-7} циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, COR^6 и SO_2R^6 ;

альтернативно, два R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо, выбранное из группы, состоящей из фенила, 5-6-членного гетероарила, C_{4-6} циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя или тремя R^7 ;

каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{0-6} алкил- C_{6-10} арила, C_{0-6} алкил-5-10-членного гетероарила, OC_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, галогена, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкила) и $N(C_{1-6}$ алкила) $_2$;

каждый R^7 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, OH, OC_{1-6} алкила, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкила), $N(C_{1-6}$ алкила) $_2$, CN, COR^8 и SO_2R^8 ;

каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, OC_{1-6} алкила, галогена, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкила) и $N(C_{1-6}$ алкила) $_2$;

каждый R^9 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, OC_{1-6} алкила, галогена, CN, OH, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкила) и $N(C_{1-6}$ алкила) $_2$;

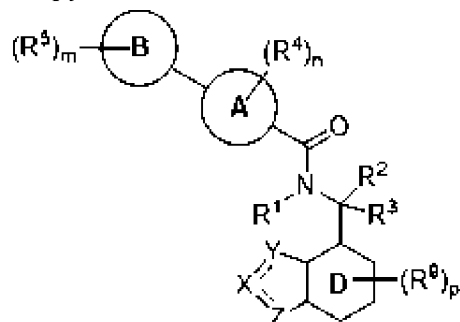
m равно 0, 1, 2 или 3;

n равно 1, 2 или 3; и

p равно 0, 1, 2 или 3.

В одном варианте осуществления Формулы VI кольцо A выбрано из группы, состоящей из C_{6-10} арила, 5-6-членного гетероарила и C_{4-10} циклоалкила. В одном варианте осуществления m равно 1 и n равно 1. В другом варианте осуществления m равно 0 и n равно 0. В другом варианте осуществления m равно 1, а n равно 0. В другом варианте осуществления m равно 0, а n равно 1.

В другом аспекте в настоящем документе предложено соединение Формулы VII:



(VII)

или его фармацевтически приемлемую соль, где

== представляет собой необязательную двойную связь;

X представляет собой CH, N, NH или $N(C_{1-6}$ алкил);

Y и Z каждый независимо выбран из группы, состоящей из NH, NR^9 , O, S, N, CH и CR^9 ;

кольцо А выбрано из группы, состоящей из C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкила и 4-10-членного гетероциклоалкила;

кольцо В выбрано из группы, состоящей из фенила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-6} циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила;

альтернативно, кольцо В отсутствует и m равно 0;

кольцо D представляет собой фенил или пиридин;

R^1 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, OC_{1-6} алкила, OC_{3-6} циклоалкила, $O(C_{0-6}$ алкил- C_{6-10} арила), C_{0-6} алкил- C_{6-10} арила и OH, где каждый алкил, арил и циклоалкил необязательно замещен R^6 ;

R^2 и R^3 каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила;

альтернативно, R^2 и R^3 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из группы, состоящей из C_{3-7} циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила;

каждый R^4 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, галогена, OH, OR^6 , NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкил), $N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, C_{1-6} алкил- $NHCOR^6$, $NHCOR^6$, CN, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил и COR^6 ;

альтернативно, два R^4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо, выбранное из группы, состоящей из фенила, 5-6-членного гетероарила, C_{4-6} циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя или тремя R^7 ;

каждый R^5 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, OH, OR^6 , NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкил), $N(C_{1-6}$ алкила) $_2$, $NHCOR^6$, CN, C_{3-7} циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, COR^6 и SO_2R^6 ;

альтернативно, два R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо, выбранное из группы, состоящей из фенила, 5-6-членного гетероарила, C_{4-6} циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя или тремя R^7 ;

каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{0-6} алкил- C_{6-10} арила, C_{0-6} алкил-5-10-членного гетероарила, OC_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, галогена, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкила) и $N(C_{1-6}$ алкила) $_2$;

каждый R^7 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, OH, OC_{1-6} алкила, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкила), $N(C_{1-6}$ алкила) $_2$, CN, COR^8 и SO_2R^8 ;

каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, OC_{1-6} алкила, галогена, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкила) и $N(C_{1-6}$ алкила) $_2$;

каждый R^9 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкил-OH, OC_{1-6} алкила, C_{1-6} алкил- OC_{1-6} алкила, O (C_{3-6} циклоалкила), галогена, CN, OH, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкила) и $N(C_{1-6}$ алкила) $_2$;

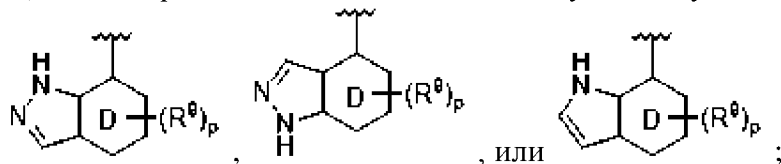
m равно 0, 1, 2 или 3;

n равно 0, 1, 2 или 3; и

p равно 0, 1, 2 или 3.

В одном варианте осуществления Формулы VII,

X, Y и Z определяются как имеющие одну из следующих основных структур:



Кольцо A представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил;

Кольцо B представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил;

Кольцо D представляет собой фенил или пиридин;

R¹ представляет собой H или C₁₋₃ алкил;

R² и R³ каждый независимо выбран из группы, состоящей из H и C₁₋₃ алкила;

каждый R⁴ независимо выбран из группы, состоящей из галогена, OH, OR⁶, NH₂, NH(C₁₋₃ алкила), N(C₁₋₃ алкила)₂, C₁₋₃ алкил-NHCOR⁶, NHCOR⁶, CN, C₁₋₃ галогеналкила, C₃₋₇ циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила и COR⁶;

каждый R⁵ независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, галогена, OH, OR⁶, NH₂, NH(C₁₋₃ алкила), N(C₁₋₃ алкила)₂, NHCOR⁶, CN, C₃₋₇ циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, COR⁶ и SO₂R⁶;

каждый R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₀₋₆ алкил-C₆₋₁₀ арила, C₀₋₆ алкил-5-6-членного гетероарила, OC₁₋₃ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, галогена, NH₂, NH(C₁₋₃ алкила) и N(C₁₋₃ алкила)₂;

каждый R⁹ независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₃ галогеналкила, C₁₋₃ алкил-OH, OC₁₋₃ алкила, галогена и CN;

m равно 0, 1 или 2;

n равно 0, 1 или 2; и

p равен 0 или 1.

В другом варианте осуществления Формулы VII

X представляет собой N;

Y представляет собой NH;

Z представляет собой CH;

Кольцо A представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил;

Кольцо B представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил;

Кольцо D представляет собой фенил или пиридин;

R¹ представляет собой H или C₁₋₃ алкил;

R² и R³ каждый независимо выбран из группы, состоящей из H и C₁₋₃ алкила;

каждый R⁴ независимо выбран из группы, состоящей из галогена, OH, OR⁶, NH₂, NH(C₁₋₃ алкила), N(C₁₋₃ алкила)₂, C₁₋₃ алкил-NHCOR⁶, NHCOR⁶, CN, C₁₋₃ галогеналкила, C

3-7 циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила и COR^6 ;

каждый R^5 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, OH , OR^6 , NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_{1-3} \text{ алкила})$, $\text{N}(\text{C}_{1-3} \text{ алкила})_2$, NHCOR^6 , CN , C_{3-7} циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, COR^6 и SO_2R^6 ;

каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{0-6} алкил- C_{6-10} арила, C_{0-6} алкил-5-6-членного гетероарила, OC_{1-3} алкила, C_{3-6} циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, галогена, NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_{1-3} \text{ алкила})$ и $\text{N}(\text{C}_{1-3} \text{ алкила})_2$;

каждый R^9 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкил- OH , OC_{1-3} алкила, галогена и CN ;

m равно 0, 1 или 2;

n равно 0, 1 или 2; и

p равно 0 или 1. В другом варианте осуществления каждый R^9 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкил- OH , C_{1-3} галогеналкила и CN .

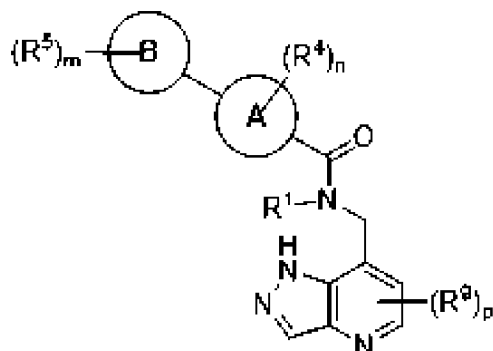
В другом варианте осуществления каждый R^4 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, OH , OR^6 , NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_{1-3} \text{ алкила})$, $\text{N}(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})_2$, CN , C_{1-3} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила и COR^6 ; и

каждый R^5 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, OH , OR^6 , NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_{1-3} \text{ алкила})$, $\text{N}(\text{C}_{1-3} \text{ алкила})_2$, CN , C_{3-7} циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила.

В одном из вариантов осуществления каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{3-6} циклоалкила, галогена, NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_{1-3} \text{ алкила})$ и $\text{N}(\text{C}_{1-3} \text{ алкила})_2$

В одном варианте осуществления m равно 1 и n равно 1. В другом варианте осуществления m равно 0 и n равно 0. В другом варианте осуществления m равно 1, а n равно 0. В другом варианте осуществления m равно 0, а n равно 1.

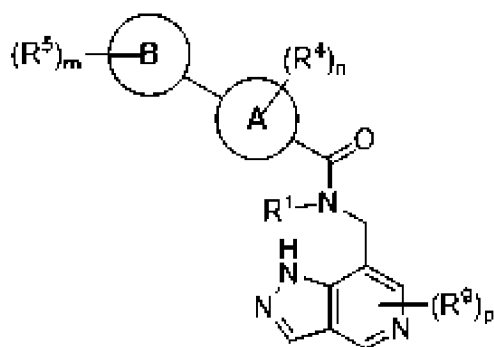
В одном из вариантов соединения Формулы VI представляет собой соединение Формулы VIa:



(VIa)

или его фармацевтически приемлемую соль.

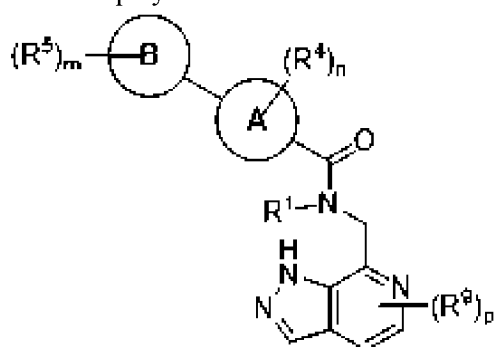
В другом варианте осуществления соединение Формулы VI представляет собой соединение Формулы VIb:



(VIb)

или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще одном варианте осуществления соединение Формулы VI представляет собой соединение Формулы VIc:



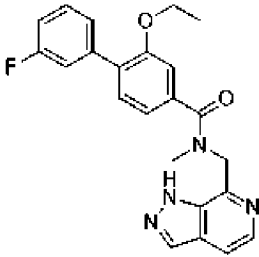
(VIc)

или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще одном варианте осуществления соединение Формулы VI выбрано из группы, состоящей из соединений в Таблице 6.

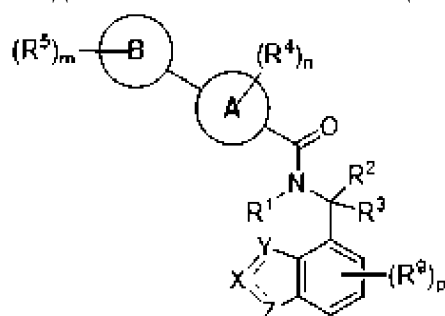
Таблица 6.

Структура	№
	116
	117

	118
---	-----

или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном из аспектов настоящего изобретения предложено соединение Формулы X:



(X)

или его фармацевтически приемлемую соль.

где

== представляет собой необязательную двойную связь;

X представляет собой CH, N, NH или N(C₁₋₆ алкил);

Y и Z каждый независимо выбран из группы, состоящей из NH, NR⁹, O, S, N, CH и CR⁹;

кольцо A выбрано из группы, состоящей из C₆₋₁₀ арила, 5-6-членного гетероарила, C₃₋₁₀ циклоалкила и 4-10-членного гетероциклоалкила;

кольцо B выбрано из группы, состоящей из фенила, 5-6-членного гетероарила, C₃₋₆ циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила;

альтернативно, кольцо B отсутствует и m равно 0;

R¹ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₆ алкила и C₃₋₆ циклоалкила, где каждый алкил и циклоалкил необязательно замещен R⁶;

R² и R³ каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₆ алкила, C₃₋₆ циклоалкила и 4-10-членного гетероциклоалкила, причем каждый из алкила, циклоалкила и гетероциклоалкила необязательно замещен R⁶;

альтернативно, R² и R³ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из группы, состоящей из C₃₋₇ циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила;

каждый R⁴ независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкил-O-C₁₋₆ алкила, галогена, OH, OR⁶, NH₂, NH(C₁₋₆ алкила), N(C₁₋₆ алкила)₂, NHCOR⁶, CN, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₇ циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила и COR⁶, где каждый из алкила, циклоалкила и гетероциклоалкила необязательно замещен R⁶;

альтернативно, два R⁴ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют

кольцо, выбранное из группы, состоящей из фенила, 5-6-членного гетероарила, C₄₋₆-циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя или тремя R⁷;

каждый R⁵ независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, галогена, OH, OR⁶, NH₂, NH(C₁₋₆ алкил), N(C₁₋₆ алкила)₂, NHCOR⁶, CN, C₃₋₇ циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, COR⁶ и SO₂R⁶;

альтернативно, два R⁵ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо, выбранное из группы, состоящей из фенила, 5-6-членного гетероарила, C₄₋₆-циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя или тремя R⁷;

каждый R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₀₋₆ алкил-C₆₋₁₀ арила, C₀₋₆ алкил-5-10-членного гетероарила, OC₁₋₆ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, галогена, OH, NH₂, NH(C₁₋₆ алкила) и N(C₁₋₆ алкила)₂;

каждый R⁷ независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, галогена, OH, OC₁₋₆ алкила, NH₂, NH(C₁₋₆ алкила), N(C₁₋₆ алкила)₂, CN, COR⁸ и SO₂R⁸;

каждый R⁸ независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила, OC₁₋₆ алкила, галогена, NH₂, NH(C₁₋₆ алкила) и N(C₁₋₆ алкила)₂;

каждый R⁹ независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила, OC₁₋₆ алкила, галогена, CN, OH, NH₂, NH(C₁₋₆ алкила), N(C₁₋₆ алкила)₂, C(O)NHR⁸, C(O)N(R⁸)₂ и NHC(O)R⁸;

m равно 0, 1, 2 или 3;

n равно 1, 2 или 3; и

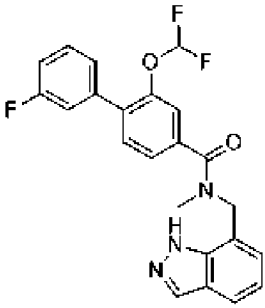
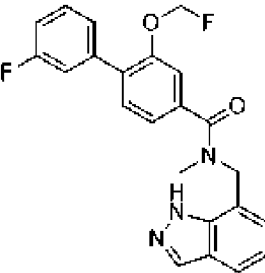
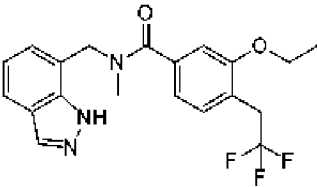
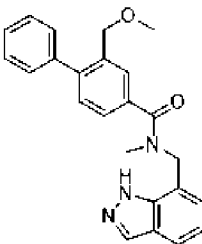
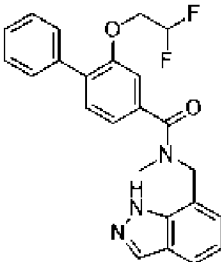
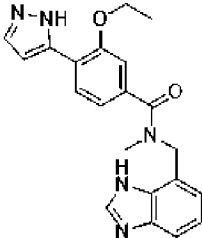
p равно 0, 1, 2 или 3.

В одном варианте осуществления формулы X кольцо A выбрано из группы, состоящей из C₆₋₁₀ арила, 5-6-членного гетероарила и C₄₋₁₀ циклоалкила. В одном варианте осуществления m равно 1 и n равно 1. В другом варианте осуществления m равно 0 и n равно 0. В другом варианте осуществления m равно 1, а n равно 0. В другом варианте осуществления m равно 0, а n равно 1.

В одном из вариантов осуществления соединения Формулы X выбрано из группы, состоящей из соединения, указанного в Таблице 7.

Таблица 7.

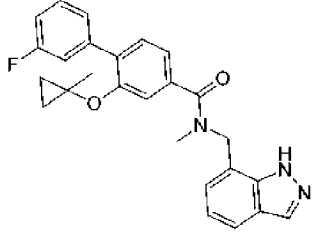
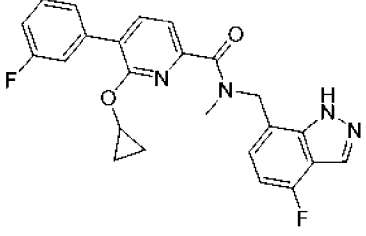
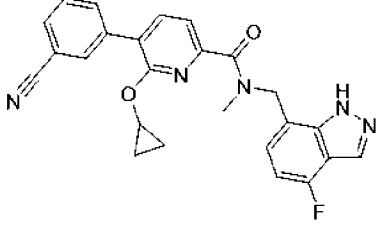
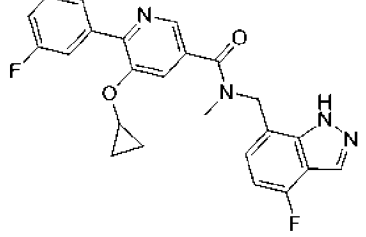
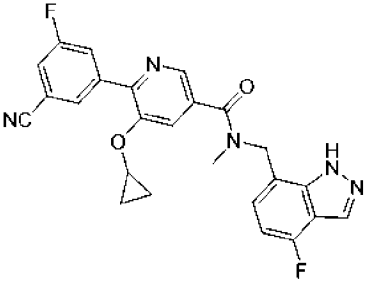
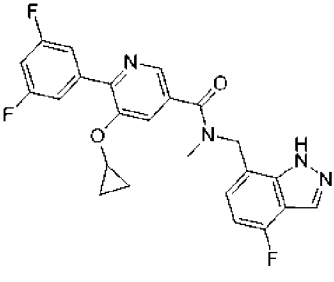
Структура	№
-----------	---

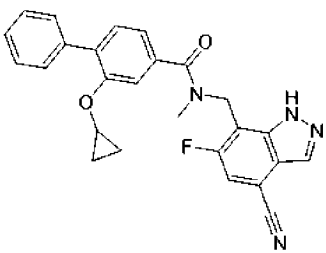
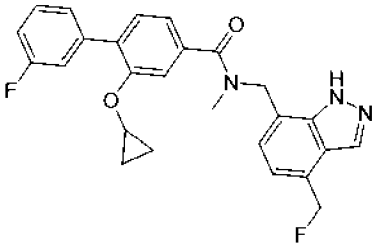
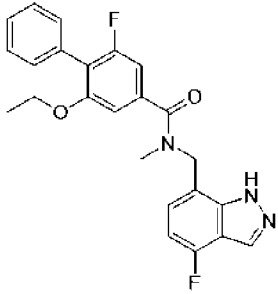
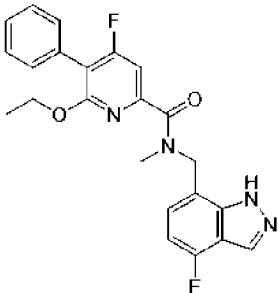
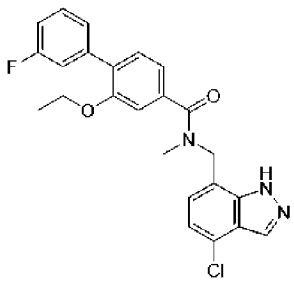
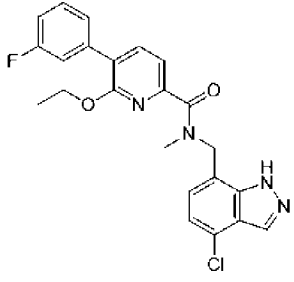
	119
	120
	121
	122
	123
	124

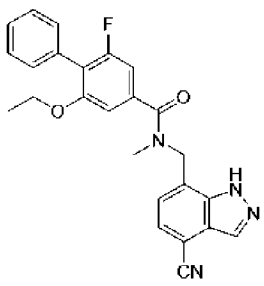
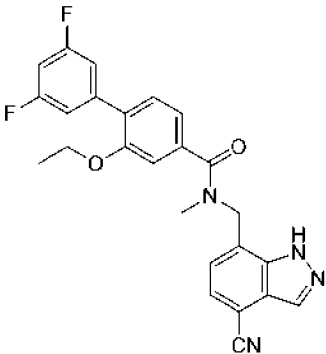
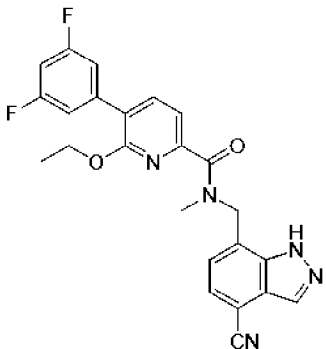
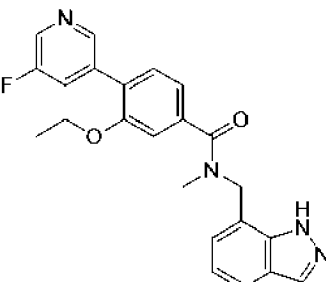
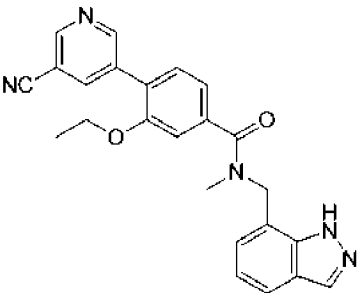
или его фармацевтически приемлемую соль.

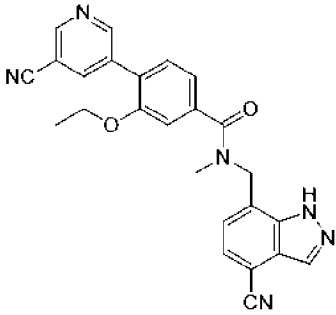
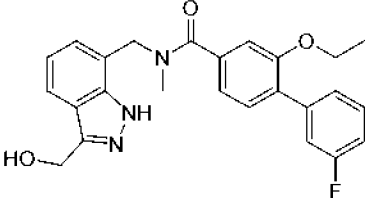
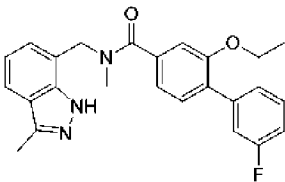
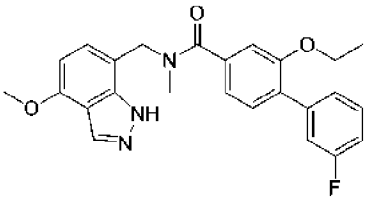
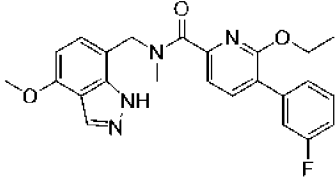
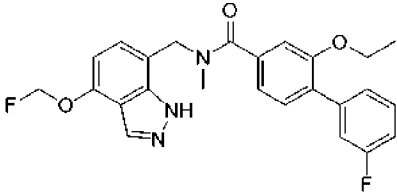
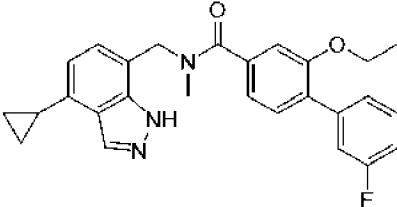
В другом варианте осуществления соединения формул, предложенных в настоящем документе, выбрано из группы, состоящей из соединений, представленных в Таблице 8.

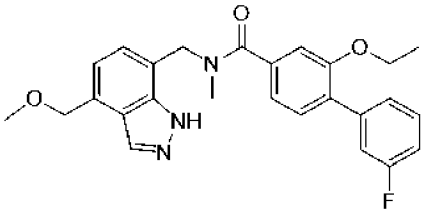
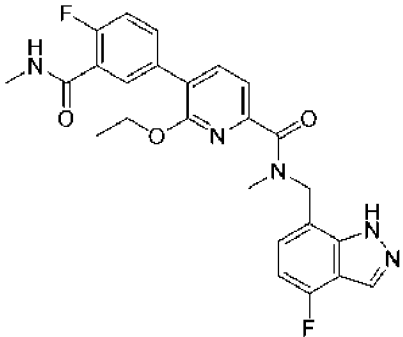
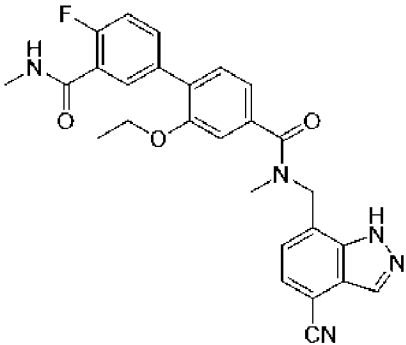
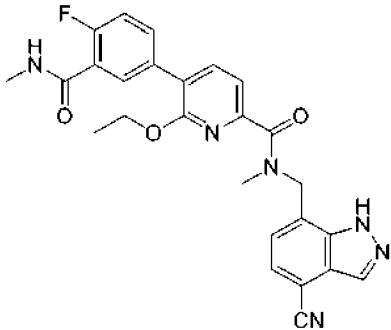
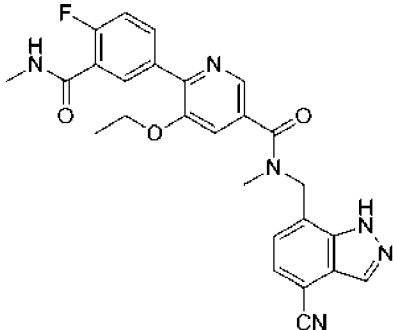
Таблица 8.

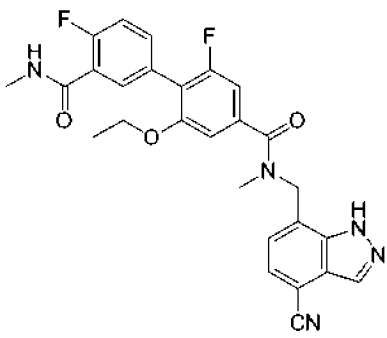
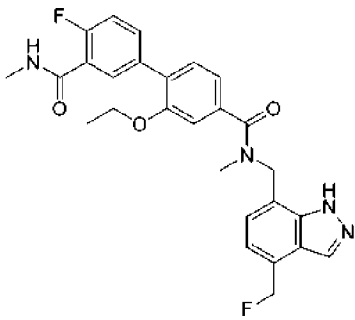
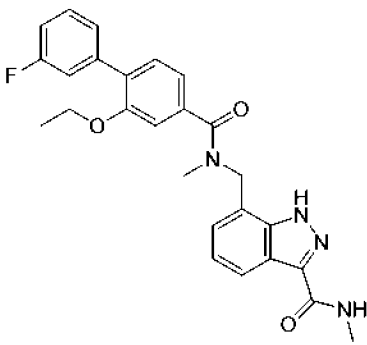
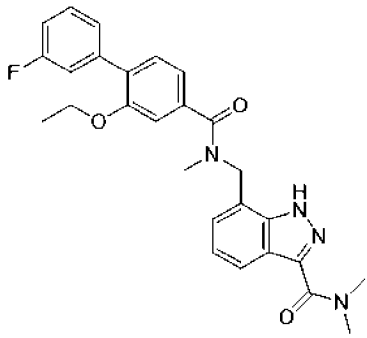
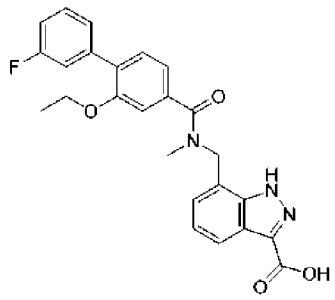
Структура	№
	125
	126
	127
	128
	129
	130

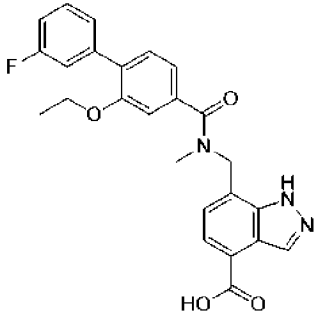
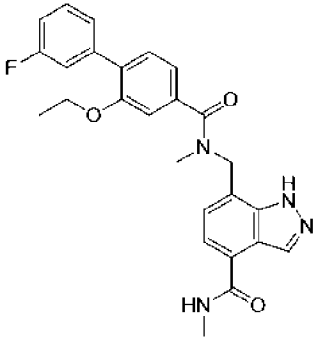
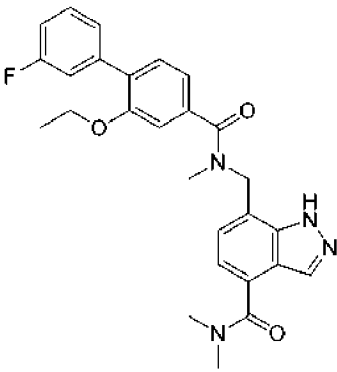
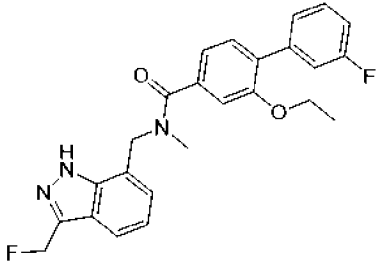
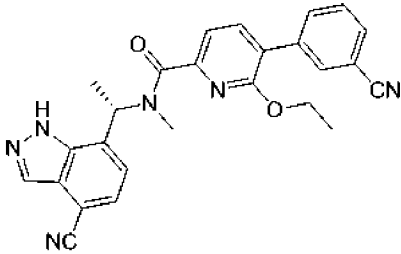
	131
	132
	133
	134
	135
	136

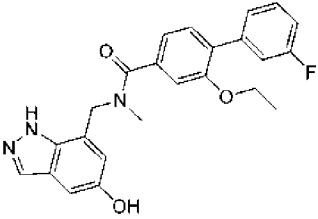
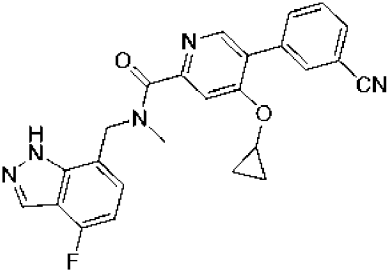
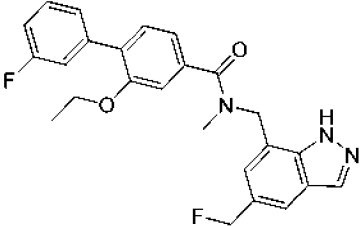
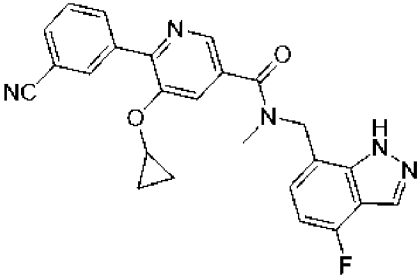
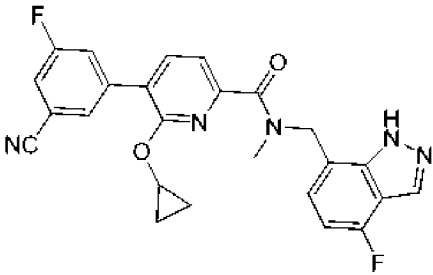
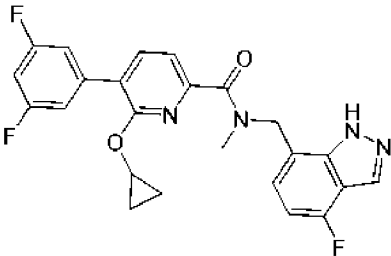
 <chem>CN(C)Cc1cnc2cc(C#N)ccc12C(=O)c1ccc(cc1)C2=CC=CC=C2F</chem>	137
 <chem>CN(C)Cc1cnc2cc(C#N)ccc12C(=O)c1ccc(cc1)C2=CC(=CC=C2)F</chem>	138
 <chem>CN(C)Cc1cnc2cc(C#N)ccc12C(=O)c1ccncc1C2=CC(=CC=C2)F</chem>	139
 <chem>CN(C)Cc1cnc2cc(C#N)ccc12C(=O)c1ccc(cc1)C2=CC=NC=C2F</chem>	140
 <chem>CN(C)Cc1cnc2cc(C#N)ccc12C(=O)c1ccc(cc1)C2=CC=NC=C2C#N</chem>	141

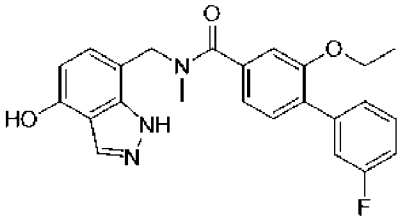
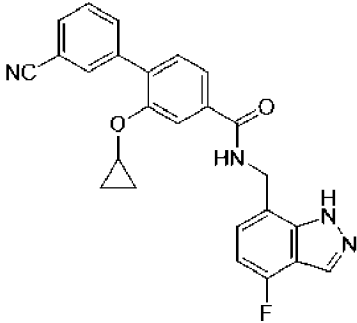
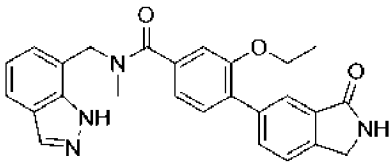
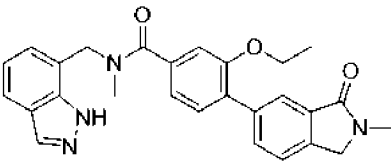
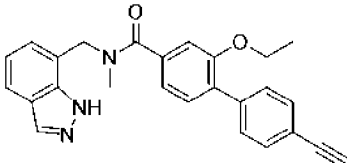
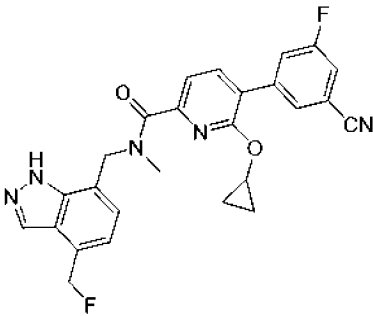
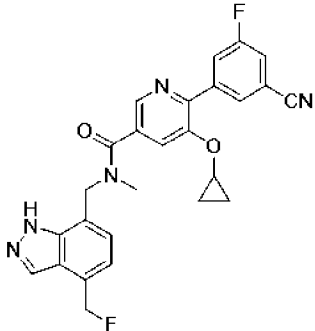
	142
	143
	144
	145
	146
	147
	148

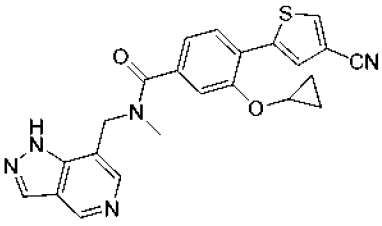
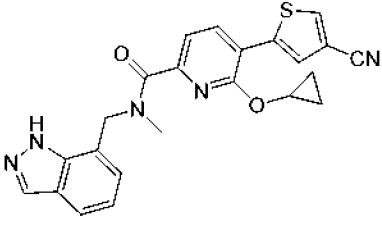
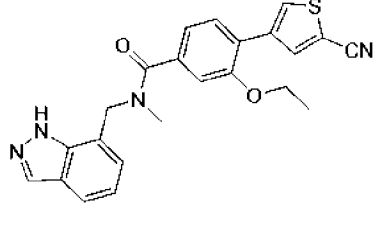
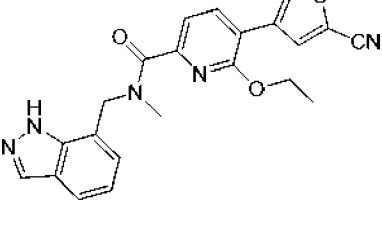
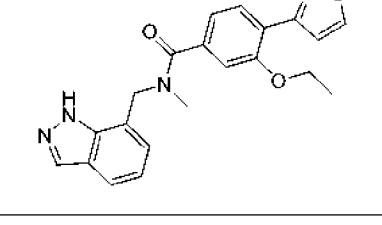
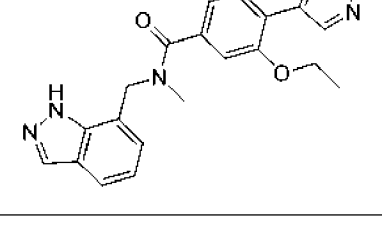
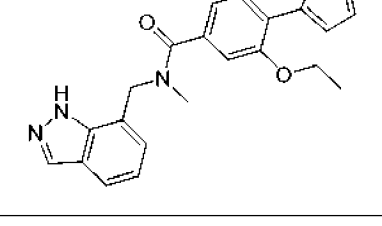
	149
	150
	151
	152
	153

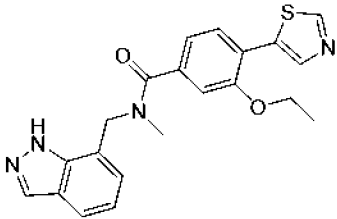
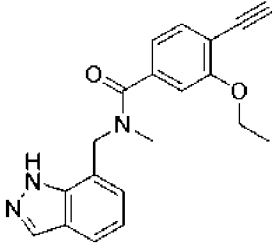
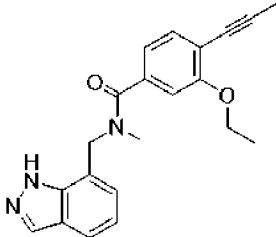
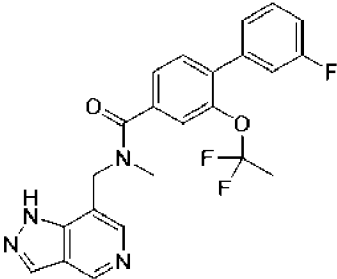
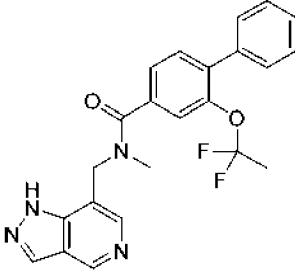
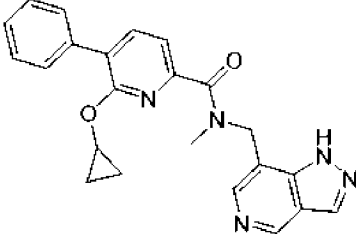
	154
	155
	156
	157
	158

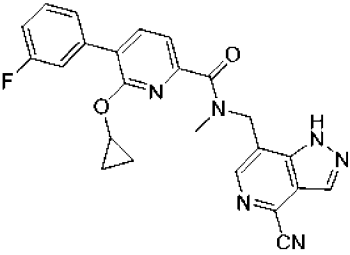
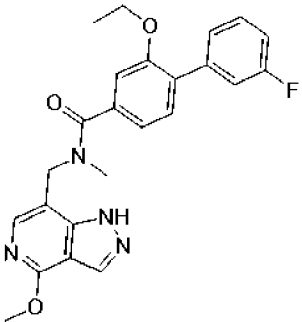
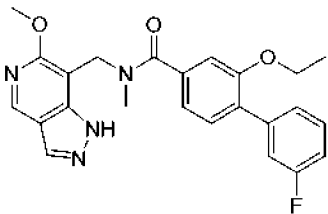
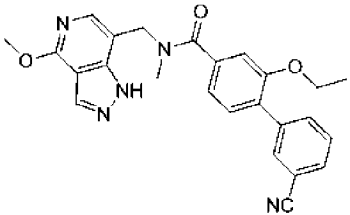
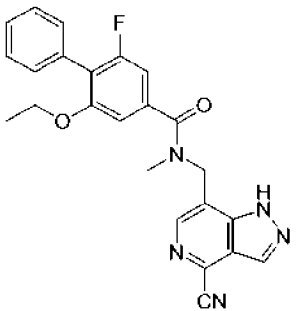
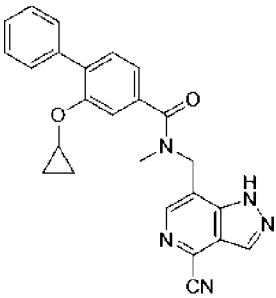
	159
	160
	161
	162
	163

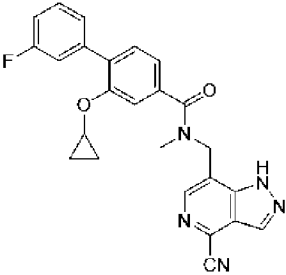
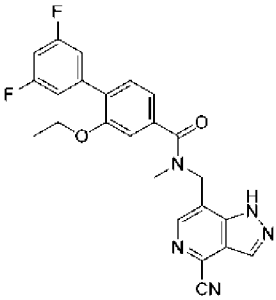
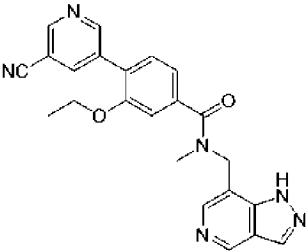
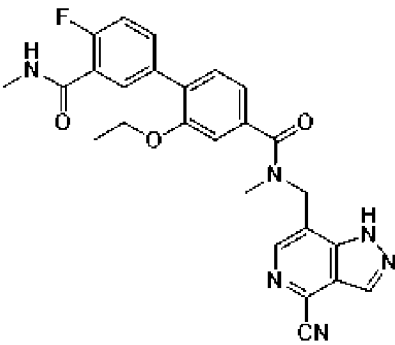
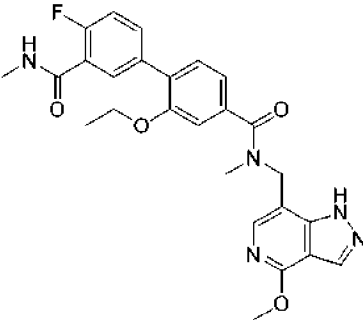
	164
	165
	166
	167
	168
	169

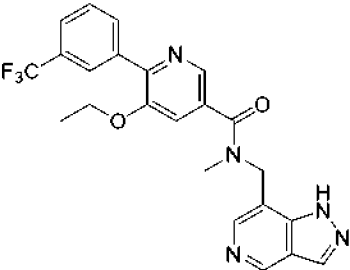
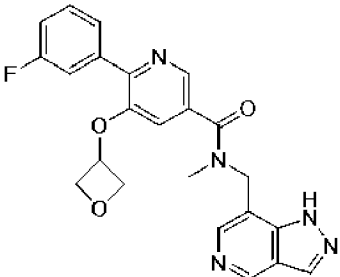
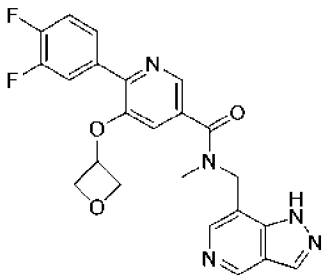
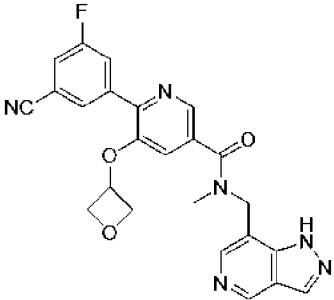
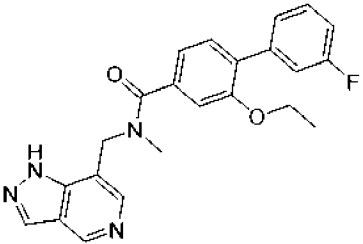
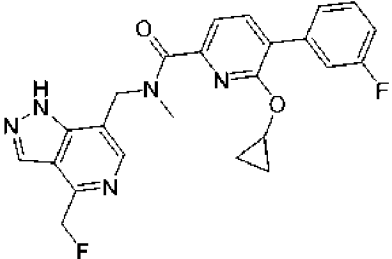
	170
	171
	172
	173
	174
	175
	176

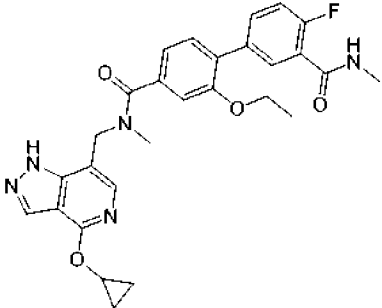
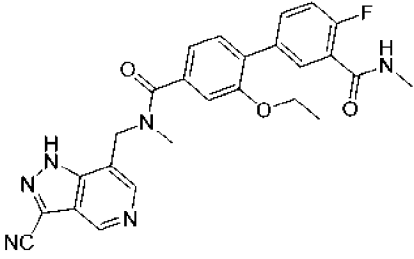
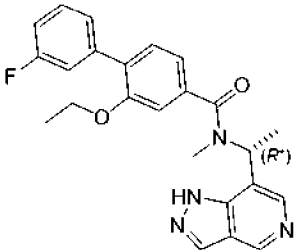
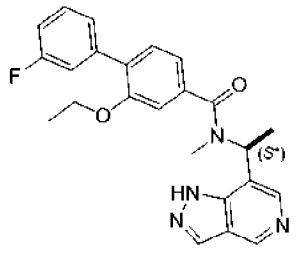
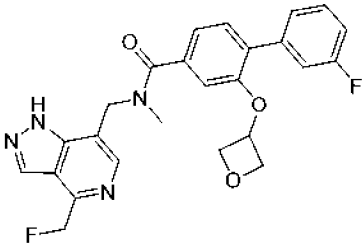
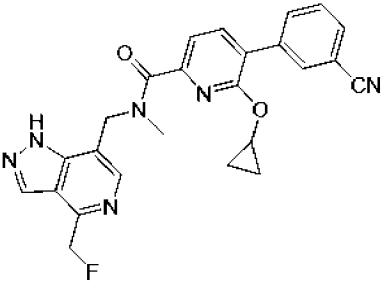
	177
	178
	179
	180
	181
	182
	183

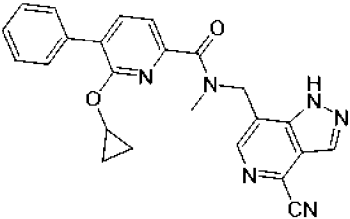
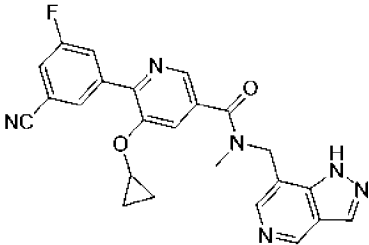
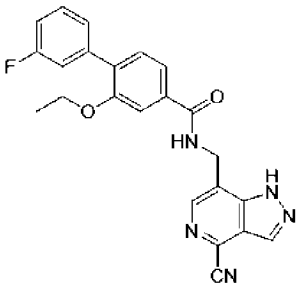
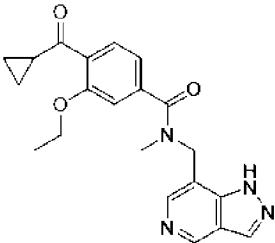
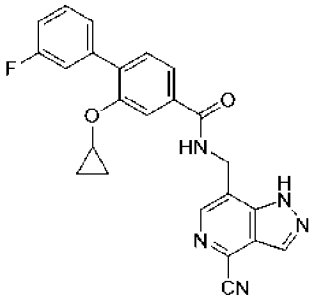
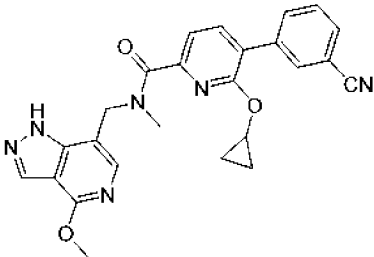
	184
	185
	186
	187
	188
	189

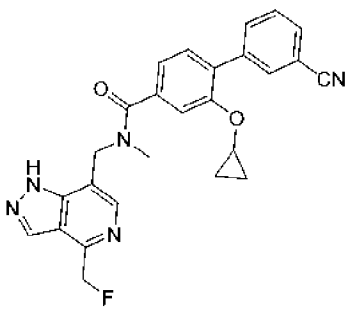
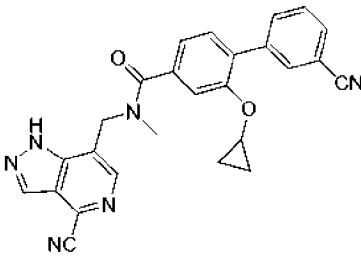
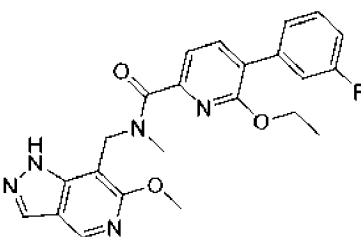
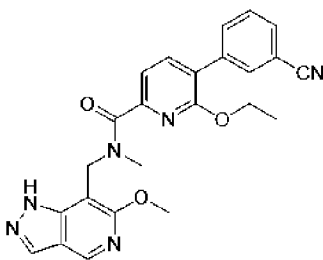
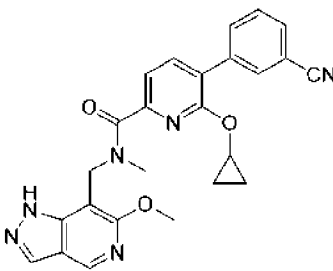
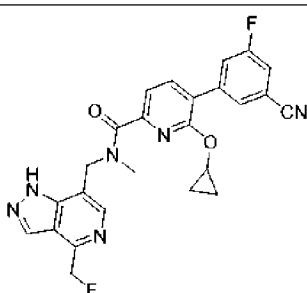
	190
	191
	192
	193
	194
	195

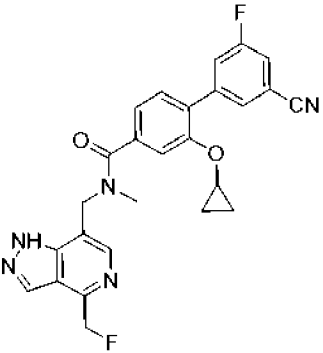
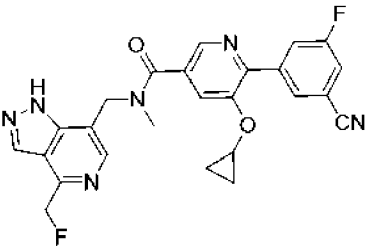
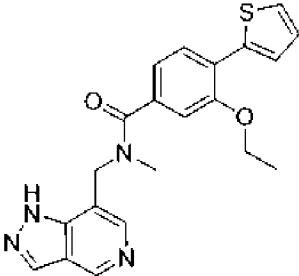
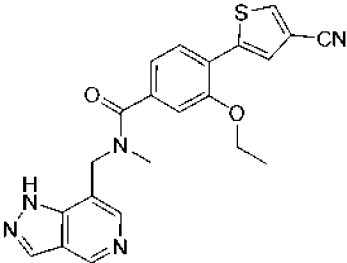
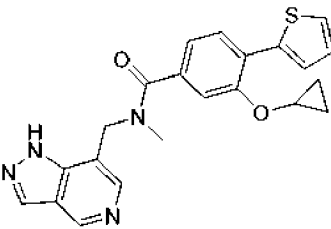
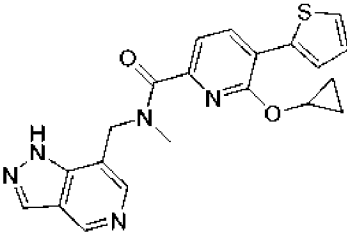
	196
	197
	198
	199
	200

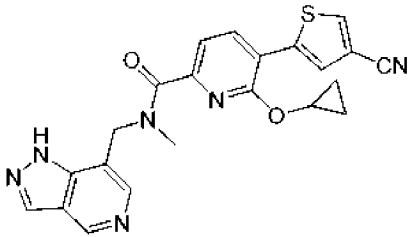
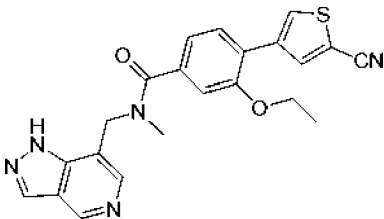
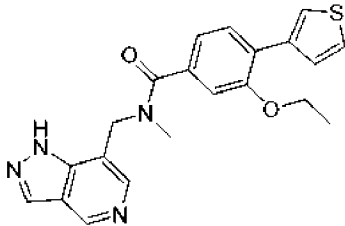
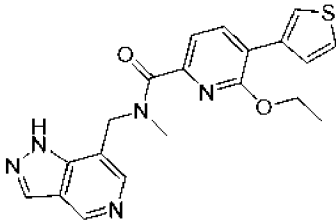
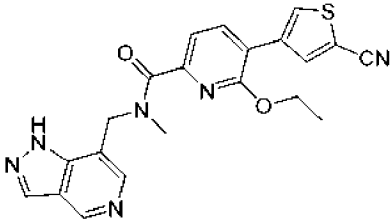
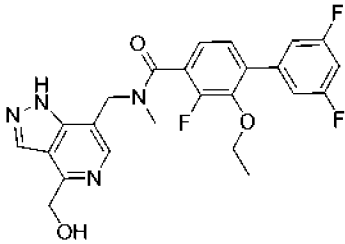
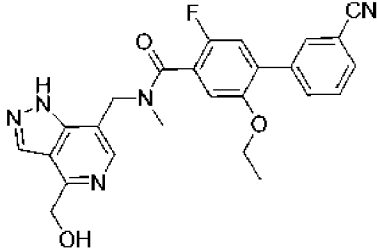
	201
	202
	203
	204
	205
	206

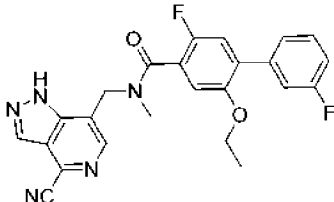
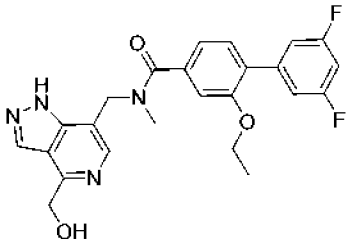
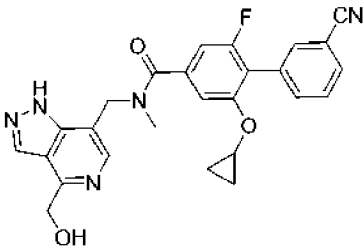
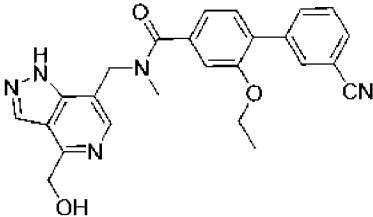
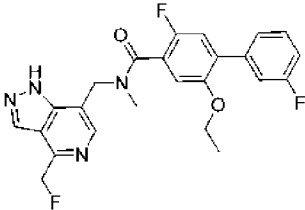
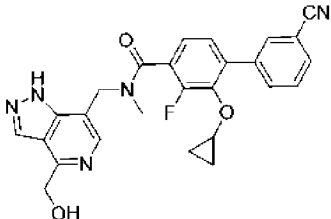
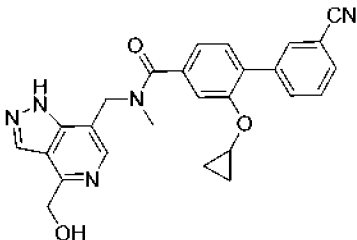
	207
	208
	209
	210
	211
	212

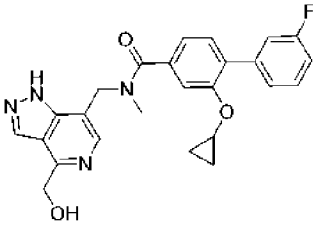
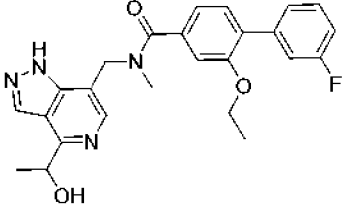
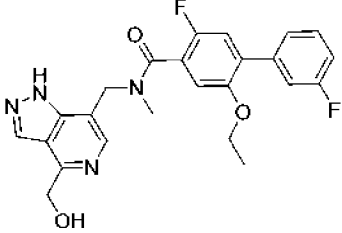
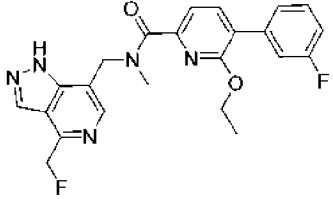
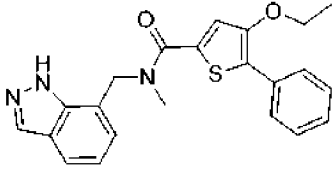
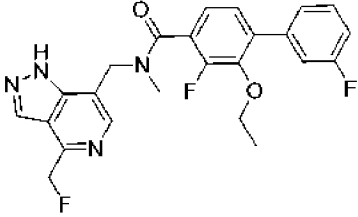
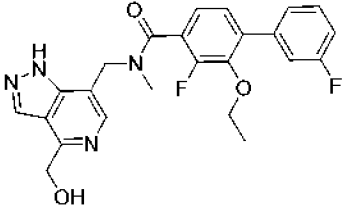
	213
	214
	215
	216
	217
	218

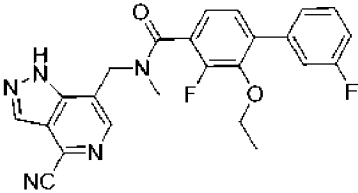
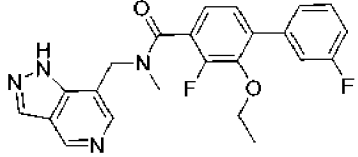
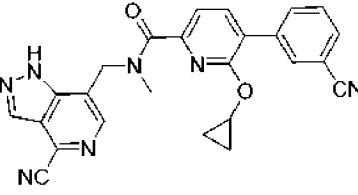
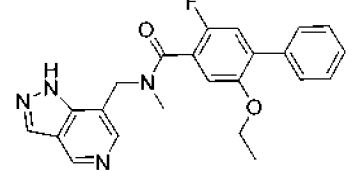
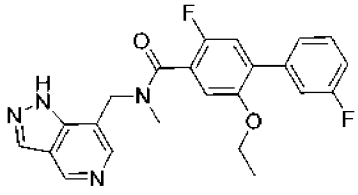
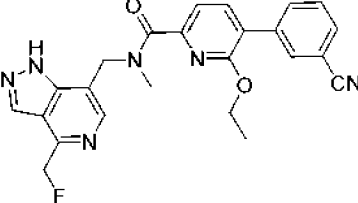
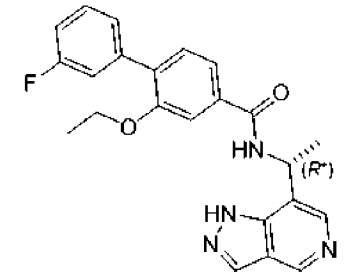
	219
	220
	221
	222
	223
	224

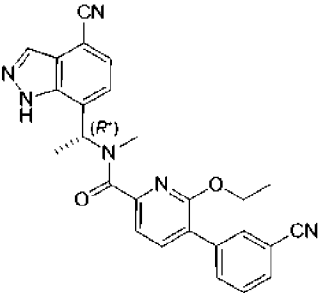
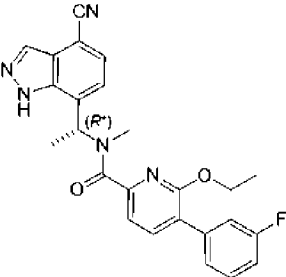
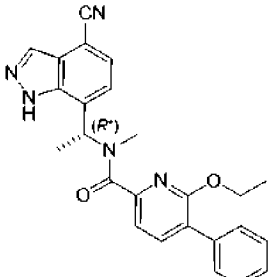
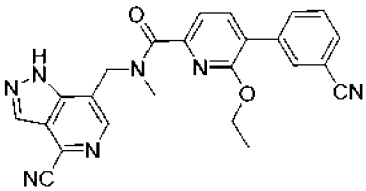
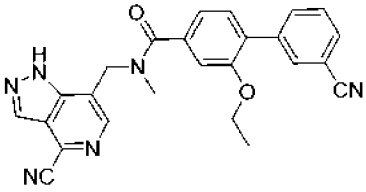
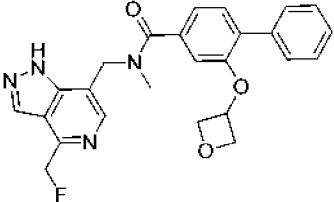
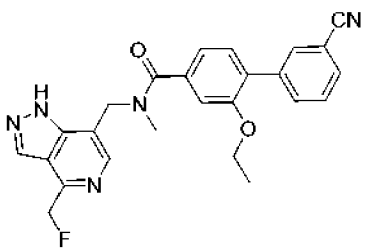
	225
	226
	227
	228
	229
	230

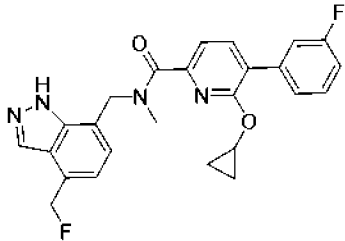
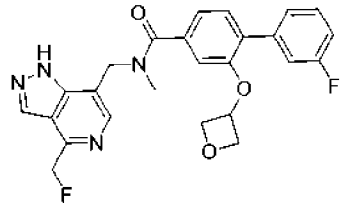
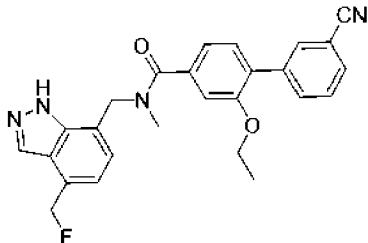
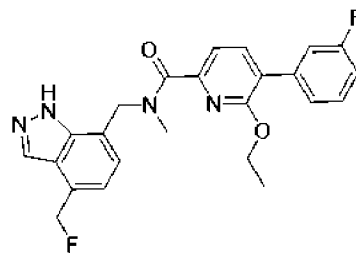
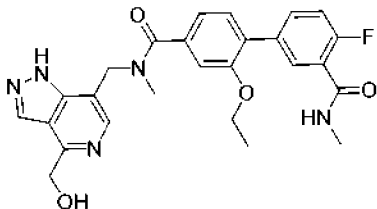
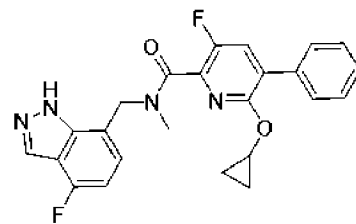
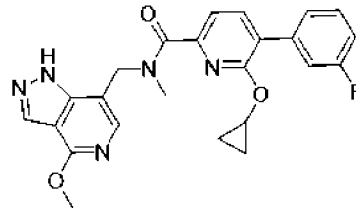
	231
	232
	233
	234
	235
	236
	237

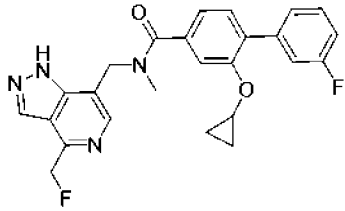
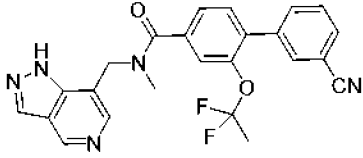
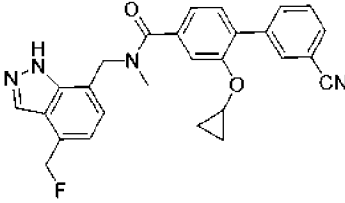
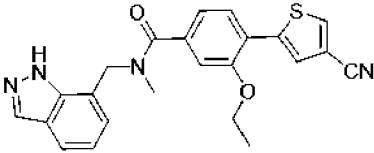
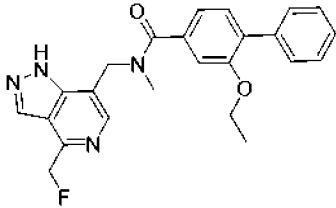
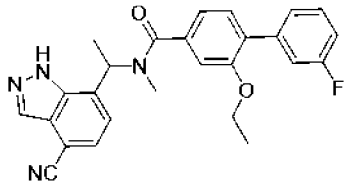
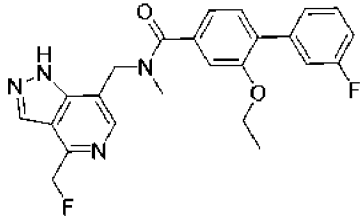
	238
	239
	240
	241
	242
	243
	244

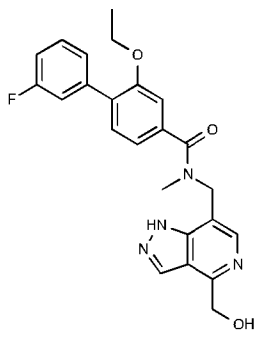
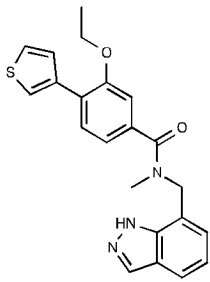
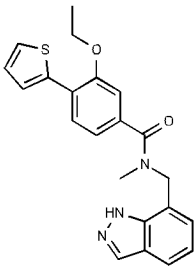
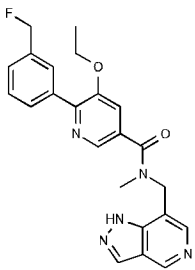
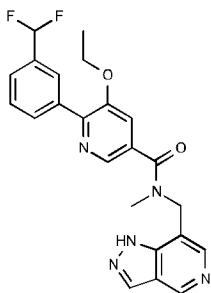
	245
	246
	247
	248
	249
	250
	251

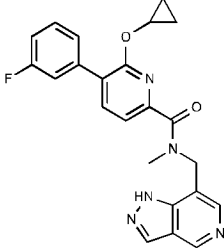
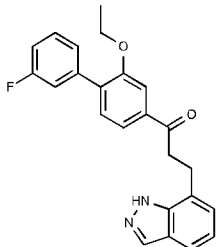
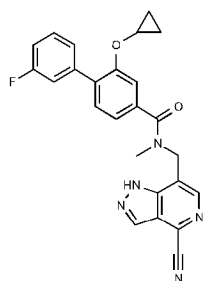
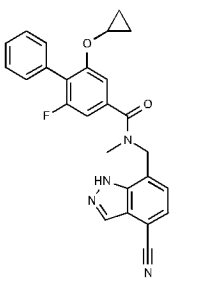
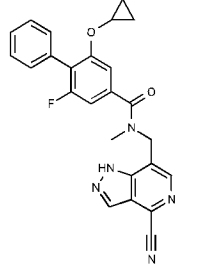
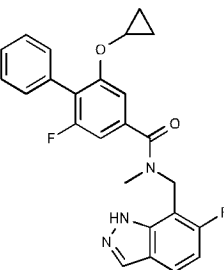
	252
	253
	254
	255
	256
	257
	258

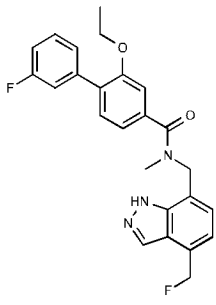
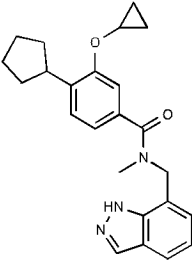
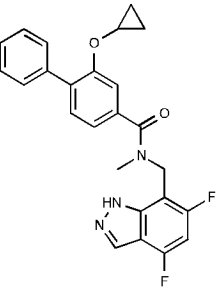
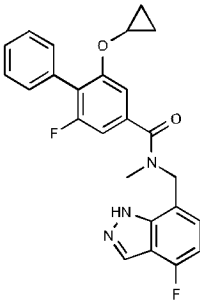
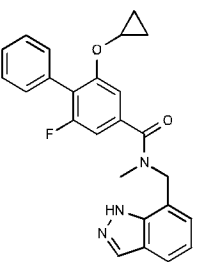
	259
	260
	261
	262
	263
	264
	265

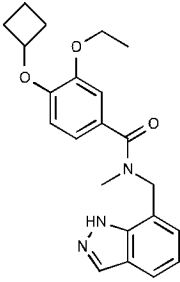
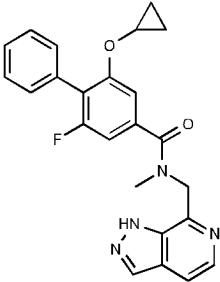
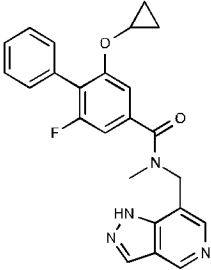
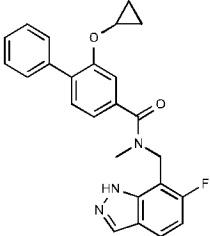
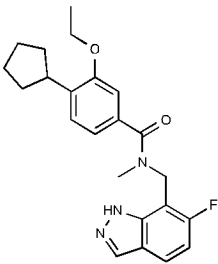
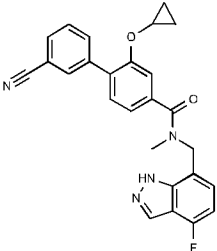
	266
	267
	268
	269
	270
	271
	272

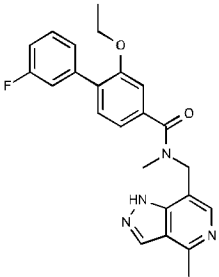
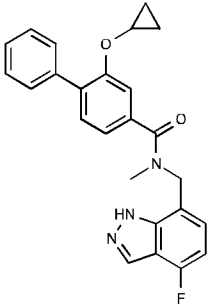
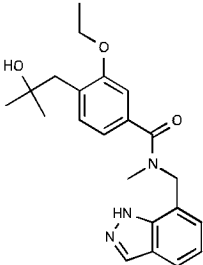
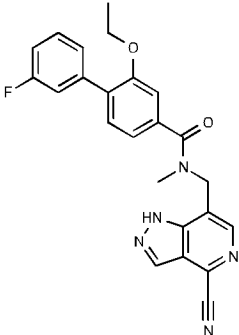
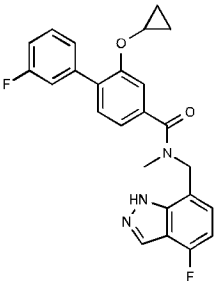
	273
	274
	275
	276
	277
	278
	279

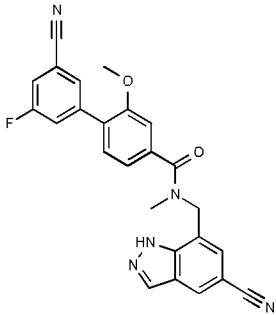
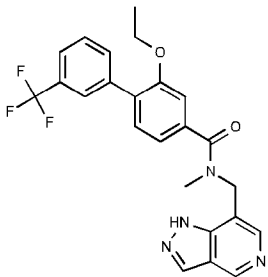
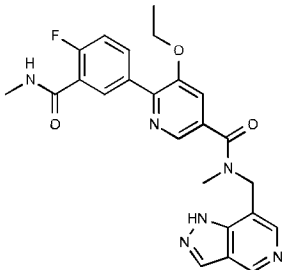
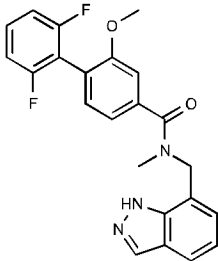
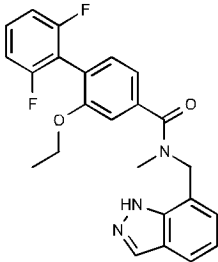
 <chem>CCOC1=CC=C(C(=O)N(C)Cc2nc3cc[nH]3c2n1)c2ccc(F)cc2CO</chem>	280
 <chem>CCOC1=CC=C(C(=O)N(C)Cc2nc3cc[nH]3c2n1)c2ccc3ccsc3c2CO</chem>	281
 <chem>CCOC1=CC=C(C(=O)N(C)Cc2nc3cc[nH]3c2n1)c2ccc3ccsc3c2CO</chem>	282
 <chem>CCOC1=CC=C(C(=O)N(C)Cc2nc3cc[nH]3c2n1)c2ccc(F)cc2</chem>	283
 <chem>CCOC1=CC=C(C(=O)N(C)Cc2nc3cc[nH]3c2n1)c2ccc(F)cc2</chem>	284

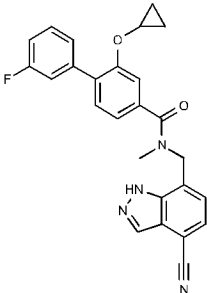
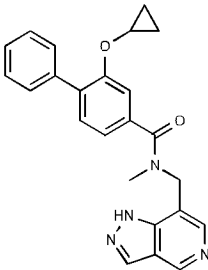
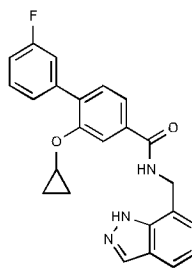
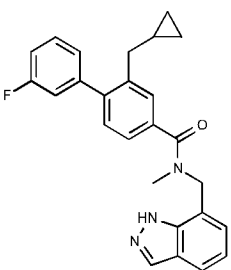
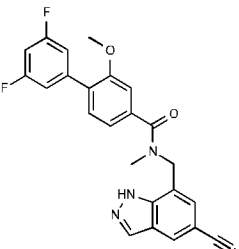
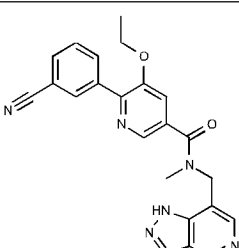
	285
	286
	287
	288
	289
	290

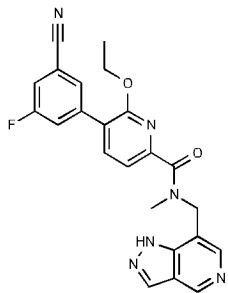
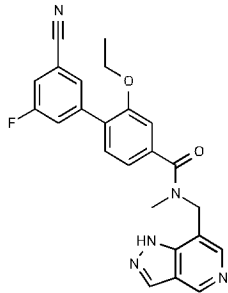
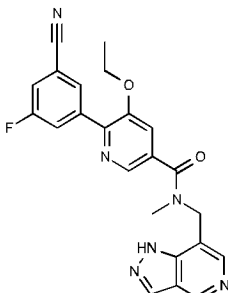
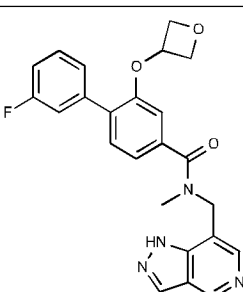
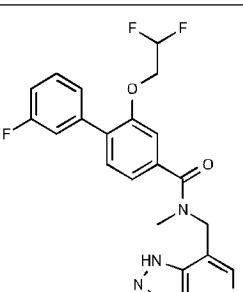
	291
	292
	293
	294
	295

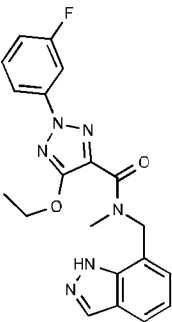
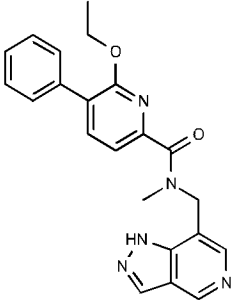
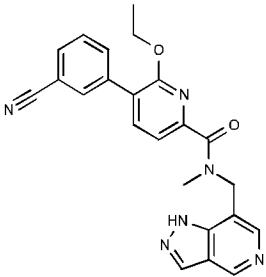
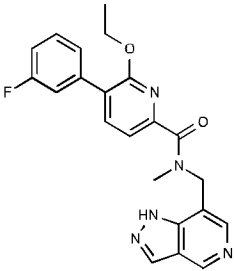
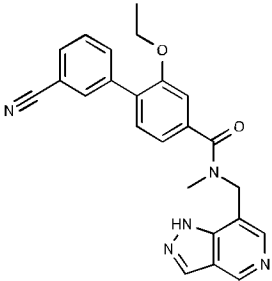
	296
	297
	298
	299
	300
	301

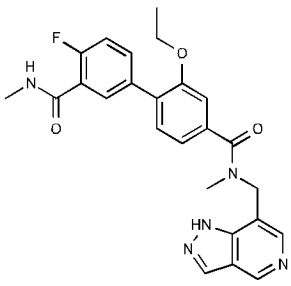
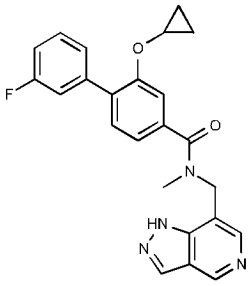
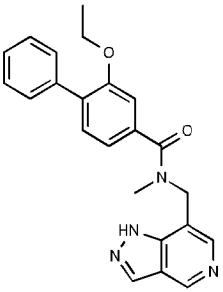
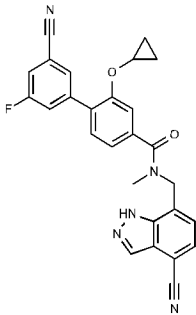
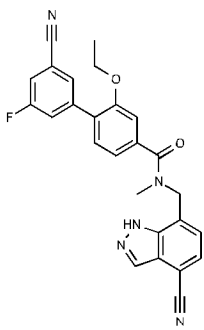
	302
	303
	304
	305
	306

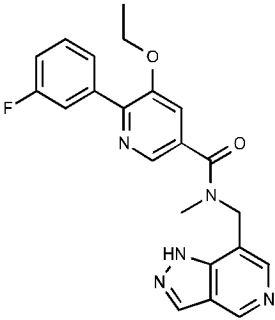
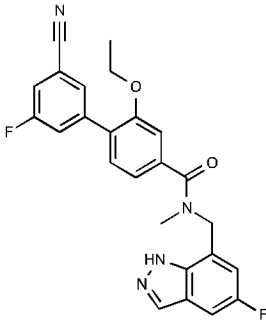
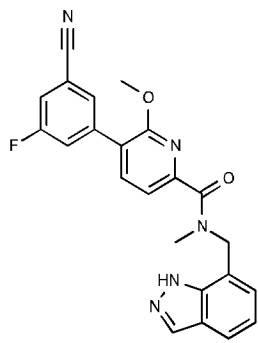
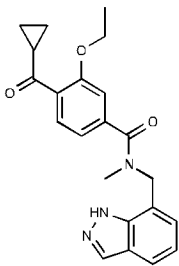
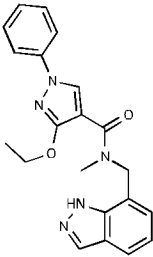
	307
	308
	309
	310
	311

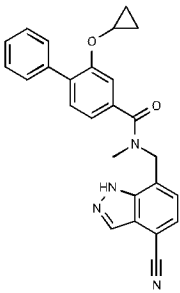
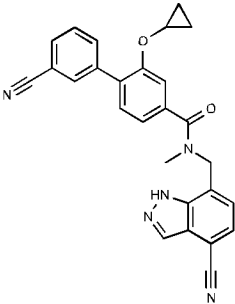
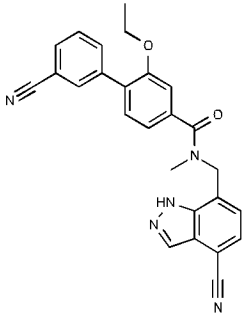
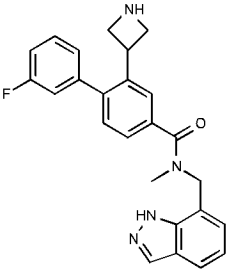
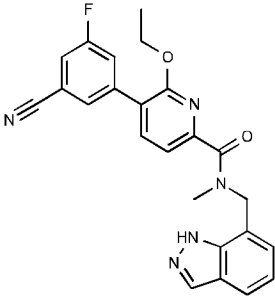
	312
	313
	314
	315
	316
	317

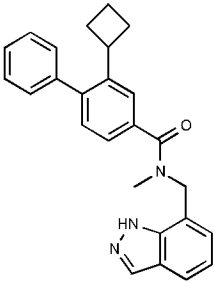
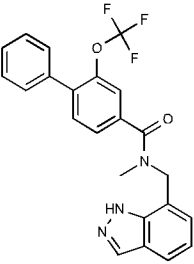
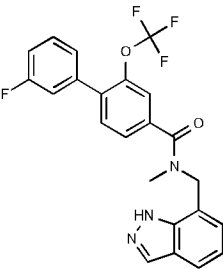
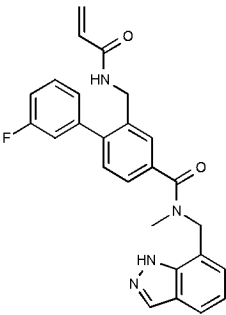
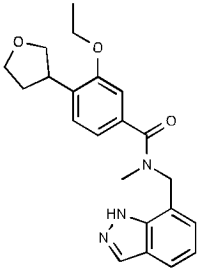
	318
	319
	320
	321
	322

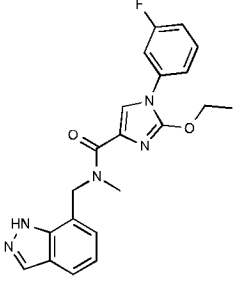
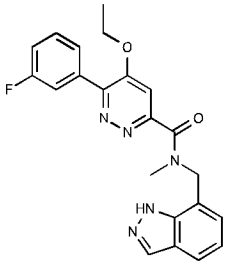
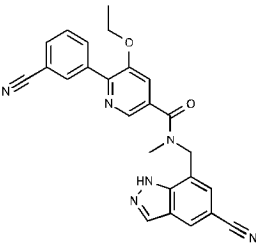
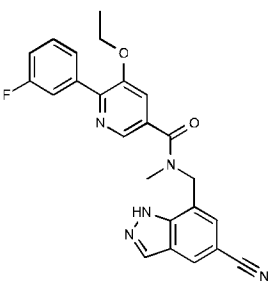
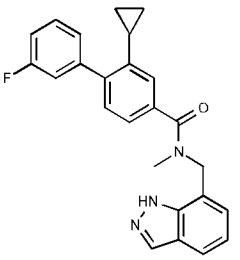
	323
	324
	325
	326
	327

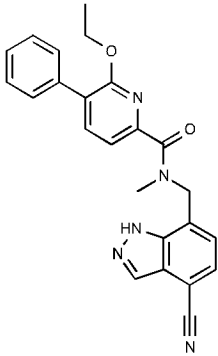
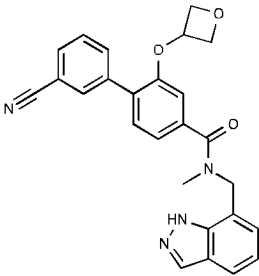
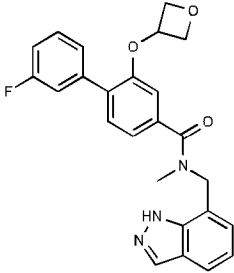
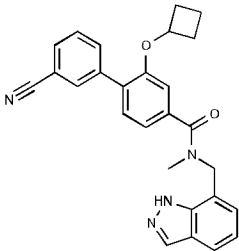
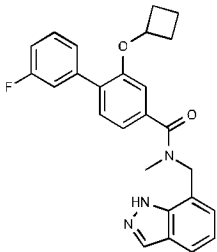
 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1C(=O)N(C)Cc2nc3ccncc3n2)C2=CC=C(C=C2)C(=O)N(C)</chem>	328
 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1C(=O)N(C)Cc2nc3ccncc3n2)C2=CC=C(C=C2)OC3CC3</chem>	329
 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1C(=O)N(C)Cc2nc3ccncc3n2)C2=CC=CC=C2</chem>	330
 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1C(=O)N(C)Cc2nc3ccncc3n2)C2=CC=C(C=C2)OC3CC3C4=CC=C(C=C4)C(F)=CC#N</chem>	331
 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1C(=O)N(C)Cc2nc3ccncc3n2)C2=CC=C(C=C2)C4=CC=C(C=C4)C(F)=CC#N</chem>	332

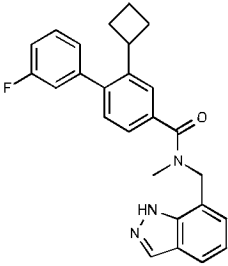
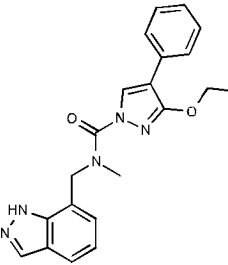
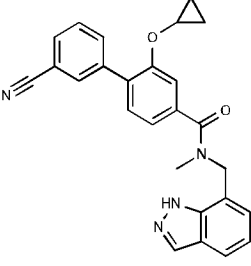
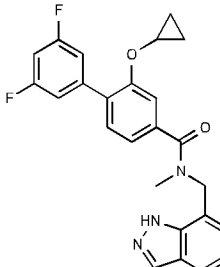
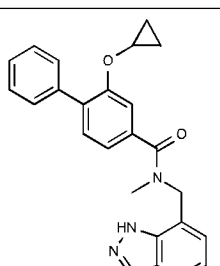
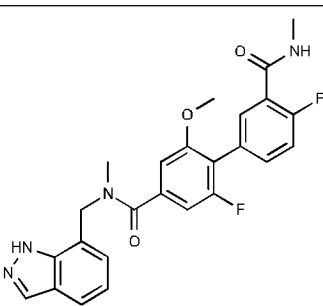
	333
	334
	335
	336
	337

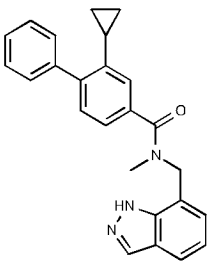
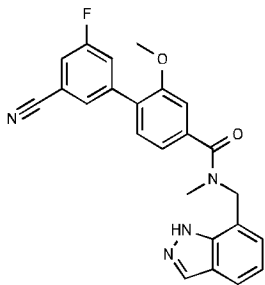
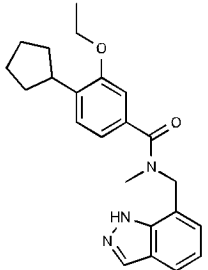
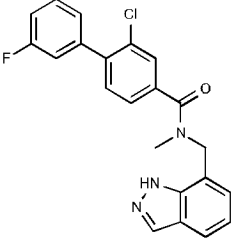
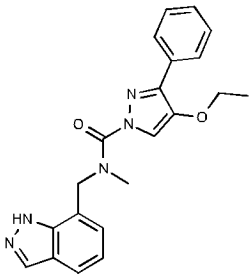
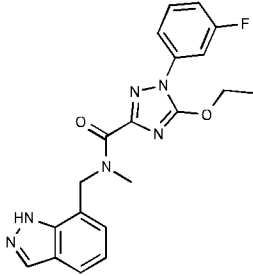
	338
	339
	340
 	341
	342

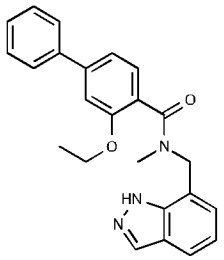
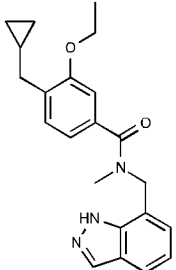
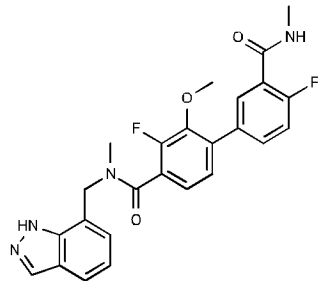
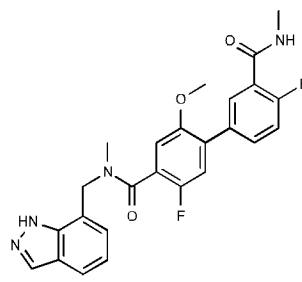
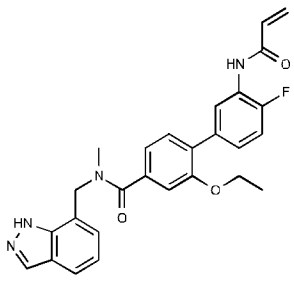
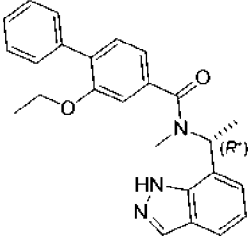
 <chem>CN1Cc2ccccc2N1c3ccc(cc3C(=O)N(C)Cc4ccc(cc4C5=CC=CC=C5)C6=CC=CC=C6)C7=CC=CC=C7</chem>	343
 <chem>CN1Cc2ccccc2N1c3ccc(cc3C(=O)N(C)Cc4ccc(cc4C5=CC=CC=C5)C6=CC=CC=C6)C7=CC(OC(F)(F)F)=CC=C7</chem>	344
 <chem>CN1Cc2ccccc2N1c3ccc(cc3C(=O)N(C)Cc4ccc(cc4C5=CC=CC=C5)C6=CC(OC(F)(F)F)=CC=C6)C7=CC(F)=CC=C7</chem>	345
 <chem>CN1Cc2ccccc2N1c3ccc(cc3C(=O)N(C)Cc4ccc(cc4C5=CC=CC=C5)C6=CC(=CC=C6)C(=O)NCC7=CC(F)=CC=C7)C8=CC=CC=C8</chem>	346
 <chem>CN1Cc2ccccc2N1c3ccc(cc3C(=O)N(C)Cc4ccc(cc4C5=CC=CC=C5)C6=CC(=CC=C6)C(=O)NCC7=CC(=CC=C7)C(=O)NCC8=CC=CC=C8)C9=CC=CC=C9</chem>	347

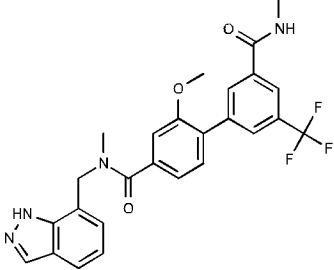
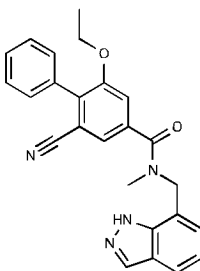
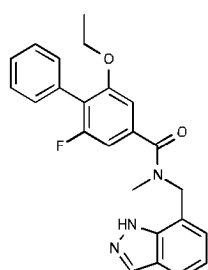
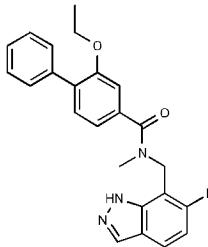
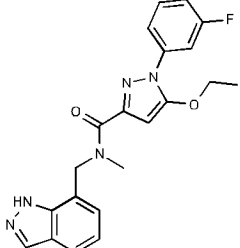
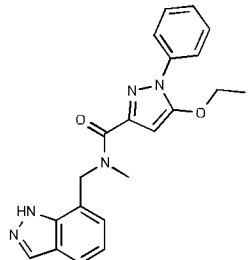
	348
	349
	350
	351
	352

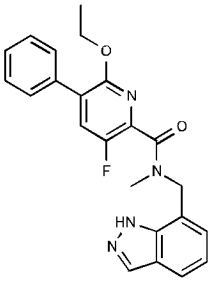
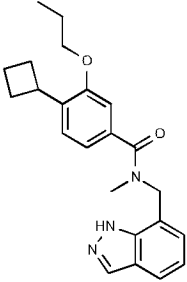
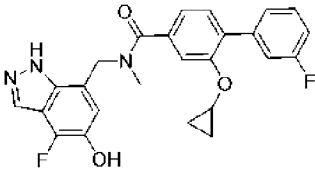
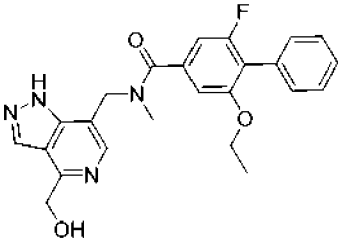
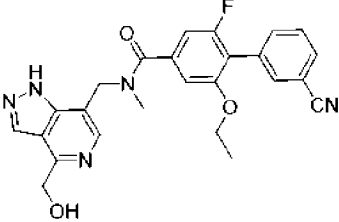
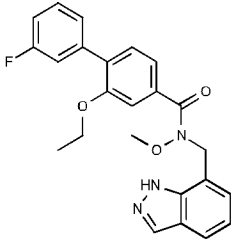
	353
	354
	355
	356
	357

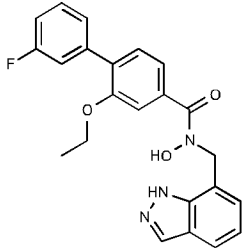
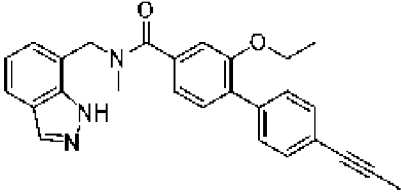
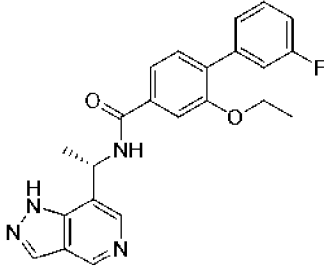
	358
	359
	360
	361
	362
	363

	364
	365
	366
	367
	368
	369

	370
	371
	372
	373
	374
	375

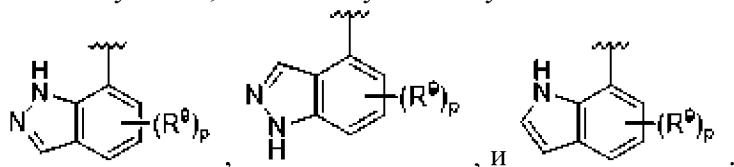
	376
	377
	378
	379
	380
	381

	382
	383
	384
	385
	386
	387

	388
	389
	390

или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном из вариантов осуществления соединение формул, представленных в настоящем документе, имеет одну из следующих основных структур:



В другом аспекте в настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

Соединения, раскрытые в настоящем документе, могут существовать в виде таутомеров и оптических изомеров (например, энантиомеров, диастереомеров, диастереомерных смесей, рацемических смесей и т.п.). Абсолютную стереохимию определяют по системе Кана-Ингольда-Прелога R-S. Хиральные центры, абсолютные конфигурации которых известны, помечаются префиксами R и S, присваиваемыми стандартной процедурой правил последовательности, и при необходимости им предшествуют соответствующие локанты (Pure & Appl. Chem. 45, 1976, 11-30). Некоторые примеры содержат химические структуры, которые изображены или помечены буквами (R*) или (S*). Когда (R*) или (S*) используются в названии соединения или в химическом представлении соединения, это означает, что соединение представляет собой чистый одиночный изомер в этом стереоцентре; однако абсолютная конфигурация этого стереоцентра не установлена. Таким образом, соединение, обозначенное как (R*), относится к соединению, которое представляет собой чистый одиночный изомер в этом

стереоцентре с абсолютной конфигурацией либо (R), либо (S), а соединение, обозначенное как (S*), относится к соединению, которое представляет собой чистый одиночный изомер в этом стереоцентре с абсолютной конфигурацией либо (R), либо (S).

В данной области техники обычно хорошо известно, что любое соединение, которое преобразуется *in vivo* с получением соединения, раскрытого в настоящем документе, является пролекарством в объеме настоящего изобретения.

Соединения, представленные в настоящем документе, также могут включать все изотопы атомов, встречающиеся в промежуточных или конечных соединениях. К изотопам относятся атомы, имеющие одинаковый атомный номер, но разные массовые числа. Например, изотопы водорода включают тритий и дейтерий. Один или более составляющих атомов соединений по изобретению могут быть заменены или замещены изотопами атомов в природном или неприродном количестве. В некоторых вариантах осуществления соединение включает по меньшей мере один атом дейтерия. Например, один или более атомов водорода в соединении настоящего изобретения могут быть заменены или замещены дейтерием. В некоторых вариантах осуществления соединение включает два или более атома дейтерия. В некоторых вариантах осуществления соединение включает 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 атомов дейтерия. Синтетические методы включения изотопов в органические соединения известны в данной области техники (Deuterium Labeling in Organic Chemistry by Alan F. Thomas (New York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971; The Renaissance of H/D Exchange by Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey and Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765; The Organic Chemistry of Isotopic Labelling by James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011). Меченые изотопами соединения можно использовать в различных исследованиях, таких как ЯМР-спектроскопия, эксперименты по метаболизму и/или анализы.

В соединениях, представленных в настоящем документе, любой атом, специально не обозначенный как конкретный изотоп, означает любой стабильный изотоп этого атома. Если не указано иное, когда положение конкретно обозначено как «Н» или «водород», подразумевается, что это положение содержит водород с его естественным изотопным составом. Кроме того, если не указано иное, когда позиция обозначается конкретно как «D» или «дейтерий», подразумевается, что эта позиция содержит дейтерий в количестве, которое по меньшей мере в 3000 раз превышает естественное содержание дейтерия, которое составляет 0,015% (т.е. по меньшей мере 45% включения дейтерия).

В вариантах осуществления соединения, представленные в настоящем документе, имеют коэффициент изотопного обогащения для каждого обозначенного атома дейтерия, по меньшей мере, 3500 (включение дейтерия 52,5% в каждый обозначенный атом дейтерия), по меньшей мере 4000 (включение дейтерия 60%), по меньшей мере 4500 (включение дейтерия 67,5%), по меньшей мере 5000 (75% дейтерия), по меньшей мере 5500 (82,5% дейтерия), по меньшей мере 6000 (90% дейтерия), по меньшей мере 6333,3 (95% дейтерия), по меньшей мере 6466,7 (97% дейтерия), по меньшей мере 6600 (включение дейтерия 99%) или по меньшей мере 6633,3 (включение дейтерия 99,5%).

Способы лечения

В одном аспекте в настоящем документе предложен способ ингибирования NLRP3 инфламмасомы у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в настоящем документе.

В другом аспекте в настоящем документе предложен способ лечения воспаления у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в настоящем документе.

В другом аспекте в настоящем документе предложен способ лечения воспалительного старения у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в настоящем документе.

В другом аспекте в настоящем документе предложен способ лечения криопирин-ассоциированного периодического синдрома (CAPS) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в настоящем документе.

В одном из вариантов CAPS выбран из группы, состоящей из семейного холодового аутовоспалительного синдрома, синдрома Макла-Уэллса и мультисистемного воспалительного заболевания с неонатальным началом.

В другом аспекте в настоящем документе предложен способ лечения дерматологического заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в настоящем документе.

В одном из вариантов дерматологическое заболевание выбрано из группы, состоящей из псориаза, крапивницы, фотостарения кожи и экземы.

Также в настоящем документе предложен способ применения соединений, представленных в настоящем документе, для лечения или улучшения старения или связанного со старением состояния, отрицательно влияющего на продолжительность жизни или качество жизни, при этом связанное со старением состояние, отрицательно влияющее на продолжительность жизни или качество жизни, выбрано из группы состоящей из воспаления, анемии, гипергликемии, дислипидемии, гиперинсулинемии, резистентности к инсулину, иммуносупрессии, заболеваний печени, перегрузки железом, гипертриглицеридемии, нарушения целостности кожи, заживления ран, рубцевания, боли, аллергии, нарушений и проблем со сном, желудочно-кишечных расстройств и проблем, воспаления типа Th1, воспаления типа Th2, воспалительного заболевания, включающего Т-зависимую пролиферацию В-клеток, Т-зависимую пролиферацию В-клеток, аллергии, астмы, атеросклероза, аутоиммунитета, гиперхолестеринемии, хронического воспаления, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), болезни Крона, кожных реакции на повреждение тканей, фиброза, гематологической онкологии, метаболического заболевания, сердечно-сосудистого заболевания, трансплантации органов, псориаза,

фиброза печени, дерматита, фиброза легких, легочных реакций на респираторные инфекции, рестеноза, ревматоидного артрита, саркоидоза, биологии стромы в опухолях, системной красной волчанки (СКВ), язвенного колита, сосудистого воспаления и заболеваний, которые вызываются или усугубляются одним или более факторами, выбранными из группы, состоящей из альфа-актина гладкомышечных клеток (α SMA), CD40, CD69, коллагена I, коллагена III, декорина, е-селектина, эотаксина 3 (CCL26), пролиферации фибробластов, изотипа человеческого лейкоцитарного антигена-DR (HLA-DR), иммуноглобулина G, интерферона-гамма-индуцированного белка 10 (IP-10/CXCL10), интерферон-индуцируемого альфа-хемоаттрактанта Т-клеток (I-TAC/CXCL11), интерлейкина (IL)-1, IL-1.альфа, IL-2, IL-6, IL-8 (CXCL8), IL-10, IL-17A, IL-17F, кератина 8/81, макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF), матриксной металлопротеиназы (MMP)-1, MMP-9, моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (MCP-1), монокина, индуцированного гамма-интерфероном (MIG/CXCL9), ингибитора активации плазминогена 1 (PAI-1), простагландина E2 (PGE2), сывороточного амилоида А, пролиферации Т или В клеток, тканевого активатора плазминогена (tPA), фактора некроза опухоли альфа (TNF.альфа.), молекулы адгезии сосудистых клеток (VCAM-1) и фактора роста эндотелия сосудов 2 (VEGFR2), включающий: введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения по настоящему изобретению.

В одном аспекте в настоящем документе предложен способ обращения вспять нормального процесса старения у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, представленного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте в настоящем документе предложен способ обращения вспять нормального процесса старения у субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения, представленного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

В еще одном аспекте в настоящем документе предусмотрен способ продления продолжительности жизни субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, представленного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

В еще одном аспекте в настоящем документе предложен способ продления продолжительности жизни субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения, представленного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте в настоящем документе предложен способ замедления и смягчения процесса старения у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, представленного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте в настоящем документе предложен способ ингибирования или

модуляции провоспалительного пути в клетке, включающий приведение клетки в контакт с соединением, представленным в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой солью. В еще одном аспекте в настоящем документе предложен способ ингибирования или модуляции NLRP3 в клетке, включающий приведение клетки в контакт с соединением, представленным в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой солью.

Обработка клетки (*in vitro* или *in vivo*), экспрессирующей воспалительную систему NLRP3, соединением по настоящему изобретению может привести к ингибированию провоспалительного пути и ингибированию последующих событий, связанных с сигнальным путем, таких как воспаление или воспаление.

В другом аспекте в настоящем документе предложен способ лечения нейросенсорного заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в настоящем документе.

В одном из вариантов осуществления нейросенсорное заболевание выбрано из группы, состоящей из потери слуха, травмы слуха и заболевания глаз. В одном из вариантов осуществления заболевание глаз представляет собой повреждение сетчатки и зрительного нерва.

В еще одном аспекте в настоящем документе предложен способ лечения воспалительного заболевания у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в настоящем документе.

В одном из вариантов осуществления воспалительное заболевание выбрано из группы, состоящей из аллергии, астмы, атопического дерматита, атеросклероза, аутоиммунных заболеваний, целиакии, хронического воспаления, гломерулонефрита, гепатита, воспалительного заболевания кишечника, периферического повреждения, инфекции SARS-CoV-2, отторжения трансплантата, болезни сердца, диабета, артрита, болезни Крона, язвенного колита, неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), подагры, ишемической болезни сердца, ревматоидного артрита, кишечных расстройств и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС).

В другом варианте осуществления воспалительное заболевание представляет собой нейровоспалительное заболевание. В еще одном варианте осуществления воспалительное заболевание представляет собой воспаление внутреннего уха.

В одном из вариантов осуществления хроническое воспаление включает воспаление ткани. Воспаление тканей представляет собой хроническое воспаление, ограниченное определенной тканью или органом. В одном из вариантов осуществления воспаление ткани включает, например, воспаление кожи, воспаление глаз, воспаление мышц, воспаление сухожилий, воспаление связок, воспаление костей, воспаление хряща, воспаление легких, воспаление сердца, воспаление печени, воспаление поджелудочной железы, воспаление почек, воспаление мочевого пузыря, воспаление желудка, воспаление

кишечника, воспаление нейронов и воспаление головного мозга.

В другом варианте осуществления хроническое воспаление включает системное воспаление. Хотя задействованные процессы идентичны воспалению тканей, системное воспаление не ограничивается конкретной тканью, а фактически захватывает организм, затрагивая эндотелий и другие системы органов. Когда это вызвано инфекцией, применяется термин «сепсис», при этом термин «бактериемия» применяется конкретно к бактериальному сепсису, а термин «виремия» применяется конкретно к вирусному сепсису. Расширение сосудов и дисфункция органов являются серьезными проблемами, связанными с широко распространенной инфекцией, которые могут привести к септическому шоку и смерти.

В еще одном варианте осуществления хроническое воспаление включает артрит. Артрит включает группу состояний, включающих повреждение суставов вследствие воспаления синовиальной оболочки, включая, помимо прочего, остеоартрит, ревматоидный артрит, ювенильный идиопатический артрит, спондилоартропатии, такие как анкилозирующий спондилит, реактивный артрит (синдром Рейтера), псориатический артрит, энтеропатический артрит, связанный с воспалительным заболеванием кишечника, болезнь Уиппла и болезнь Бехчета, септический артрит, подагру (также известную как подагрический артрит, кристаллический синовит, метаболический артрит), псевдоподагру (болезнь отложения пирофосфата кальция) и болезнь Стилла. Артрит может поражать один сустав (моноартрит), два-четыре сустава (олигоартрит) или пять и более суставов (полиартрит) и может быть как аутоиммунным, так и неаутоиммунным заболеванием.

В еще одном аспекте в настоящем документе предложен способ лечения возрастного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в настоящем документе.

В одном из вариантов осуществления возрастное расстройство выбрано из группы, состоящей из нейродегенерации, сердечно-сосудистых заболеваний, резистентности к инсулину, диабета, остеопороза, остеоартрита, снижения когнитивных функций, деменции, слабости, катаракты, артрита, ожирения, гипертонии, стенокардии, застойной сердечной недостаточности, дислипидемии, инфаркта миокарда, сосудистых заболеваний, респираторных заболеваний, заболеваний почек, цереброваскулярных заболеваний, заболеваний периферических сосудов, болезни Альцгеймера, диастолической дисфункции сердца, доброкачественной гипертрофии предстательной железы, аневризмы аорты и эмфиземы.

В другом аспекте в настоящем документе предложен способ лечения метаболического состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в настоящем документе.

В одном из вариантов осуществления метаболическое состояние выбрано из группы, состоящей из диабета, ожирения, муковисцидоза и гипертиреоза.

В еще одном аспекте в настоящем документе предложен способ лечения нейродегенеративного заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в настоящем документе.

В одном из вариантов осуществления нейродегенеративное заболевание выбрано из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, болезни Хантингтона, рассеянного склероза (РС), бокового амиотрофического склероза (БАС) и болезни Баттена.

В одном аспекте в настоящем документе предложен способ лечения заболевания или расстройства внутреннего уха у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в настоящем документе.

В одном варианте осуществления заболевание или нарушение внутреннего уха выбрано из группы, состоящей из потери слуха, нарушения слуха, головокружения, болезни Меньера и шума в ушах. В другом варианте осуществления заболеванием внутреннего уха является потеря слуха. В еще одном варианте осуществления заболеванием внутреннего уха является нарушение слуха.

В другом варианте осуществления потеря слуха связана с возрастом, вызвана шумом или результатом вирусной инфекции. В еще одном варианте осуществления вирусная инфекция представляет собой вирус Зика или коронавирус.

Эффективность ингибитора также можно определить по значению IC_{50} . Соединение с более низким значением IC_{50} , определенное в практически аналогичных условиях, является более сильным ингибитором по сравнению с соединением с более высоким значением IC_{50} .

В одном варианте осуществления способов субъектом является человек.

В другом аспекте изобретение обеспечивает соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль для применения в производстве лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания, в котором играет роль NLRP3 инфламасома.

В одном аспекте в настоящем документе предложен способ лечения состояния, выбранного из группы, состоящей из аутоиммунных заболеваний, воспалительных заболеваний, пролиферативных и гиперпролиферативных заболеваний, иммунологически опосредованных заболеваний, заболеваний костей, метаболических заболеваний, неврологических и нейродегенеративных заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, гормональных заболеваний, сопутствующих заболеваний, аллергий, астмы и болезни Альцгеймера. В других вариантах осуществления указанное состояние выбрано из пролиферативного расстройства и нейродегенеративного расстройства.

Один аспект данного изобретения относится к соединениям, которые можно использовать для лечения заболеваний, расстройств и состояний, характеризующихся избыточной или аномальной пролиферацией клеток. Такие заболевания включают,

помимо прочего, пролиферативное или гиперпролиферативное заболевание и нейродегенеративное заболевание. Примеры пролиферативных и гиперпролиферативных заболеваний включают, помимо прочего, онкологическое заболевание.

Таким образом, в одном из аспектов настоящего изобретения предложен способ лечения онкологического заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте онкологическое заболевание выбрано из группы, состоящей из онкологического заболевания молочной железы, яичников, шейки матки, простаты, яичка, мочеполового тракта, пищевода, гортани, глиобластомы, нейробластомы, онкологического заболевания желудка, кожи, кератоакантомы, легких, эпидермоидной карциномы, крупноклеточной карциномы, мелкоклеточной карциномы, аденокарциномы легкого, онкологического заболевания кости, толстой кишки, колоректальной карцинома, аденомы, онкологического заболевания поджелудочной железы, аденокарциномы, онкологического заболевания щитовидной железы, фолликулярной карциномы, недифференцированной карциномы, папиллярной карциномы, семиномы, меланомы, саркомы, карциномы мочевого пузыря, карциномы печени и желчных путей, карциномы почки, миелоидных заболеваний, лимфоидных заболеваний, болезни Ходжкина, онкологического заболевания волосатых клеток, ротовой полости и глотки (оральная полость), губ, языка, рта, глотки, тонкой кишки, толстой кишки, прямой кишки, толстой кишки, прямой кишки, головного мозга и центральной нервной системы, хронического миелолейкоза (ХМЛ) и лейкоза.

В другом варианте осуществления онкологическое заболевание выбрано из группы, состоящей из миеломы, лимфомы или онкологического заболевания, выбранного из онкологического заболевания желудка, почек, головы и шеи, орофарингеального онкологического заболевания, немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), онкологического заболевания эндометрия, гепатокарциномы, неходжкинской лимфомы и легочного онкологического заболевания.

В одном варианте осуществления онкологическое заболевание выбрано из группы, состоящей из онкологического заболевания простаты, онкологического заболевания толстой кишки, онкологического заболевания легких, плоскоклеточного онкологического заболевания головы и шеи, онкологического заболевания пищевода, гепатоцеллюлярной карциномы, меланомы, саркомы, онкологического заболевания желудка, онкологического заболевания поджелудочной железы, онкологического заболевания яичников, онкологического заболевания молочной железы.

В одном варианте осуществления онкологическое заболевание выбрано из группы, состоящей из опухолей, новообразований, карцином, сарком, лейкозов, лимфом и т.п. Например, онкологические заболевания включают, помимо прочего, мезотелиому, лейкозы и лимфомы, такие как кожные Т-клеточные лимфомы (СТСЛ), некожные периферические Т-клеточные лимфомы, лимфомы, связанные с Т-клеточным

лимфотрофным вирусом человека (HTLV), например, Т-клеточный лейкоз/лимфома у взрослых (АТЛЛ), В-клеточная лимфома, острый нелимфоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, острый миелогенный лейкоз, лимфомы и множественная миелома, неходжкинская лимфома, острый лимфатический лейкоз (ОЛЛ), хронический лимфатический лейкоз (ХЛЛ), лимфома Ходжкина, лимфома Беркитта, Т-клеточный лейкоз лимфома у взрослых, острый миелолейкоз (ОМЛ), хронический миелолейкоз (ХМЛ) или гепатоцеллюлярную карциному. Дополнительные примеры включают миелодиспластический синдром, солидные опухоли у детей, такие как опухоли головного мозга, нейробластома, ретинобластома, опухоль Вильмса, опухоли костей и саркомы мягких тканей, распространенные солидные опухоли взрослых, такие как онкологическое заболевание головы и шеи (например, онкологическое заболевание полости рта, гортани, носоглотки), онкологическое заболевание мочеполовой системы (например, простаты, мочевого пузыря, почек, матки, яичников, яичек), онкологическое заболевание легких (например, мелкоклеточный и немелкоклеточный), онкологическое заболевание молочной железы, онкологическое заболевание поджелудочной железы, меланому и другие виды онкологического заболевания кожи, онкологическое заболевание желудка, опухоли головного мозга, опухоли, связанные с синдромом Горлина (например, медуллобластома, менингиома и т. д.), и онкологическое заболевание печени. Дополнительные типичные формы онкологического заболевания, которые можно лечить с помощью предложенных в настоящем изобретении соединений, включают, помимо прочего, онкологическое заболевание скелетных или гладких мышц, онкологическое заболевание желудка, онкологическое заболевание тонкой кишки, карциному прямой кишки, онкологическое заболевание слюнной железы, онкологическое заболевание эндометрия, онкологическое заболевание надпочечников, онкологическое заболевание анальной области, онкологическое заболевание прямой кишки, онкологическое заболевание парашитовидной железы и онкологическое заболевание гипофиза.

Дополнительными видами онкологического заболевания, при лечении которых могут быть полезны соединения, описанные в настоящем документе, являются, например, карцинома толстой кишки, семейное аденоматозное полипозное онкологическое заболевание и наследственное неполипозное колоректальное онкологическое заболевание или меланома. Кроме того, онкологические заболевания включают, помимо прочего, карциному губ, онкологическое заболевание гортани, онкологическое заболевание гипотаринкса, онкологическое заболевание языка, онкологическое заболевание слюнной железы, онкологическое заболевание желудка, аденокарциному, онкологическое заболевание щитовидной железы (медулярное и папиллярное онкологическое заболевание щитовидной железы), онкологическое заболевание почки, онкологическое заболевание паренхимы почки, карциному шейки матки, карциному тела матки, карциному эндометрия, карциному хориона, карциному яичка, карциному мочевых путей, меланому, опухоли головного мозга, такие как глиобластома, астроцитомы, менингиомы, медуллобластома и периферические нейроэктодермальные опухоли, карциному желчного

пузыря, бронхиальную карцинома, множественную миелому, базалиому, тератому, ретинобластому, меланому хориоидеи, семиному, рабдомиосаркому, краниофарингеому, остеосаркому, хондросаркому, миосаркому, липосаркому, фибросаркому, саркому Юинга и плазмоцитому.

В другом аспекте в настоящем документе предложено применение одного или более соединений по настоящему изобретению при производстве лекарственного средства для лечения онкологического заболевания, включая, помимо прочего, различные типы онкологического заболевания, раскрытые в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению полезны для лечения онкологического заболевания, такого как колоректальное онкологическое, онкологическое заболевание щитовидной железы, молочной железы и легких; и миелопролиферативных расстройств, таких как истинная полицитемия, тромбоцитемия, миелоидная метаплазия с миелофиброзом, хронический миелогенный лейкоз, хронический миеломоноцитарный лейкоз, гиперэозинофильный синдром, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз и системное заболевание тучных клеток. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению полезны для лечения гемопоэтических нарушений, в частности, острого миелогенного лейкоза (ОМЛ), хронического миелогенного лейкоза (ХМЛ), острого промиелоцитарного лейкоза и острого лимфоцитарного лейкоза (ОЛЛ).

Введение/Дозировки/Составы

Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Помимо активных соединений, жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области техники, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, зародышевое, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуран, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана и их смеси. Помимо инертных разбавителей, композиции для перорального применения также могут включать вспомогательные вещества, такие как смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подсластители, ароматизаторы и отдушки.

Препараты для инъекций (например, стерильные водные или маслянистые суспензии для инъекций) могут быть приготовлены в соответствии с известным уровнем техники с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный инъекционный препарат также может представлять собой стерильный инъекционный раствор, суспензию или эмульсию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых носителей и растворителей, которые

можно использовать, - вода, раствор Рингера, USP и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды традиционно используются стерильные нелетучие масла. Для этой цели можно использовать любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, при приготовлении инъекционных препаратов используются жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Чтобы продлить эффект лекарства, часто желательно замедлить всасывание лекарства при подкожной или внутримышечной инъекции. Этого можно достичь путем использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала с плохой растворимостью в воде. Тогда скорость абсорбции лекарственного средства зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы. Альтернативно, отсроченную абсорбцию парентерально вводимой лекарственной формы осуществляют путем растворения или суспендирования лекарственного средства в масляном носителе.

Композиции для ректального или вагинального введения предпочтительно представляют собой суппозитории, которые можно приготовить путем смешивания соединений по настоящему изобретению с подходящими нераздражающими вспомогательными веществами или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозитория, которые являются твердыми при температуре окружающей среды, но жидкими при температуре организма и, следовательно, тают в прямой кишке или влагалищной полости и высвобождают активное соединение.

Твердые композиции аналогичного типа также можно использовать в качестве наполнителей мягких и твердых желатиновых капсул с использованием таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т.п.

Активные соединения также могут находиться в микрокапсулированной форме с одним или более вспомогательными веществами, как отмечено выше. Твердые дозированные формы таблеток, драже, капсул, пиллюль и гранул можно получить с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия, покрытия, контролирующее высвобождение, и другие покрытия, хорошо известные в области фармацевтических составов. В таких твердых лекарственных формах активное соединение может быть смешано по меньшей мере с одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Такие лекарственные формы могут также содержать, как это обычно бывает, дополнительные вещества, отличные от инертных разбавителей, например, смазки для таблетирования и другие вспомогательные средства для таблетирования, такие как стеарат магния и микрокристаллическая целлюлоза. В случае капсул, таблеток и пиллюль лекарственные формы также могут содержать буферные агенты.

Лекарственные формы для местного или трансдермального введения соединения

по настоящему изобретению включают мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, ингаляционные средства или пластыри. Активный компонент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми необходимыми консервантами или буферами, которые могут потребоваться. Офтальмологические составы, ушные капли, глазные мази, порошки и растворы также рассматриваются как входящие в объем настоящего изобретения.

Мази, пасты, кремы и гели могут содержать, помимо активного соединения по настоящему изобретению, вспомогательные вещества, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевые кислоты, кислота, тальк и оксид цинка или их смеси.

Порошки и спреи могут содержать, помимо соединений по настоящему изобретению, вспомогательные вещества, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и полиамидный порошок или смеси этих веществ. Аэрозоли могут дополнительно содержать обычные пропелленты, такие как хлорфторуглероды.

Трансдермальные пластыри имеют дополнительное преимущество, заключающееся в обеспечении контролируемой доставки соединения в организм. Такие лекарственные формы можно приготовить путем растворения или распределения соединения в соответствующей среде. Усилители абсорбции также можно использовать для увеличения потока соединения через кожу. Скорость можно контролировать либо путем использования мембраны, регулирующей скорость, либо путем диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить интратимпанально, при этом длинную иглу с узким отверстием пропускают через ушной канал и через барабанную перепонку для введения лекарственных средств в пространство среднего уха, где они абсорбируются внутренним ухом.

В соответствии со способами лечения по настоящему изобретению расстройства лечат или предупреждают у субъекта, такого как человек или другое животное, путем введения субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению в таких количествах и для такого времени, необходимое для достижения желаемого результата. Термин «терапевтически эффективное количество» соединения по настоящему изобретению, используемый в настоящем документе, означает достаточное количество соединения для уменьшения симптомов расстройства у субъекта. Как хорошо известно в области медицины, терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению будет иметь разумное соотношение польза/риск, применимое к любому медицинскому лечению.

В общем, соединения по настоящему изобретению будут вводиться в терапевтически эффективных количествах любым из обычных и приемлемых способов, известных в данной области, либо по отдельности, либо в комбинации с одним или более

терапевтическими агентами. Терапевтически эффективное количество может широко варьироваться в зависимости от тяжести заболевания, возраста и относительного здоровья субъекта, эффективности используемого соединения и других факторов. В целом показано, что удовлетворительные результаты достигаются системно при ежедневных дозах от около 0,03 до 2,5 мг/кг на массу тела. Указанная суточная доза для более крупных млекопитающих, например человека, находится в диапазоне от около 0,5 мг до около 100 мг, и ее удобно вводить, например, разделенными дозами до четырех раз в день или в замедленной форме. Подходящие стандартные лекарственные формы для перорального введения включают от около 1 до 50 мг действующего вещества.

В некоторых вариантах осуществления терапевтическое количество или доза соединений настоящего изобретения может находиться в диапазоне от около 0,1 мг/кг до около 500 мг/кг, альтернативно, от около 1 до около 50 мг/кг. В общем, схемы лечения согласно настоящему изобретению включают введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, от около 10 мг до около 1000 мг соединения(й) по настоящему изобретению в день в виде одной или более доз. Терапевтические количества или дозы также будут варьироваться в зависимости от пути введения, а также от возможности совместного применения с другими агентами.

При улучшении состояния субъекта, при необходимости, можно вводить поддерживающую дозу соединения, композиции или комбинации по настоящему изобретению. Впоследствии дозировка или частота введения, или и то, и другое, могут быть снижены в зависимости от симптомов до уровня, при котором сохраняется улучшенное состояние; когда симптомы облегчены до желаемого уровня, лечение следует прекратить. Однако субъекту может потребоваться прерывистое лечение на долгосрочной основе при любом рецидиве симптомов заболевания.

Однако следует понимать, что общее ежедневное использование соединений и композиций по настоящему изобретению будет определяться лечащим врачом в пределах здравого медицинского заключения. Конкретная ингибирующая доза для любого конкретного пациента будет зависеть от множества факторов, включая заболевание, подлежащее лечению, и тяжесть заболевания; активность конкретного используемого соединения; конкретный используемый состав; возраст, масса тела, общее состояние здоровья, пол и диета пациента; время введения, путь введения и скорость выведения конкретного используемого соединения; продолжительность лечения; лекарства, используемые в комбинации или одновременно с конкретным используемым соединением; и подобные факторы, хорошо известные в области медицины.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической комбинации, например набору, включающему а) первый агент, который представляет собой соединение по настоящему изобретению, раскрытое в настоящем документе, в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, и б) по меньшей мере один соагент. Набор может содержать инструкции по его применению.

Некоторые примеры материалов, которые могут служить фармацевтически

приемлемыми носителями, включают, помимо прочего, ионообменники; оксид алюминия; стеарат алюминия; лецитин; сывороточные белки, такие как человеческий сывороточный альбумин; буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота или сорбат калия; неполные глицеридные смеси насыщенных растительных жирных кислот; воду; соли или электролиты, такие как сульфат протамина; гидрофосфат динатрия; гидрофосфат калия; хлорид натрия; соли цинка; коллоидный кремнезем; трисиликат магния; поливинилпирролидон; полиакрилаты; воски; полиэтиленполиоксипропиленовые блок-полимеры; шерстяной жир; сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлоза и ее производные, такие как натрийкарбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошкообразный трагакант; солод; желатин; тальк; вспомогательные вещества, такие как масло какао и воски для суппозиторий; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль или полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновую кислоту; апирогенную воду; изотонический физиологический раствор; раствор Рингера; этиловый спирт; и фосфатные буферные растворы. Кроме того, согласно решению составителя, в композиции также могут присутствовать нетоксичные совместимые смазочные материалы, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также красители, антиадгезивы, покрывающие агенты, подсластители, ароматизаторы и ароматизаторы, консерванты и антиоксиданты. Ингибиторы протеинкиназы или их фармацевтические соли могут быть включены в фармацевтические композиции для введения животным или людям. Эти фармацевтические композиции, которые содержат количество белкового ингибитора, эффективное для лечения или предотвращения состояния, опосредованного протеинкиназой, и фармацевтически приемлемый носитель, представляют собой другие варианты осуществления настоящего изобретения.

Наборы

В одном аспекте в настоящем документе предложен набор, содержащий соединение, способное ингибировать активность NLRP3 инфламмосомы, выбранное из одного или более соединений, раскрытых в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемых солей, и инструкции по применению для лечения расстройства, связанного с инфламмосомой NLRP3.

В другом аспекте настоящее изобретение предлагает набор, содержащий соединение, способное ингибировать активность NLRP3 инфламмосомы, выбранное из соединения, раскрытого в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

В еще одном аспекте в настоящем документе предложен набор, содержащий соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль для лечения любого из показаний, раскрытых в настоящем документе.

Специалисты в данной области техники узнают или смогут установить, используя не более чем рутинные эксперименты, многочисленные эквиваленты конкретных процедур, вариантов осуществления, формулы изобретения и примеров, описанных в настоящем документе. Считается, что такие эквиваленты входят в объем настоящего раскрытия и охватываются прилагаемой формулой изобретения. Например, следует понимать, что модификации условий реакции, включая, помимо прочего, время реакции, размер/объем реакции и экспериментальные реагенты, такие как растворители, катализаторы, давление, атмосферные условия, например, атмосфера азота, и замены восстанавливающих/ окислительных агентов альтернативными, признанными в данной области техники и с использованием не более чем обычных экспериментов, входят в объем настоящей заявки.

Следует понимать, что везде, где представлены значения и диапазоны, все значения и диапазоны, охватываемые этими значениями и диапазонами, подразумеваются включенными в объем настоящего изобретения. Более того, настоящей заявкой также рассматриваются все значения, попадающие в эти диапазоны, а также верхние или нижние пределы диапазона значений.

Следующие примеры дополнительно иллюстрируют аспекты настоящего изобретения. Однако они никоим образом не являются ограничением изложенных идей настоящего изобретения.

ПРИМЕРЫ

Соединения и способы, раскрытые в настоящем документе, дополнительно иллюстрируются следующими примерами, которые не следует рассматривать как дальнейшее ограничение. В практике настоящего изобретения будут использоваться, если не указано иное, традиционные методы органического синтеза, клеточной биологии, клеточной культуры и молекулярной биологии, которые находятся в пределах компетенции специалиста в данной области техники.

Сокращения

ACN ацетонитрил

AcOH уксусная кислота

ДХМ дихлорметан

DMAР 4-диметиламинопиридин

ДМФА диметилформамид

ДМСО диметилсульфоксид

dppf 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен

EDCI 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид

EtOAc этилацетат

EtOH этанол

ВЭЖХ высокоэффективная жидкостная хроматография

ЖХМС жидкостная хроматография масс-спектрометрия

MeOH метанол

ЯМР ядерный магнитный резонанс

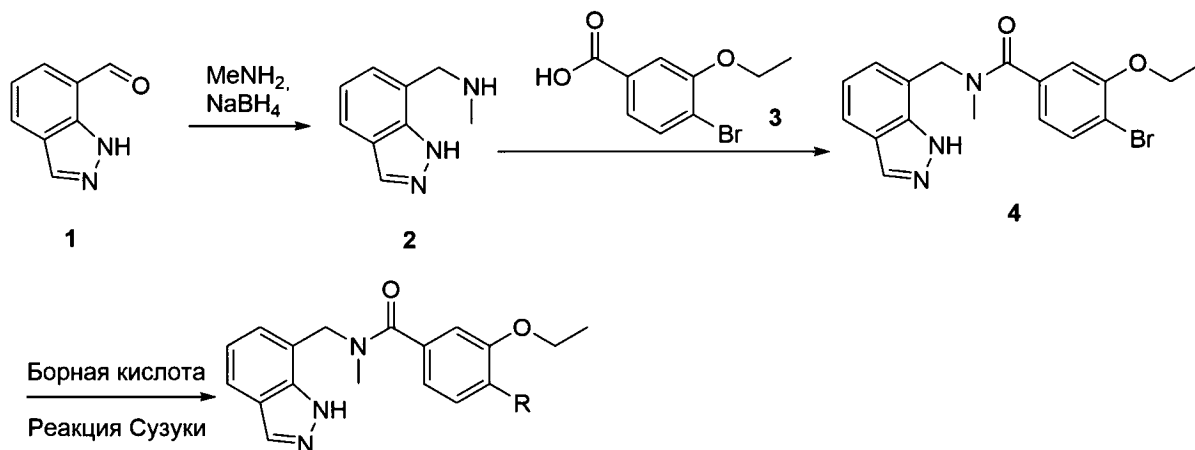
ПЭ петролейный эфир

ТГФ тетрагидрофуран

ТСХ тонкослойная хроматография

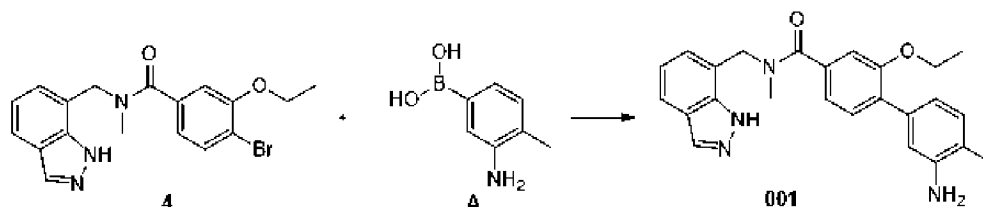
Пример 1: Способы синтеза

Схема 1.

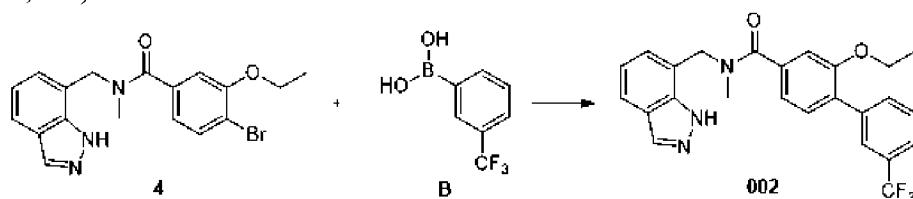


К раствору соединения **1** (4 г, 27,37 ммоль, 1 экв.) в MeOH (20 мл) добавляли AcOH (164,36 мг, 2,74 ммоль, 156,54 мкл, 0,1 экв.) и MeNH₂ в MeOH (2 М, 41,05 мл, 3 экв.), смесь перемешивали при 15 °С в течение 2 ч, затем порциями добавляли NaBH₄ (1,14 г, 30,11 ммоль, 1,1 экв.) при 0°С, затем реакционную смесь перемешивали при 30 °С в течение 16 ч. ЖХМС показала завершение реакции. После завершения реакции смесь выливали в NH₄Cl (200 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл x 3), объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт использовали для следующей реакции без дополнительной очистки. Соединение **2** (5 г, неочищенное) получали в виде желтого масла. ЖХМС: m/z=162,2 (M+H⁺).

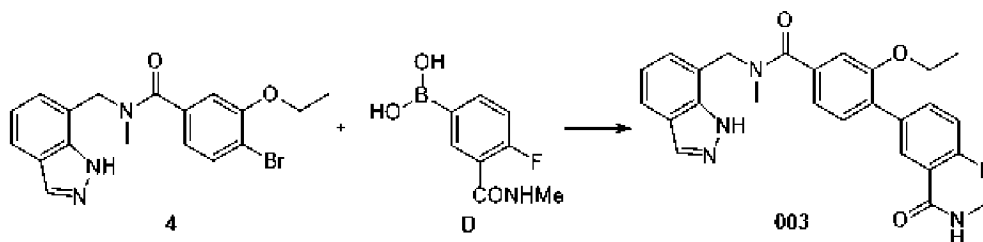
К раствору соединения **3** (1 г, 4,08 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли EDCI (1,02 г, 5,30 ммоль, 1,3 экв.), DMAP (49,85 мг, 408,05 мкмоль, 0,1 экв.) и соединение **2** (1,97 г, 12,24 ммоль, 3 экв.), смесь перемешивали при 30 °С в течение 12 часов. ЖХМС показала завершение реакции. Смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали ДХМ (50 мл x 3), объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=от 10/1 до 1/1, R_f желаемого продукта=0,6). Соединение **4** (1,2 г, 3,09 ммоль, выход 75,74%, чистота 100%) получали в виде белого твердого вещества, что подтверждено данными ЖХМС и Н-ЯМР. ЖХМС: m/z=387,9 (M+H⁺) ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=8,21-7,98 (м, 1H), 7,84-7,66 (м, 1H), 7,53-7,39 (м, 1H), 7,27-7,15 (м, 1H), 7,11-7,03 (м, 1H), 6,94-6,87 (м, 1H), 6,85-6,75 (м, 1H), 4,86 (с, 2H), 4,03 (д, J=7,0 Гц, 2H), 2,87 (с, 3H), 1,40 (т, J=7,0 Гц, 3H).



К смеси соединения **4** (80 мг, 206,05 мкмоль, 1 экв.), соединения **A** (46,34 мг, 247,26 мкмоль, 1,2 экв., HCl), K₂CO₃ (85,43 мг, 618,15 мкмоль, 3 экв.) в диоксане (2 мл) и H₂O (0,2 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (33,65 мг, 41,21 мкмоль, 0,2 экв.) в атмосфере N₂, затем реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 12 часов. ЖХМС: m/z=415,0(M+H⁺) показала полное израсходование **4** и обнаружение желаемой массы. В реакционную смесь добавляли тиомочевинную смолу, затем смесь перемешивали в течение 4 часов. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (МК, колонка: C18 150*25 мм* 10мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК)-ACN]; В%: 30%-60%, 10 мин), очищенный раствор лиофилизировали с получением белого твердого вещества. Соединение **001** (21,2 мг, 50,64 мкмоль, выход 24,58%, чистота 99,02%) получали в виде твердого вещества черно-коричневого цвета. ЖХМС и ¹H ЯМР подтвердили структуру и чистоту вещества. ЖХМС: m/z=415,5 (M+H⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ=8,13 (ушир. с, 1H), 7,78 (ушир. д, J=7,2 Гц, 1H), 7,30 (ушир. д, J=2,9 Гц, 2H), 7,20-6,98 (м, 6H), 4,97 (ушир. с, 2H), 4,04 (ушир. д, J=5,6 Гц, 2H), 3,01 (ушир. с, 3H), 2,30 (ушир. с, 3H), 1,35 (ушир. с, 3H).

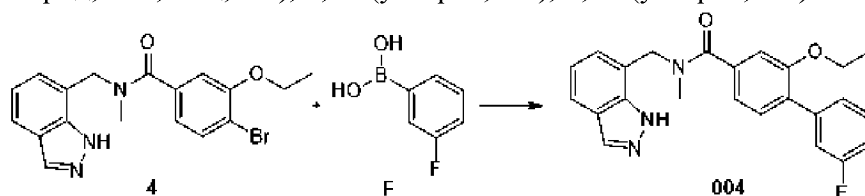


Соединение **002** получали, как описано для синтеза соединения **001**, с использованием Соединения **4** и Соединения **B** в качестве исходных веществ. Соединение **002** (15,4 мг, 33,66 мкмоль, выход 16,34%, чистота 99,126%) получали в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: m/z=454,3 (M+H⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=8,51-8,02 (м, 1H), 7,85 (ушир. с, 1H), 7,79-7,66 (м, 2H), 7,65-7,46 (м, 3H), 7,40-7,28 (м, 2H), 7,22-7,02 (м, 3H), 4,98 (ушир. с, 2H), 4,08 (ушир. с, 2H), 3,03 (ушир. с, 3H), 1,36 (ушир. с, 3H).



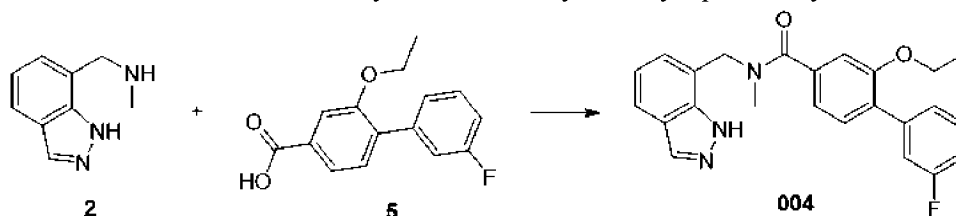
Соединение **003** получали, как описано для синтеза Соединения **001** с использованием Соединения **4** и Соединения **D** в качестве исходных веществ. Соединение **003** (54,3 мг, 114,51 мкмоль, выход 55,57%, чистота 97,112%) получали в виде твердого

вещества желтого цвета. **ЖХМС**: $m/z=461,3$ ($M+H^+$). **1H ЯМР** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=8,33-8,12$ (м, 2H), 7,80 (ушир. д, $J=6,7$ Гц, 1H), 7,68 (ушир. д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,35 (ушир. д, $J=4,0$ Гц, 2H), 7,21-7,06 (м, 4H), 6,83-6,72 (м, 1H), 4,99 (ушир. с, 2H), 4,18-3,99 (м, 2H), 3,06 (ушир. д, $J=4,6$ Гц, 3H), 3,02 (ушир. с, 3H), 1,37 (ушир. с, 3H).

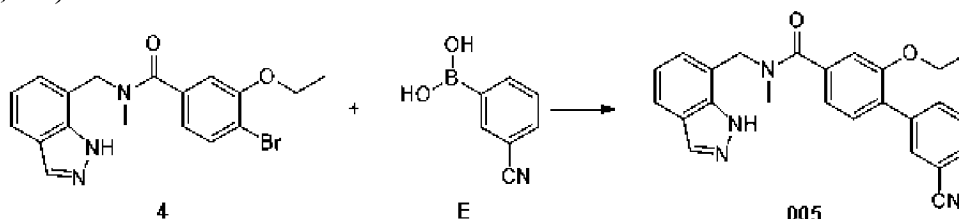


Соединение **004** получали, как описано для синтеза Соединения **001**, с использованием Соединения **4** и Соединения **F** в качестве исходных веществ. Соединение **004** (14,8 мг, 36,51 мкмоль, выход 17,72%, чистота 99,518%) получали в виде твердого вещества желтого цвета. **ЖХМС**: $m/z=404,3$ ($M+H^+$). **1H ЯМР** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=8,35-7,99$ (м, 1H), 7,76 (ушир. с, 1H), 7,31 (ушир. д, $J=6,6$ Гц, 5H), 7,22-6,98 (м, 4H), 4,98 (ушир. с, 2H), 4,07 (ушир. д, $J=2,0$ Гц, 2H), 3,02 (ушир. с, 3H), 1,37 (ушир. с, 3H).

Соединение **004** также получали по следующему протоколу.

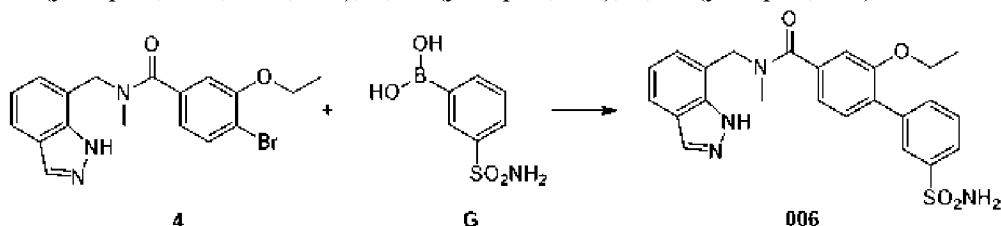


Соединение **004** получали, как описано для синтеза Соединения **4** с использованием Соединения **2** и Соединения **5** в качестве исходных веществ и стадии 1 при 30°C в течение 4 часов. Соединение **004** (130,32 мг, 552,74 мкмоль, выход 59,40%, чистота 100%) получали в виде белого твердого вещества. **ЖХМС**: $m/z=404,0$ ($M+H^+$). **1H ЯМР** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=8,14$ (с, 1H), 7,79 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,30 (с, 5H), 7,18-7,11 (м, 1H), 7,07 (ушир. дд, $J=2,7, 3,9$ Гц, 3H), 4,98 (с, 2H), 4,18-3,99 (м, 2H), 3,01 (с, 3H), 1,37 (с, 3H).

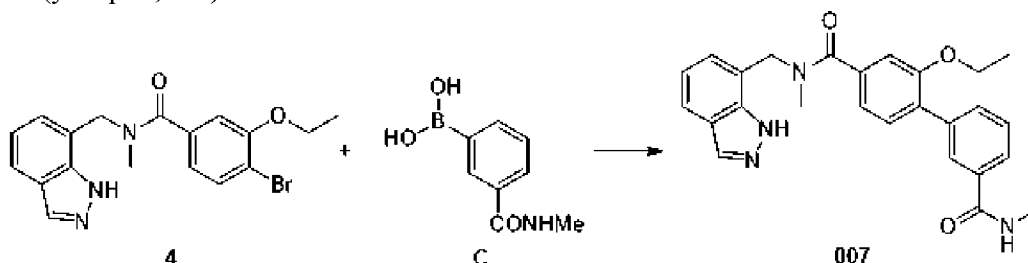


Соединение **005** получали, как описано для синтеза Соединения **001**, с Соединением **4** и Соединением **E** в качестве исходных веществ, однако стадию 1 проводили при 100°C в течение 12 часов, а стадию 2 проводили при 15°C в течение 12 часов. Соединение **005** (10,0 мг, 24,36 мкмоль, выход 11,82%, чистота 100%) получали в виде серого твердого вещества. **ЖХМС**: $m/z=411,0$ ($M+H^+$). **1H ЯМР** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=8,37-8,01$ (м, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,83-7,70 (м, 2H), 7,64 (ушир. д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,54 (ушир. д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,32 (ушир. с, 3H), 7,28-7,00 (м, 3H), 4,99 (ушир. с,

2H), 4,10 (ушир. д, $J=5,4$ Гц, 2H), 3,04 (ушир. с, 3H), 1,38 (ушир. с, 3H).

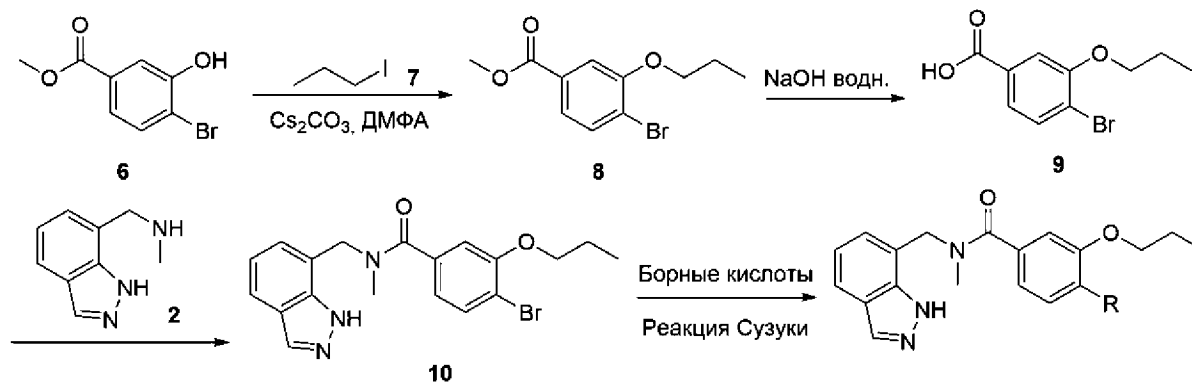


Соединение **006** получали, как описано для синтеза Соединения **001**, с Соединением **4** и Соединением **G** в качестве исходных веществ, однако стадию 1 проводили при 100°C в течение 16 часов, а стадию 2 проводили при 15°C в течение 12 часов. Соединение **006** (34,2 мг, 72,66 мкмоль, выход 35,27%, чистота 98,7%) получали в виде белого твердого вещества. **ЖХМС**: $m/z=465,1$ ($M+H^+$). **^1H ЯМР** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) $\delta=8,34\text{--}8,10$ (м, 2H), 7,97–7,88 (м, 1H), 7,80 (ушир. с, 2H), 7,66–7,53 (м, 1H), 7,43–7,29 (м, 2H), 7,24–7,00 (м, 3H), 5,00 (ушир. с, 4H), 4,26–3,90 (м, 2H), 3,03 (ушир. с, 3H), 1,38 (ушир. с, 3H).



Соединение **007** получали, как описано для синтеза Соединения **001** с использованием Соединения **4** и Соединения **C** в качестве исходных веществ. Кроме того, стадию 1 проводили при 100°C в течение 16 часов, а стадию 2 при 100°C в течение 16 часов. Соединение **007** (13,8 мг, 30,25 мкмоль, выход 14,68%, чистота 97,0%) получали в виде серого твердого вещества. **ЖХМС**: $m/z=443,1$ ($M+H^+$). **^1H ЯМР** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) $\delta=8,20\text{--}8,08$ (м, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,85–7,77 (м, 1H), 7,77–7,64 (м, 2H), 7,54–7,44 (м, 1H), 7,37 (ушир. д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,31 (ушир. д, $J=6,6$ Гц, 1H), 7,22–7,01 (м, 3H), 6,36–6,03 (м, 1H), 4,99 (с, 2H), 4,07 (ушир. д, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,24–2,89 (м, 6H), 1,36 (ушир. т, $J=6,2$ Гц, 3H).

Схема 2.

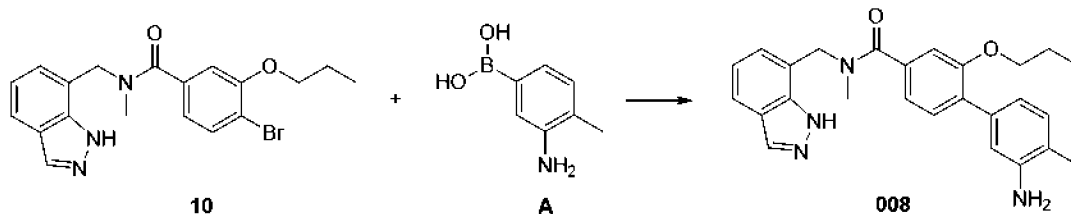


К раствору соединения **6** (5 г, 21,64 ммоль, 1 экв) в ДМФА (50 мл) добавляли

соединение **7** (5,52 г, 32,46 ммоль, 3,17 мл, 1,5 экв) и Cs_2CO_3 (7,05 г, 21,64 ммоль, 1 экв.), смесь перемешивали при 50 °С в течение 1 часа. ТСХ (ПЭ: EtOAc=10 : 1, Rf=0,5) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано и была обнаружена новая точка. Смесь фильтровали и фильтрат собирали. Фильтрат выливали в воду (50 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл×4), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта в вакууме. Неочищенный продукт использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение **8** (5,14 г, 18,39 ммоль, выход 84,96%, чистота 97,7%) получали в виде твердого вещества черно-коричневого цвета, структура и чистота были подтверждены данными ЖХМС и ^1H ЯМР. ЖХМС: $m/z=273,0$ ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) $\delta=7,72$ (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,50 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,44 (дд, $J=1,9, 8,1$ Гц, 1H), 4,09-4,03 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 1,77 (скст $J=7,0$ Гц, 2H), 1,02 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).

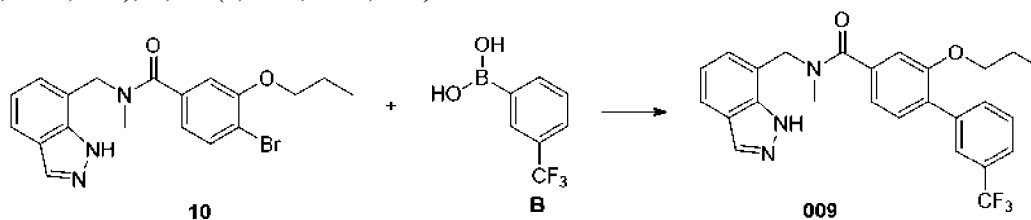
К раствору метильного соединения **8** (5,14 г, 18,39 ммоль, чистота 97,7%, 1 экв.) в MeOH (60 мл) и ТГФ (60 мл) добавляли NaOH в воде (2 М, 60 мл, 6,53 экв.), смесь перемешивали при 50 °С в течение 1 часа. pH смеси доводили до pH=2 с помощью HCl (1 моль/л). Затем выделилось много твердого вещества, смесь фильтровали, белое твердое вещество собирали и сушили в вакууме. Неочищенный продукт использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение **9** (4,37 г, 16,83 ммоль, выход 91,55%, чистота 99,8%) получали в виде белого твердого вещества, структура и чистота были подтверждены данными ЖХМС и ^1H ЯМР. ЖХМС: $m/z=256,9$ ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) $\delta=13,22$ (с, 1H), 7,71 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,47-7,42 (м, 1H), 4,07 (т, $J=6,3$ Гц, 2H), 1,77 (скст $J=6,9$ Гц, 2H), 1,02 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).

Соединение **10** получали, как описано для синтеза соединения **4** с использованием соединения **9** и соединения **2** в качестве исходных веществ. Соединение **10** (1 г, 2,49 ммоль, выход 80,51%, чистота 100%) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $m/z=401,9$ ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) $\delta=8,13$ -7,96 (м, 1H), 7,81-7,63 (м, 1H), 7,53-7,37 (м, 1H), 7,22-7,15 (м, 1H), 7,08-7,00 (м, 1H), 6,92-6,87 (м, 1H), 6,83-6,76 (м, 1H), 4,85 (с, 2H), 3,91 (с, 2H), 2,86 (с, 3H), 1,88-1,69 (м, 2H), 0,99 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).

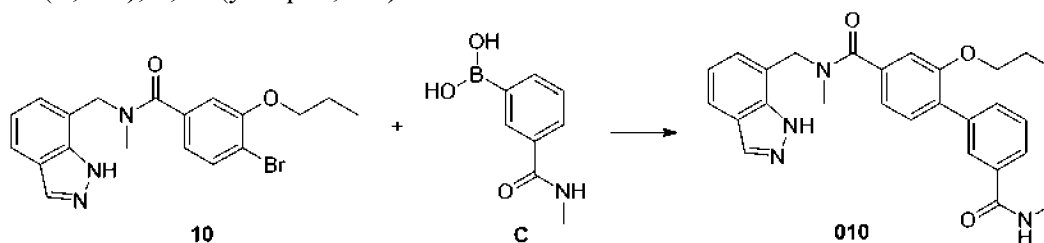


Соединение **008** получали, как описано для синтеза Соединения **001** с Соединением **10** и Соединением **A** в качестве исходных веществ и на стадии 2 при 20°С в течение 12 часов. Соединение **008** (19,8 мг, 44,91 мкмоль, выход 25,81%, чистота 97,2%) получали в виде твердого вещества красного цвета. ЖХМС: $m/z=429,2$ ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) $\delta=12,95$ -12,64 (м, 1H), 8,15-8,08 (м, 1H), 7,78-7,70 (м, 1H), 7,29 (дд, $J=7,4, 15,2$ Гц, 2H), 7,22-7,15 (м, 1H), 7,11-7,05 (м, 2H), 6,94 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,82-6,76 (м, 1H), 6,66

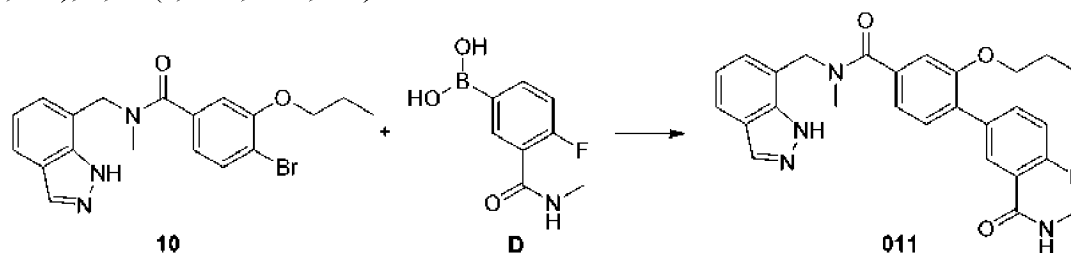
(д, $J=7,3$ Гц, 1H), 4,94 (с, 2H), 4,83-4,36 (м, 2H), 3,78 (с, 2H), 3,04 (с, 3H), 2,10 (с, 3H), 1,60 (д, $J=7,0$ Гц, 2H), 0,87 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).



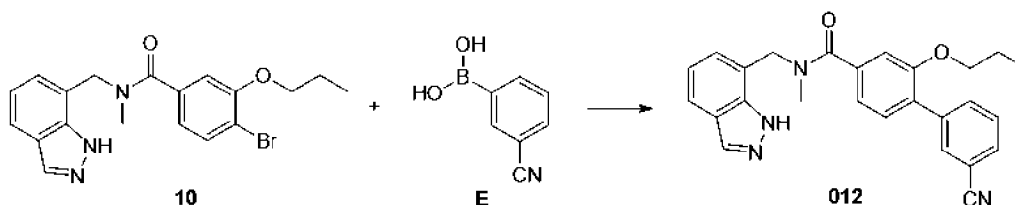
Соединение **009** получали, как описано для синтеза Соединения **001** с Соединением **10** и Соединением **B** в качестве исходных веществ и на стадии 2 при 20°C в течение 12 часов. Соединение **009** (10,2 мг, 21,69 мкмоль, выход 12,46%, чистота 99,4%) получали в виде белого твердого вещества. **ЖХМС**: $m/z=468,2$ ($M+H^+$). **1H ЯМР** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) $\delta=8,31-8,11$ (м, 1H), 7,92-7,78 (м, 2H), 7,77-7,67 (м, 1H), 7,65-7,49 (м, 3H), 7,44-7,30 (м, 2H), 7,26-7,02 (м, 3H), 5,01 (ушир. с, 2H), 4,15-3,83 (м, 2H), 3,17-2,90 (м, 3H), 1,83-1,70 (м, 2H), 0,99 (ушир. с, 3H).



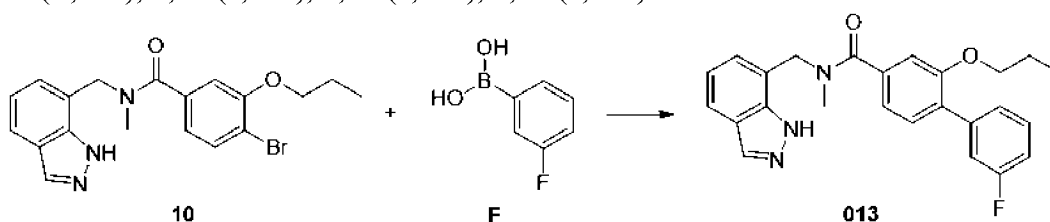
Соединение **010** получали, как описано для синтеза Соединения **001** с использованием Соединения **10** и Соединения **C** в качестве исходных веществ и стадии 2 при 20°C в течение 12 часов. Соединение **010** (20,3 мг, 44,33 мкмоль, выход 25,48%, чистота 99,7%) получали в виде белого твердого вещества. **ЖХМС**: $m/z=457,2$ ($M+H^+$). **1H ЯМР** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) $\delta=11,92$ (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,75-7,56 (м, 3H), 7,45-7,35 (м, 1H), 7,29-7,24 (м, 1H), 7,21 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 7,06 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,99 (т, $J=3,1$ Гц, 2H), 6,10 (с, 1H), 4,90 (с, 2H), 3,86 (т, $J=6,3$ Гц, 2H), 3,06-2,84 (м, 6H), 1,74-1,61 (м, 2H), 0,87 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).



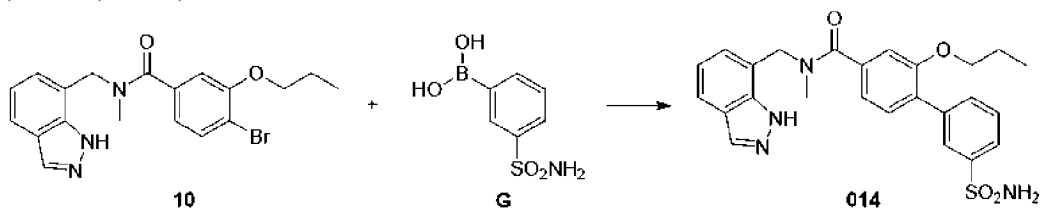
Соединение **011** получали, как описано для синтеза Соединения **001** с использованием Соединения **10** и Соединения **D** в качестве исходных веществ и стадии 2 при 20°C в течение 12 часов. Соединение **011** (18,1 мг, 37,00 мкмоль, выход 21,26%, чистота 97%) получали в виде белого твердого вещества. **ЖХМС**: $m/z=475,3$ ($M+H^+$). **1H ЯМР** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) $\delta=8,26$ (д, $J=6,97$ Гц, 1 H) 8,22-8,11 (м, 1 H) 7,80 (д, $J=3,55$ Гц, 1 H) 7,68 (с, 1 H) 7,35 (с, 1 H) 7,32 (с, 1 H) 7,19-7,04 (м, 4 H) 6,78-6,75 (м, 1 H) 4,99 (с, 2 H) 4,04-3,88 (м, 2 H) 3,08- 3,01(м, 6 H) 1,75 (с, 2 H) 0,97 (с, 3 H).



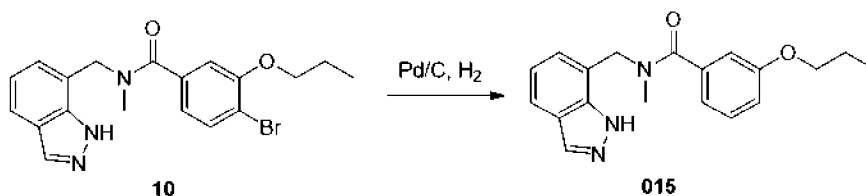
Соединение **012** получали, как описано для синтеза соединения **001** с использованием соединения **10** и соединения **Е** в качестве исходных веществ и стадии 2 при 20°C в течение 12 часов. Соединение **012** (12,5 мг, 28,86 мкмоль, выход 16,58%, чистота 98%) получали в виде белого твердого вещества. **ЖХМС**: $m/z=425,2$ ($M+H^+$). **¹H ЯМР** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=8,27-8,05$ (м, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,77 (д, $J=7,7$ Гц, 2H), 7,62 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,55-7,48 (м, 1H), 7,31 (с, 2H), 7,23-6,97 (м, 3H), 5,07-4,90 (м, 2H), 4,11-3,84 (м, 2H), 3,02 (с, 3H), 1,75 (с, 2H), 0,97 (с, 3H).



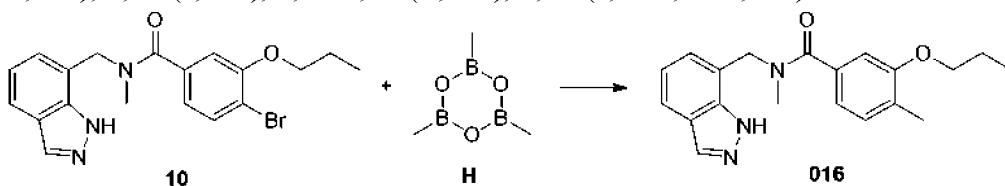
Соединение **013** получали, как описано для синтеза соединения **001** с использованием соединения **10** и соединения **Ф** в качестве исходных веществ и стадии 2 при 20°C в течение 12 часов. Соединение **013** (39,8 мг, 94,38 мкмоль, выход 54,24%, чистота 99%) получали в виде белого твердого вещества. **ЖХМС**: $m/z=418,2$ ($M+H^+$). **¹H ЯМР** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=8,23$ (с, 1 H) 7,80 (д, $J=6,50$ Гц, 1 H) 7,65 7,44м, 1 H) 7,33 (с, 5 H) 7,17 (с, 1 H) 7,09 (с, 3 H) 4,99 (с, 2 H) 3,97 (с, 2 H) 3,03 (с, 3 H) 1,78 (д, $J=5,63$ Гц, 2 H) 1,00 (с, 3 H).



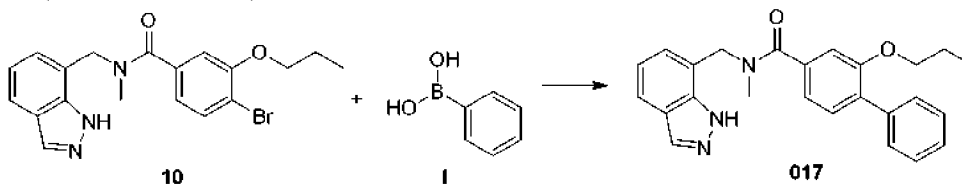
Соединение **014** получали, как описано для синтеза соединения **001** с соединением **10** и соединением **Г** в качестве исходных веществ и на стадии 2 при 20°C в течение 12 часов. Соединение **014** (21,2 мг, 44,21 мкмоль, выход 25,41%, чистота 99,8%) получали в виде белого твердого вещества. **ЖХМС**: $m/z=479,3$ ($M+H^+$). **¹H ЯМР** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=8,27-8,17$ (м, 1 H) 8,14 (с, 1 H) 7,90 (д, $J=6,72$ Гц, 1 H) 7,81 (д, $J=1,83$ Гц, 1 H) 7,77 (д, $J=7,09$ Гц, 1 H) 7,56 (д, $J=5,99$ Гц, 1 H) 7,44-7,30 (м, 2 H) 7,17 (с, 1 H) 7,13-7,06 (м, 1 H) 5,00 (с, 2 H) 4,39-4,75 (м, 2 H) 4,12-3,82 (м, 2 H) 3,12-2,93 (м, 3 H) 1,83-1,64 (м, 2 H) 0,97 (с, 3 H).



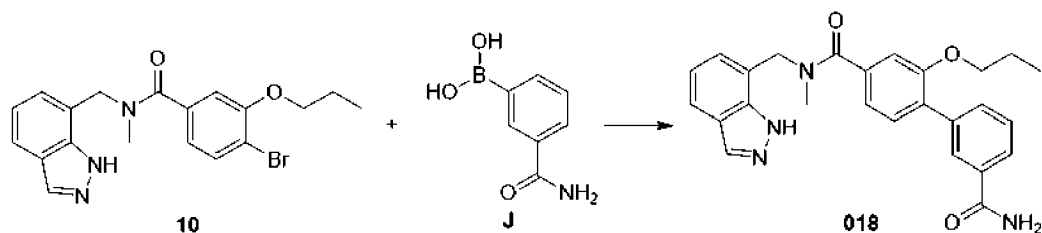
К раствору соединения **10** (50 мг, 124,29 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (5 мл) добавляли Pd/C (20 мг, 18,80 мкмоль, чистота 10%, $1,51 \times 10^{-1}$ экв.) в атмосфере N_2 , смесь перемешивали при 30°C в течение 12 часов в атмосфере H_2 (250,55 мкг, 124,29 мкмоль, 1 экв.). ЖХМС показала, что исходное вещество было полностью израсходовано и желаемая масса составила 70%. Реакционную смесь фильтровали в атмосфере N_2 , фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (МК, колонка: C18 150*25 мм* 10мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК)-ACN]; В%: 46%-76%, 10 мин). Очищенный раствор лиофилизировали. Соединение **015** (21,5 мг, 66,48 мкмоль, выход 53,49%, чистота 100%) получали в виде бесцветного масла, структура и чистота были подтверждены данными ЖХМС и 1H ЯМР. ЖХМС: $m/z=324,1$ ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) $\delta=8,17$ (с, 1H), 7,80 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,37-7,29 (м, 2H), 7,21-7,12 (м, 1H), 7,04-6,94 (м, 3H), 4,97 (с, 2H), 3,94 (т, $J=6,5$ Гц, 2H), 2,96 (с, 3H), 1,86-1,76 (м, 2H), 1,05 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).



Соединение **016** получали, как описано для синтеза соединения **001** с соединением **10** и соединением **H** в качестве исходных веществ и на стадии 2 при 20°C в течение 3 часов. Соединение **016** (24,7 мг, 72,40 мкмоль, выход 41,61%, чистота 98,9%) получали в виде черно-коричневого масла. ЖХМС: $m/z=338,1$ ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) $\delta=8,17$ (с, 1H), 7,80 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,31 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 7,15 (д, $J=6,6$ Гц, 2H), 6,94 (с, 2H), 4,97 (с, 2H), 3,96 (с, 2H), 2,99 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,85 (д, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,07 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

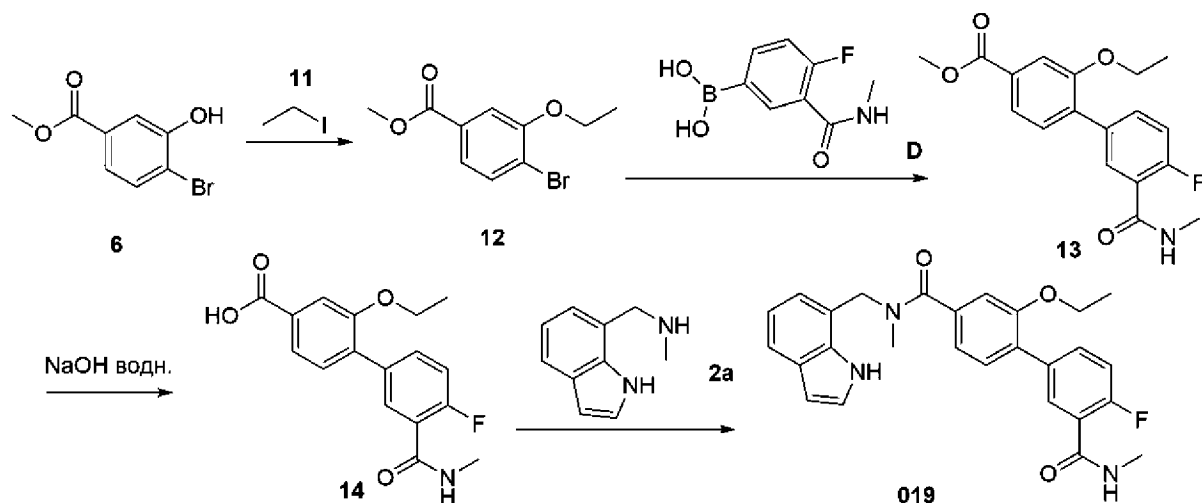


Соединение **017** получали, как описано для синтеза соединения **001** с соединением **10** и соединением **I** в качестве исходных веществ и на стадии 2 при 20°C в течение 3 часов. Соединение **017** (15,9 мг, 38,81 мкмоль, выход 22,30%, чистота 97,5%) получали в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: $m/z=400,2$ ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) $\delta=8,37$ -8,02 (м, 1H), 7,92-7,75 (м, 1H), 7,59-7,53 (м, 2H), 7,45-7,40 (м, 2H), 7,39-7,30 (м, 3H), 7,24-6,99 (м, 3H), 5,17-4,89 (м, 2H), 3,99 (тд, $J=1,3$, 2,7 Гц, 2H), 3,07 (с, 3H), 1,77 (д, $J=1,2$ Гц, 2H), 1,06-0,93 (м, 3H).



Соединение **018** получали, как описано для синтеза соединения **001** с соединением **10** и соединением **J** в качестве исходных веществ и на стадии 2 при 20°C в течение 12 часов. Соединение **018** (17,5 мг, 39,55 мкмоль, выход 22,73%, чистота 100%) получали в виде белого твердого вещества. **ЖХМС**: $m/z=443,3$ ($M+H^+$). **¹H ЯМР** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) $\delta=8,18$ (с, 1 H) 8,00 (с, 1 H) 7,84-7,76 (м, 2 H) 7,73 (д, $J=7,46$ Гц, 1 H) 7,50 (т, $J=7,40$ Гц, 1 H) 7,40-7,30 (м, 2 H) 7,17 (т, $J=6,85$ Гц, 1 H) 7,09 (с, 2 H) 6,33-6,02 (м, 1 H) 6,01-5,72 (м, 1 H) 5,06-4,92 (м, 2 H) 3,96 (с, 2 H) 3,03 (с, 3 H) 1,74 (д, $J=5,75$ Гц, 2 H) 0,96 (т, $J=6,91$ Гц, 3 H).

Схема 3.



Соединение **12** получали, как описано для синтеза соединения **8** с использованием соединения **6** и соединения **11** в качестве исходных веществ. Соединение **12** (950 мг, 3,47 ммоль, выход 80,14%, чистота 94,6%) получали в виде твердого вещества желтого цвета. **ЖХМС**: $m/z=260,9$ ($M+H^+$). **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆) $\delta=7,78$ (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,50 (дд, $J=1,9, 8,1$ Гц, 1H), 4,22 (к, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,91 (с, 3H), 1,43 (т, $J=6,9$ Гц, 3H).

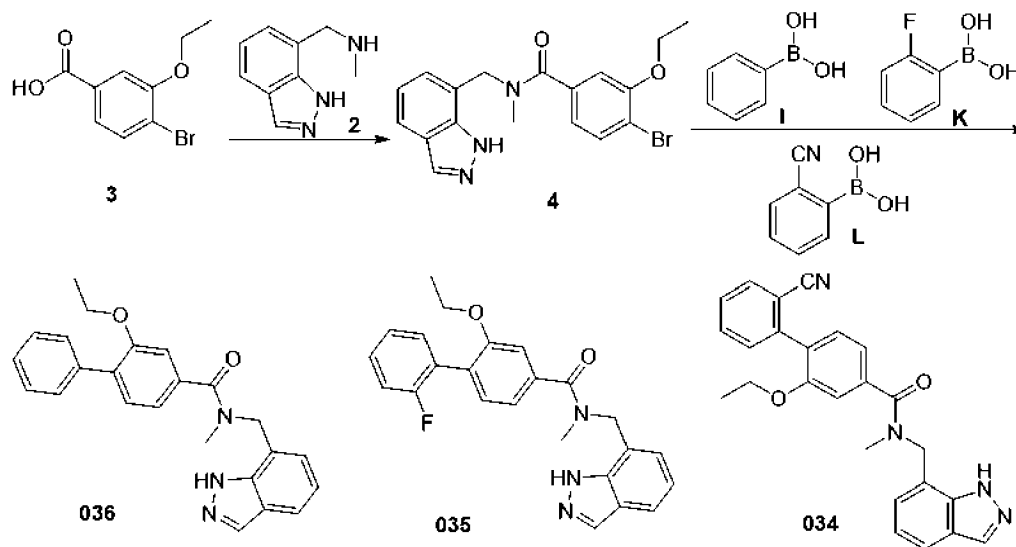
Соединение **13** получали, как описано для синтеза соединения **001** с использованием соединения **12** и соединения **D** в качестве исходных веществ и стадии 1 при 90°C в течение 12 часов. Смесь выливали в воду (20 мл) и водную фазу экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл × 4), сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ:EtOAc=от 8:1 до 4:1. Соединение **13** (480 мг, 1,43 ммоль, выход 78,24%, чистота 98,6%) получали в виде твердого вещества желтого цвета. **ЖХМС**: $m/z=332,1$ ($M+H^+$). **¹H**

ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,36 (д, J =2,3 Гц, 1H), 7,83 (дд, J =2,3, 6,9 Гц, 1H), 7,77 (ддд, J =2,4, 5,0, 8,5 Гц, 1H), 7,69 (дд, J =1,4, 7,9 Гц, 1H), 7,64 (д, J =1,4 Гц, 1H), 7,55 (д, J =7,9 Гц, 1H), 7,40 (дд, J =8,7, 10,3 Гц, 1H), 4,18 (к, J =6,9 Гц, 2H), 3,93 (с, 3H), 2,84 (д, J =4,5 Гц, 3H), 1,34 (т, J =6,9 Гц, 3H).

Соединение **14** получали, как описано для синтеза соединения **9** с соединением **13** в качестве исходного вещества и на стадии 1 при 30°C в течение 1 часа. Неочищенный продукт использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение **14** (315 мг, 962,94 мкмоль, выход 66,47%, чистота 97,0%) получали в виде твердого вещества желтого цвета. **ЖХМС**: m/z =318,1 ($M+H^+$). **1H ЯМР** (400 МГц, ДМСО- d_6) δ =13,09 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,78 (д, J =5,3 Гц, 1H), 7,72 (д, J =2,8 Гц, 1H), 7,64-7,57 (м, 2H), 7,47 (д, J =7,7 Гц, 1H), 7,34 (т, J =9,4 Гц, 1H), 4,12 (к, J =6,7 Гц, 2H), 2,79 (д, J =4,3 Гц, 3H), 1,29 (т, J =6,8 Гц, 3H).

Соединение **019** получали, как описано для синтеза соединения **4** с использованием соединения **14** и соединения **2a** в качестве исходных веществ. Смесь концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (МК, колонка: Phenomenex luna C18 150*25 мм* 10 мкм;мобильная фаза: [вода (0,225% МК)-ACN]; В%: 49%-79%, 10 мин), очищенный раствор лиофилизировали. Соединение **019** (21,7 мг, 47,04 мкмоль, выход 21,32%, чистота 99,6%) получали в виде белого твердого вещества. **ЖХМС**: m/z =460,2 ($M+H^+$). **1H ЯМР** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ =10,44 (с, 1H), 8,28 (дд, J =2,3, 7,6 Гц, 1H), 7,75-7,65 (м, 2H), 7,39-7,32 (м, 2H), 7,21-7,15 (м, 1H), 7,15-7,07 (м, 2H), 7,06-6,98 (м, 2H), 6,84-6,72 (м, 1H), 6,65-6,58 (м, 1H), 5,06-4,93 (м, 2H), 4,13-4,00 (м, 2H), 3,14-2,97 (м, 6H), 1,37 (т, J =6,9 Гц, 3H).

Схема 4



К раствору соединения **2** и соединения **3** (456,13 мг, 2,32 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане (5 мл) и H_2O (0,6 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (315,19 мг, 385,96 мкмоль, 0,2 экв.), смесь перемешивали при 90 °C в течение 12 часов. ЖХМС показала, что большая часть исходного вещества осталась, затем добавляли K_2CO_3 (533,42 мг, 3,86 ммоль, 2 экв.), смесь перемешивали при 90°C в течение 4 часов. ЖХМС (показала, что исходное

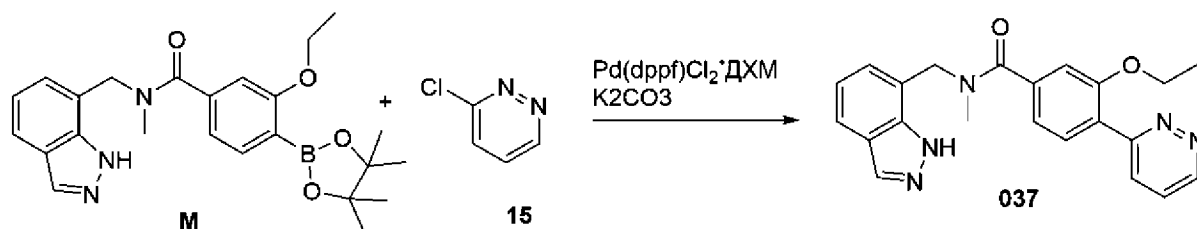
вещество полностью израсходован. После завершения реакции смесь выливали в воду (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл x3), объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=от 1/0 до 1/1, R_f желаемого продукта=0,6). Соединение **4** (630 мг, неочищенное) получали в виде желтого масла. ЖХМС: $m/z=331,9$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Соединение **036** получали, как описано для синтеза соединения **001** с использованием соединения **4** и соединения **I** в качестве исходных веществ. Кроме того, стадию 1 проводили при 90°C в течение 12 часов, а стадию 2 при 15°C в течение 12 часов. Соединение **036** (16,71 мг, 43,35 мкмоль, выход 42,08%, чистота 100%) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $m/z=386,1$ ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) $\delta=8,10\text{--}8,03$ (м, 1H), 7,74–7,67 (м, 1H), 7,50–7,43 (м, 2H), 7,37–7,30 (м, 2H), 7,29–7,20 (м, 3H), 7,10–6,97 (м, 3H), 4,97–4,84 (м, 2H), 4,07–3,91 (м, 2H), 3,02–2,88 (м, 3H), 1,34–1,21 (м, 3H).

Соединение **035** получали, как описано для синтеза Соединения **001**, с использованием соединения **4** и соединения **K** в качестве исходных веществ. Кроме того, стадию 1 проводили при 90°C в течение 12 часов, а стадию 2 при 15°C в течение 12 часов. Соединение **035** (5,48 мг, 13,58 мкмоль, выход 13,18%, чистота 100%) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $m/z=404,1$ ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) $\delta=8,11\text{--}8,03$ (м, 1H), 7,75–7,66 (м, 1H), 7,32–7,20 (м, 4H), 7,16–6,92 (м, 5H), 4,96–4,86 (м, 2H), 4,04–3,91 (м, 2H), 2,99–2,90 (м, 3H), 1,26–1,19 (м, 3H).

Соединение **034** получали, как описано для синтеза соединения **001** с использованием соединения **4** и соединения **L** в качестве исходных веществ. Кроме того, стадию 1 проводили при 90°C в течение 12 часов, а стадию 2 при 15°C в течение 12 часов. Соединение **034** (8,62 мг, 21,00 мкмоль, выход 20,38%, чистота 100%) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $m/z=411,1$ ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) $\delta=8,28\text{--}8,04$ (м, 1H), 7,90–7,71 (м, 2H), 7,70–7,61 (м, 1H), 7,54–7,39 (м, 2H), 7,37–7,29 (м, 2H), 7,24–7,06 (м, 3H), 5,13–4,90 (м, 2H), 4,21–4,04 (м, 2H), 3,11–2,99 (м, 3H), 1,41–1,30 (м, 3H).

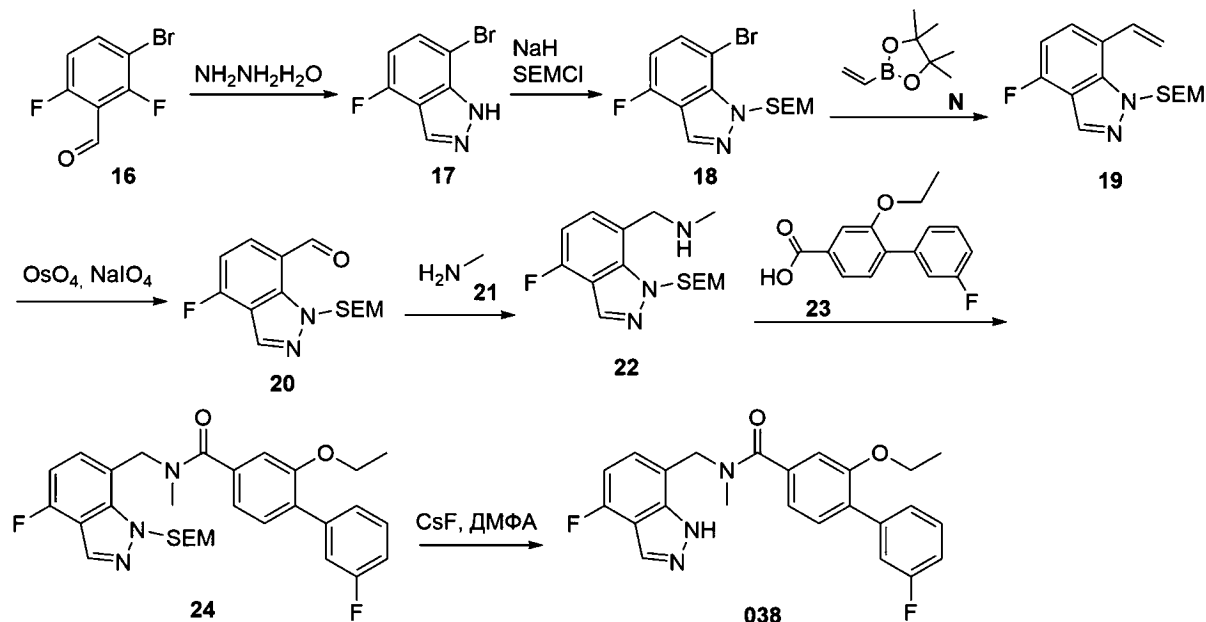
Схема 5.



Соединение **037** получали, как описано для синтеза соединения **001** с использованием соединения **M** и соединения **15** в качестве исходных веществ. Кроме того, стадию 1 проводили при 90°C в течение 12 часов, а стадию 2 при 15°C в течение 12 часов. Соединение **037** (6,46 мг, 16,67 мкмоль, выход 18,15%, чистота 100%) получали в виде

твёрдого вещества красного цвета. ЖХМС: $m/z = 388,1$ ($M+H^+$), 1H ЯМР (400 МГц, ХЛOROФОРМ- d) $\delta=9,11-9,02$ (м, 1H), 8,08-8,04 (м, 1H), 8,03-7,97 (м, 1H), 7,96-7,92 (м, 1H), 7,73-7,68 (м, 1H), 7,44-7,39 (м, 1H), 7,23-7,20 (м, 1H), 7,11-7,03 (м, 3H), 4,97-4,84 (м, 2H), 4,11-3,98 (м, 2H), 2,97-2,86 (м, 3H), 1,34-1,26 (м, 3H).

Схема 6.



К раствору соединения **16** (5 г, 22,62 ммоль, 1 экв) в ДМСО (50 мл) добавляли $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ (4,53 г, 90,50 ммоль, 4,40 мл, 4 экв), смесь перемешивали при 130 °С в течение 12 часов. ЖХМС показала наличие желаемой массы. Смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (200 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (200 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл*4), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/этилацетат=6 : 1 до 4 : 1. Соединение **17** (1,05 г, 4,51 ммоль, выход 19,94%, чистота 92,4%) получали в виде белого твердого вещества, структура и чистота были подтверждены данными ЖХМС и 1H ЯМР. ЖХМС: $m/z=215,0$ ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) $\delta=13,84$ (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,58 (дд, $J=4,3, 8,2$ Гц, 1H), 6,90 (дд, $J=8,5, 9,6$ Гц, 1H)

К раствору соединения **17** (1,05 г, 4,88 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (15 мл) добавляли $SEM-Cl$ (1,22 г, 7,32 ммоль, 1,30 мл, 1,5 экв.) и NaH (390,62 мг, 9,77 ммоль, 60% чистоты, 2 экв.) при 0 °С, смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 часов. ЖХМС показала наличие желаемой массы. Смесь нейтрализовали насыщенным раствором NH_4Cl (50 мл) при 0 °С и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/этилацетат=от 6 : 1 до 5 : 1. Соединение **18** (1,5 г,

неочищенный) получали в виде бесцветного масла, что подтверждали методом ЖХМС. ЖХМС: $m/z=347,0$ ($M+2+H^+$).

Соединение **19** получали, как описано для синтеза соединения **19**, используя соединение **18** и соединение **N** в качестве исходных веществ и CS_2CO_3 в качестве основания. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/этилацетат=15: от 1 до 14: 1. Соединение **19** получали в виде бесцветного масла. ЖХМС: $m/z=293,0$ ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=8,15-8,09$ (м, 1H), 7,57-7,41 (м, 2H), 6,86 (дд, $J=8,2, 9,2$ Гц, 1H), 5,87-5,81 (м, 2H), 5,74 (дд, $J=1,3, 17,2$ Гц, 1H), 5,46 (дд, $J=1,1, 10,9$ Гц, 1H), 3,65 (дд, $J=7,7, 8,8$ Гц, 2H), 0,99-0,93 (м, 2H), 0,01-0,04 (м, 9H)

К раствору соединения **19** (220 мг, 752,33 мкмоль, 1 экв) в ацетоне (10 мл) и H_2O (2 мл) добавляли OsO_4 (19,13 мг, 75,23 мкмоль, 3,90 мкл, 0,1 экв) и $NaIO_4$ (804,58 мг, 3,76 ммоль, 208,44 мкл, 5 экв.), смесь перемешивали при 20°C в течение 3 часов. ТСХ (ПЭ : EtOAc=5 : 1, $R_f=0,6$) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано и появилась новая точка. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор Na_2SO_3 (40 мл), объединенную смесь перемешивали в течение 2 часов, полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (2×20 мл), органическую фазу сушили и концентрировали в вакууме с получением остатка. Неочищенный продукт очищали препаративной ТСХ (ПЭ: EtOAc=5: 1). Соединение **20** (80 мг, 244,57 мкмоль, выход 32,51%, чистота 90%) получали в виде желтого масла, структура и чистота были подтверждены данными 1H ЯМР. 1H NMR (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=10,36$ (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,09 (дд, $J=5,4, 8,1$ Гц, 1H), 7,09 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,25 (с, 2H), 3,60 (т, $J=8,1$ Гц, 2H), 0,94 (т, $J=8,1$ Гц, 2H), 0,00 (с, 9H)

К раствору соединения **20** (70 мг, 237,77 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (2 мл) добавляли соединение **21** в MeOH (2 М, 356,66 мкл, 3 экв.) и AcOH (1,43 мг, 23,78 мкмоль, 1,36 мкл, 0,1 экв.), смесь перемешивали при 20 °C в течение 2 часов, затем к смеси добавляли $NaBH_4$ (13,49 мг, 356,66 мкмоль, 1,5 экв.), смесь перемешивали при 20 °C в течение 2 часов. ЖХМС показала наличие желаемой массы. Реакционную смесь выливали в NH_4Cl (5 мл), затем к смеси добавляли Na_2CO_3 (0,05 г), раствор фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Затем раствор растирали в ДХМ и MeOH и остаток собирали фильтрованием, фильтрат концентрировали в вакууме с получением остатка. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (HCl, колонка: 3_Phenomenex Luna C18 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 26%-46%, 9 мин), очищенный раствор лиофилизировали. Соединение **22** (50 мг, 161,58 мкмоль, выход 67,95%, чистота 100%) получали в виде белого масла, структура и чистота были подтверждены данными ЖХМС. ЖХМС: $m/z=310,1$ ($M+H^+$)

Соединение **24** получали, как описано для синтеза соединения **4** с соединением **22** и соединением **23** в качестве исходных веществ и на стадии 1 при 20°C в течение 12 часов.

Смесь концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ТСХ (ПЭ: EtOAc=2: 1). Соединение **24** получали в виде белого масла. ЖХМС: $m/z=574,3$ ($M+Na$). 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=8,02$ (с, 1H), 7,36-7,20 (м, 4H), 7,16-6,81 (м, 5H), 5,88-5,51 (м, 2H), 5,27-5,00 (м, 2H), 3,63 (с, 2H), 3,53-3,29 (м, 2H), 3,16-2,90 (м, 3H), 1,16-1,00 (м, 2H), 0,85-0,56 (м, 3H), -0,17 (с, 9H)

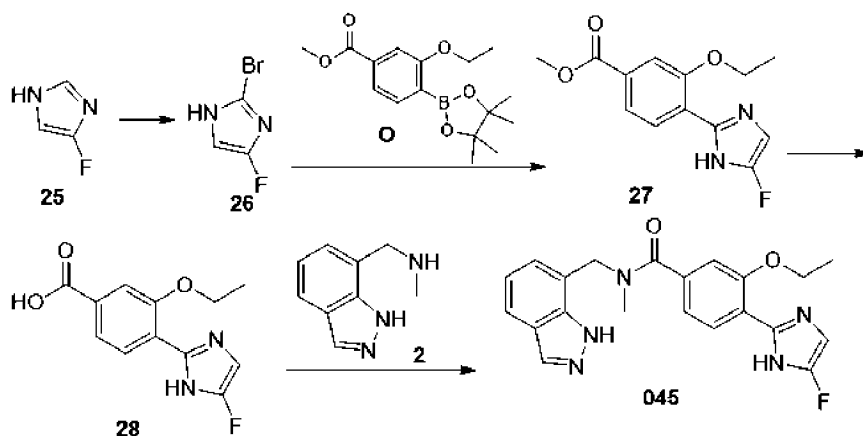
К раствору соединения **24** (15 мг, 26,56 мкмоль, чистота 97,7%, 1 экв) в ДМФА (1 мл) добавляли CsF (40,35 мг, 265,63 мкмоль, 9,79 мкл, 10 экв), смесь перемешивали при 80 °С в течение 48 часов. ЖХМС показала наличие желаемой массы. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (МК, колонка: Phenomenex luna C18 150*25 мм* 10 мкм;мобильная фаза: [вода (0,225% МК)-ACN]; В%: 50%-80%, 10 мин), очищенный раствор лиофилизировали. Соединение **038** (5,2 мг, 12,34 мкмоль, выход 46,45%, чистота 100%) получали в виде белого твердого вещества, структура и чистота были подтверждены данными ЖХМС и 1H ЯМР. ЖХМС: $m/z=422,2$ ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=12,36$ -11,90 (м, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,35-7,19 (м, 4H), 7,11 (дд, $J=4,6$, 7,6 Гц, 1H), 7,00-6,91 (м, 3H), 6,66 (дд, $J=7,8$, 9,6 Гц, 1H), 4,83 (с, 2H), 3,98 (к, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,92 (с, 3H), 1,28 (т, $J=7,0$ Гц, 3H).

Соединение 147 получали аналогично соединению **038** и получали в виде белого твердого вещества (9,3 мг, 20,39 мкмоль, выход 24,72%, чистота 99%). ЖХМС: $m/z=452,2$ ($M+H^+$) 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=12,24$ -11,86 (м, 1H), 8,20-8,18 (м, 1H), 7,39-7,28 (м, 4H), 7,20 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,07-7,02 (м, 3H), 6,73 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,97 (с, 1H), 5,83 (с, 1H), 4,91 (с, 2H), 4,06 (кв, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,02-2,97 (м, 3H), 1,36 (т, $J=7,0$ Гц, 3H).

Соединение **148** получали аналогично соединению **038** и получали в виде не совсем белого твердого вещества (11,3 мг, 25,48 мкмоль, выход 36,55%, чистота 100%). ЖХМС: $m/z=444,3$ ($M+H^+$) 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=12,60$ -11,41 (м, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,32 (уш. т, $J=7,9$ Гц, 4H), 7,17 (уш. д, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,09-7,00 (м, 3H), 6,71 (уш. д, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,92 (с, 2H), 4,12-4,02 (м, 2H), 2,99 (с, 3H), 2,29 (уш. д, $J=4,8$ Гц, 1H), 1,36 (уш. т, $J=6,9$ Гц, 3H), 1,11 (уш. д, $J=6,8$ Гц, 2H), 0,93 (уш. д, $J=3,4$ Гц, 2H).

Соединение **149** получали аналогично соединению **038** и получали в виде коричневого твердого вещества (3,4 мг, 7,46 мкмоль, выход 21,55%, чистота 98,2%). ЖХМС: $m/z=448,2$ ($M+H^+$) 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=1,37$ (уш.т., $J=6,88$ Гц, 3 H) 2,99 (с, 3 H) 3,48 (с, 3 H) 4,06 (уш.д., $J=7,00$ Гц, 2 H) 4,82 (с, 2 H) 4,96 (м, 2 H) 7,01-7,11 (м, 4 H) 7,25 (уш.д., $J=7,00$ Гц, 1 H) 7,29-7,40 (м, 4 H) 8,23 (с, 1 H) 11,87-12,21 (м, 1 H).

Схема 7.



К раствору соединения **25** (200 мг, 2,32 ммоль, 1 экв.) в CH_3CN (5 мл) и H_2O (5 мл) добавляли NaBr (239,10 мг, 2,32 ммоль, 74,72 мкл, 1 экв.) и $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (748,47 мг, 2,32 ммоль, 1 экв.) при 20 °С в атмосфере N_2 . Реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали ЭА (20 мл*3). Органические слои объединяли и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на колонке с силикагелем (ПЭ:ЭА=10:1,5:1) с получением Соединения **26** (350 мг, 2,04 ммоль, выход 87,65%, чистота 96%) в виде светло-желтого твердого вещества, структура и чистота были подтверждены данными ЖХМС. ЖХМС: $m/z=166,9$ ($\text{M}+\text{H}^+$)

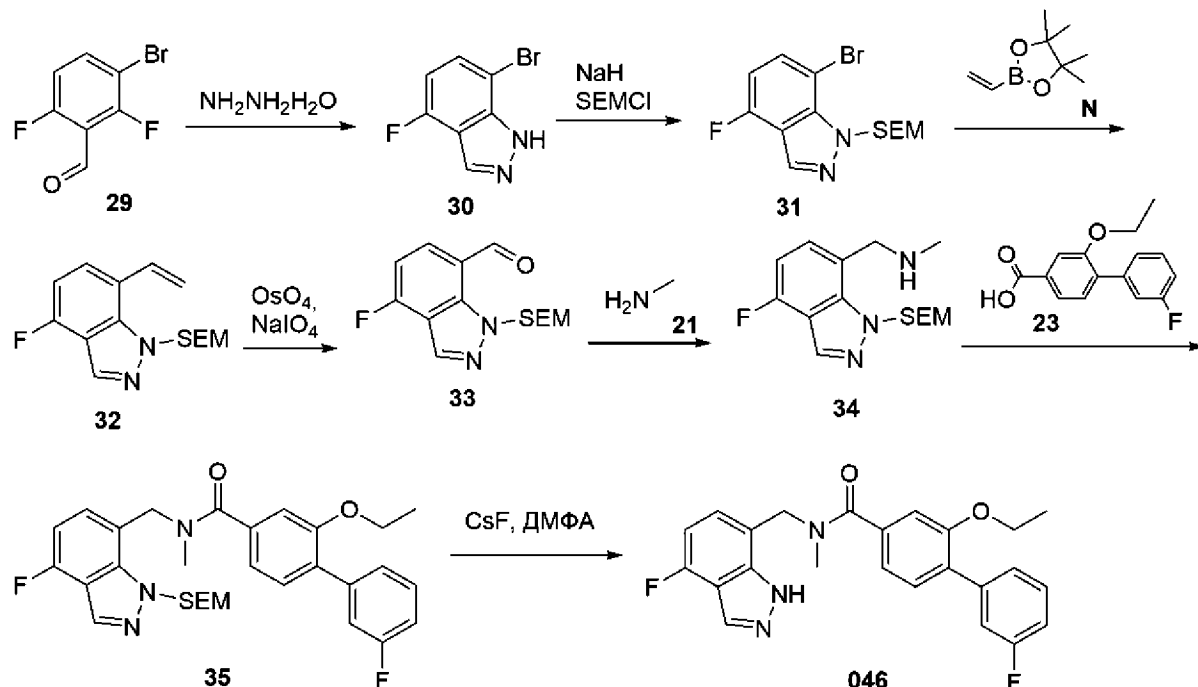
Соединение **27** получали, как описано для синтеза **001**, с использованием соединения **26** и соединения **O** в качестве исходных веществ, [2-(2-аминофенил)фенил]палладия(1+);бис(1-адамантил)бутилфосфана;метансульфоната в качестве катализатора и K_3PO_4 в качестве основания. Также стадию 1 проводили при 100°С в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали на колонке с силикагелем (ПЭ/ЭА=10:1, 3:1) с получением Соединения **27** (выход 32,76%, чистота 91,6%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: $m/z=265,0$ ($\text{M}+\text{H}^+$)

Соединение **28** получали, как описано для синтеза соединения **9** с соединением **27** в качестве исходного вещества, LiOH в качестве основания, и стадию 1 проводили при 50°С в течение 2 часов. Кроме того pH полученного раствора доводили до 7. Соединение **28** (выход 88,54%, чистота 96%) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $m/z=250,9$ ($\text{M}+\text{H}^+$)

К раствору соединения **28** (60 мг, 230,53 мкмоль, чистота 96,14%, 1 экв.) в ДМФА (4 мл) добавляли соединение **2** (74,32 мг, 461,06 мкмоль, неочищенная чистота, 2 экв.) и НАТУ (113,95 мг, 299,69 мкмоль, 1,3 экв.); ДИПЭА (59,59 мг, 461,06 мкмоль, 80,31 мкл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали ЭА (20 мл*3), органические слои объединяли и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением **045** (25,28 мг, 64,26 мкмоль, выход 27,87%, чистота 100%) в виде белого

твердого вещества, структура и чистота были подтверждены данными ЖХМС и ¹Н ЯМР. **ЖХМС**: $m/z=250,9$ ($M+H^+$). **¹Н ЯМР** (400 МГц, CDCl₃) δ ч./млн 12,00 (с, 1 H), 10,39 (с, 1 H), 8,13 (с, 1 H) 7,75-7,85 (м, 2 H), 7,27-7,31 (м, 2 H), 7,05-7,19 (м, 3 H), 4,96 (с, 2 H), 4,24 (к, $J=7,2$ Гц, 2 H), 3,00 (с, 3 H) 1,54-1,57 (м, 3 H).

Схема 8.



К раствору соединения **29** (5 г, 22,62 ммоль, 1 экв) в ДМСО (50 мл) добавляли $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ (4,53 г, 90,50 ммоль, 4 экв), смесь перемешивали при 130 °С в течение 12 часов. ЖХМС показала наличие желаемой массы. Смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (200 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (200 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл*4), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/этилацетат=6: от 1 до 4: 1. Соединение **30** (1,05 г, 4,51 ммоль, выход 19,94%, чистота 92,4%) получали в виде белого твердого вещества, структура и чистота были подтверждены данными ЖХМС и ¹Н ЯМР. **ЖХМС**: $m/z=215,0$ ($M+H^+$), **¹Н ЯМР** (400 МГц, ДМСО- d_6) $\delta=13,84$ (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,58 (дд, $J=4,3, 8,2$ Гц, 1H), 6,90 (дд, $J=8,5, 9,6$ Гц, 1H)

К раствору соединения **30** (1,05 г, 4,88 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (15 мл) добавляли SEM-Cl (1,22 г, 7,32 ммоль, 1,30 мл, 1,5 экв.) и NaH (390,62 мг, 9,77 ммоль, 60% чистоты, 2 экв.) при 0 °С, смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 часов. ЖХМС показала наличие желаемой массы. Смесь нейтрализовали насыщенным раствором NH_4Cl (50 мл) при 0 °С и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя

смесью петролейный эфир/этилацетат=6: от 1 до 5: 1. Соединение **31** (1,5 г, неочищенное) получали в виде бесцветного масла, структура и чистота были подтверждены данными ЖХМС. ЖХМС: $m/z=347,0$ ($M+2+H^+$)

Соединение **32** получали, как описано для синтеза соединения **001**, с соединением **31** и соединением **N** в качестве исходных веществ и Cs_2CO_3 в качестве основания. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/этилацетат=15: от 1 до 14: 1. Соединение **32** получали в виде бесцветного масла. ЖХМС: $m/z=293,0$ ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=8,15-8,09$ (м, 1H), 7,57-7,41 (м, 2H), 6,86 (дд, $J=8,2, 9,2$ Гц, 1H), 5,87-5,81 (м, 2H), 5,74 (дд, $J=1,3, 17,2$ Гц, 1H), 5,46 (дд, $J=1,1, 10,9$ Гц, 1H), 3,65 (дд, $J=7,7, 8,8$ Гц, 2H), 0,99-0,93 (м, 2H), 0,01-0,04 (м, 9H).

Соединение **33** получали, как описано для синтеза соединения **20** с соединением **32** в качестве исходного вещества. Соединение **33** (выход 32,51%, чистота 90%) получали в виде желтого масла. 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=10,36$ (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,09 (дд, $J=5,4, 8,1$ Гц, 1H), 7,09 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,25 (с, 2H), 3,60 (т, $J=8,1$ Гц, 2H), 0,94 (т, $J=8,1$ Гц, 2H), 0,00 (с, 9H)

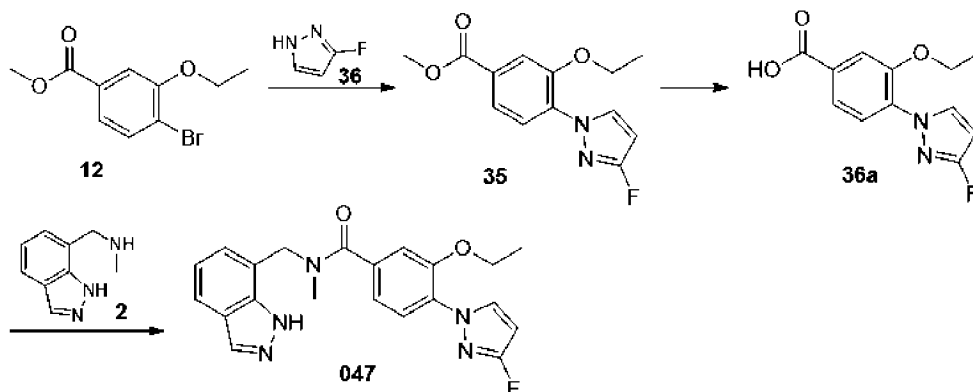
К раствору соединения **33** (70 мг, 237,77 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (2 мл) добавляли соединение **21** в MeOH (2 М, 356,66 мкл, 3 экв.) и AcOH (1,43 мг, 23,78 мкмоль, 1,36 мкл, 0,1 экв.), смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 часов, затем к смеси добавляли $NaBH_4$ (13,49 мг, 356,66 мкмоль, 1,5 экв.), смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 часов. ЖХМС показала наличие желаемой массы. Реакционную смесь выливали в NH_4Cl (5 мл), затем к смеси добавляли Na_2CO_3 (0,05 г), раствор фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Затем раствор растирали в ДХМ и MeOH и остаток собирали фильтрованием, фильтрат концентрировали в вакууме с получением остатка. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (HCl , колонка: 3_Phenomenex Luna C18 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 26%-46%, 9 мин), очищенный раствор лиофилизировали. Соединение **34** (50 мг, 161,58 мкмоль, выход 67,95%, чистота 100%) получали в виде белого масла, структура и чистота были подтверждены данными ЖХМС. ЖХМС: $m/z=310,1$ ($M+H^+$)

Соединение **35** получали, как описано для синтеза соединения **4** с соединением **34** и соединением **23** в качестве исходных веществ и на стадии 1 при 20°С в течение 12 часов. Неочищенный продукт очищали препаративной ТСХ (ПЭ: EtOAc=2: 1). Соединение **35** получали в виде белого масла. ЖХМС: $m/z=574,3$ ($M+Na$). 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=8,02$ (с, 1H), 7,36-7,20 (м, 4H), 7,16-6,81 (м, 5H), 5,88-5,51 (м, 2H), 5,27-5,00 (м, 2H), 3,63 (с, 2H), 3,53-3,29 (м, 2H), 3,16-2,90 (м, 3H), 1,16-1,00 (м, 2H), 0,85-0,56 (м, 3H), -0,17 (с, 9H)

Соединение **046** получали, как описано для синтеза соединения **038** с соединением **35** в качестве исходного вещества. Соединение **046** (5,2 мг, 12,34 мкмоль, выход 46,45%, чистота 100%) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $m/z=422,2$ ($M+H^+$) 1H

ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =12,36-11,90 (м, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,35-7,19 (м, 4H), 7,11 (дд, J =4,6, 7,6 Гц, 1H), 7,00-6,91 (м, 3H), 6,66 (дд, J =7,8, 9,6 Гц, 1H), 4,83 (с, 2H), 3,98 (к, J =7,0 Гц, 2H), 2,92 (с, 3H), 1,28 (т, J =7,0 Гц, 3H).

Схема 9.



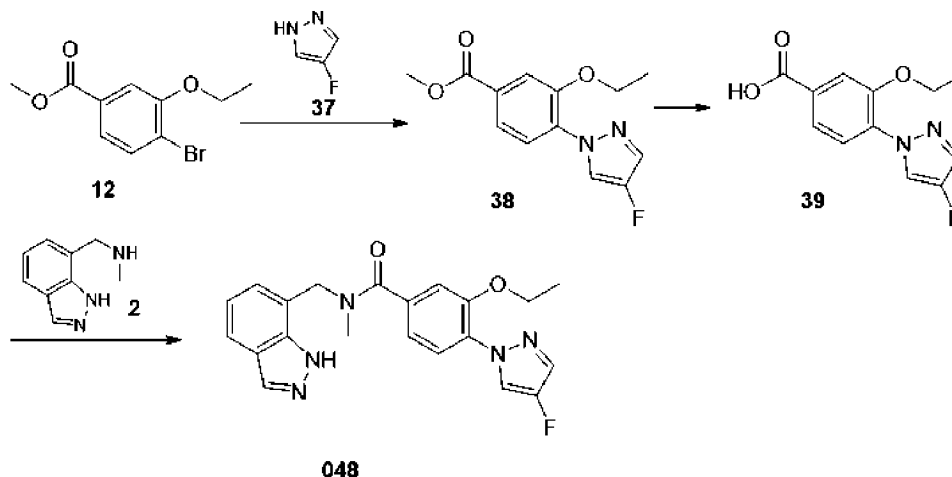
К раствору соединения **12** (200 мг, 764,20 мкмоль, чистота 99%, 1 экв.) и соединения **36** (197,32 мг, 2,29 ммоль, 3 экв) в ДМФА (6 мл) добавляли (1R,2R)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (21,74 мг, 152,84 мкмоль, 0,2 экв) и CuI (14,55 мг, 76,42 мкмоль, 0,1 экв) и K₂CO₃ (211,24 мг, 1,53 ммоль, 2 экв) в атмосфере N₂, смесь перемешивали при 110 °С в течение 12 часов. Реакционный раствор выливали в воду (20 мл), а затем экстрагировали ЭА (10 мл*3). Органические слои объединяли и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали на колонке с силикагелем (ПЭ: ЭА=20:1,10:1 УФ 254 нм) (ТСХ, ПЭ:ЭА=10:1, УФ 254 нм) с получением Соединения **35** (50 мг, 189,21 мкмоль, выход 24,76%, чистота 100%) в виде белого твердого вещества, структура и чистота были подтверждены данными ЖХМС и ЯМР и 2D-ЯМР-ЖХМС (HMBC-NOE). **ЖХМС**: m/z =265,2 (M+H⁺). **¹H ЯМР** (400 МГц, CDCl₃) δ ч./млн 8,20-8,19 (м, 1 H), 7,87(д, J =8,4 Гц, 1 H), 7,70-7,74 (м, 2 H) 6,02-6,00 (м, 1 H), 4,23 (к, J =6,8 Гц, 3 H), 3,94 (с, 3 H), 1,50 (т, J =6,8 Гц, 3 H).

Соединение **36a** получали, как описано для синтеза соединения **9** с соединением **35** в качестве исходного вещества, проводя стадию 1, при 20°С в течение 1 часа. Также pH полученного раствора доводили до 5. Соединение **36a** (выход 98,57%) получали в виде белого твердого вещества. **ЖХМС**: m/z =251,1 (M+H⁺).

К раствору соединения **36** (30 мг, 119,89 мкмоль, 1 экв.) и соединения **2** (38,65 мг, 239,78 мкмоль, 2 экв.) в ДМФА (3 мл) добавляли DIEA (46,49 мг, 359,68 мкмоль, 62,65 мкл, НД чистота, 3 экв.) и HATU (68,38 мг, 179,84 мкмоль, НД чистота, 1,5 экв.) при 20 °С. Смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 часа. Реакционный раствор выливали в воду (20 мл), затем экстрагировали ЭА (20 мл*2). Органические слои объединяли и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая остаток. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (основание): колонка Waters Xbridge 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксида аммония по объему)-ACN]; В%: 34%-64%, 9 минут и

фракции лиофилизировали с получением **047** (40,03 мг, 101,75 мкмоль, выход 84,87%, чистота 100%) в виде белого твердого вещества, структура и чистота были подтверждены данными ЖХМС (220 нм) и ЯМР. ЖХМС: $m/z=394,2$ ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч./млн 8,14 (с, 1 H) 8,10-8,09 (м, 1H) 7,79(д, $J=8,4$ Гц, 2 H) 7,27(д, $J=6,8$ Гц, 1 H) 7,12-7,17 (м, 3 H) 5,98-6,00 (м, 1 H) 4,96 (с, 2 H) 4,14-4,19 (м, 2 H) 2,98 (с, 3 H) 1,46 (т, $J=6,8$ Гц, 3 H).

Схема 10.

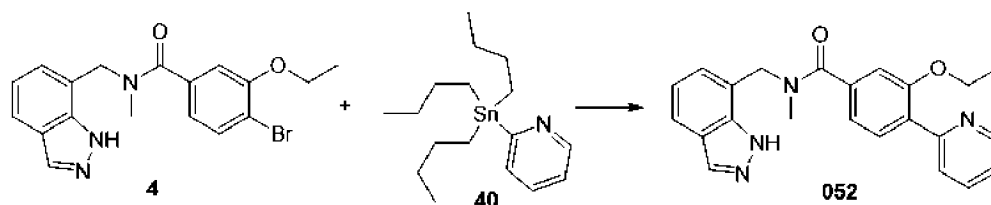


Соединение **38** получали, как описано для синтеза соединения **35** с использованием соединения **12** и соединения **37** в качестве исходных веществ. Соединение **38** (выход 44,57%, чистота 100%) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $m/z=265,1$ ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч./млн 8,23 (с, 1 H) 7,92 (д, $J=8,4$ Гц, 1 H) 7,70-7,75 (м, 2 H) 7,60 (д, $J=4,0$ Гц, 1 H) 4,20-4,25 (м, 2 H) 3,94 (с, 3 H) 1,51 (т, $J=6,8$ Гц, 3 H).

Соединение **39** получали, как описано для синтеза соединения **9** с соединением **38** в качестве исходного вещества, проводя стадию 1, при 20°C в течение 1 часа. Также, pH полученного раствора доводили до 5. Соединение **39** (выход 79,20%) получали в виде белого твердого вещества.

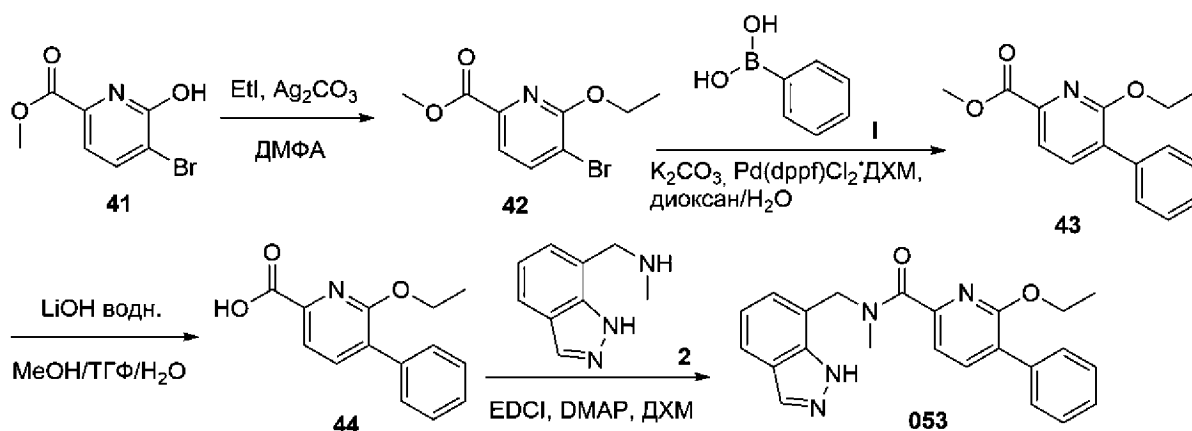
К раствору соединения **39** (50,00 мг, 199,82 мкмоль, 1 экв.) и соединения **2** (64,42 мг, 399,64 мкмоль, 2 экв.) в ДМФА (3 мл) добавляли DI ETOAC (77,47 мг, 599,46 мкмоль, 104,41 мкл, 3 экв.) и HATU (113,97 мг, 299,73 мкмоль, 1,5 экв.) при 20 °C, смесь перемешивали при 20 °C. Реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали ЭА (20 мл*2), органические слои объединяли и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме, получая остаток. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (основание): колонка: Waters Xbridge 150*25 мм* 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об)-ACN]; В%: 30%-60%, 9 минут и фракции лиофилизировали с получением **048** (53,67 мг, 136,42 мкмоль, выход 68,27%, чистота 100%) в виде белого твердого вещества, структура и чистота были подтверждены данными ЖХМС и ЯМР. ЖХМС: $m/z=394,2$ ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3-d_6$) δ ч./млн 8,16 (с, 1 H), 8,13 (д, $J=4,4$ Гц, 1 H), 7,85-7,78 (м, 2 H), 7,57 (д, $J=4,0$ Гц, 1 H), 7,28 (д, $J=13,6$ Гц, 1 H), 7,18-7,14 (м, 3 H), 4,96 (с, 2 H), 4,17 (к, $J=7,2$ Гц, 2 H), 2,99 (с, 3 H), 1,47 (т, $J=7,2$ Гц, 3 H).

Схема 11.



К смеси соединения **4** (50 мг, 128,78 мкмоль, 1 экв), соединения **40** (56,89 мг, 154,54 мкмоль, 1,2 экв), LiCl (54,60 мг, 1,29 ммоль, 26,37 мкл, 10 экв) в ДМФА (2 мл) добавляли Pd(PPh₃)₄ (14,88 мг, 12,88 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N₂, затем реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 12 часов. ЖХМС: m/z=387,1 (M+H⁺) показала соединение **4** полностью израсходовалось и была обнаружена желаемая масса. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка. Раствор очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150*25мм*5мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 33-63%, 2 мин), очищенный раствор лиофилизировали с получением белого твердого вещества. Соединение **052** (15,8 мг, 39,80 мкмоль, выход 30,90%, чистота 97,342%) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС и ¹H ЯМР подтвердили структуру и чистоту вещества. ЖХМС: m/z=387,3 (M+H⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=12,29-11,70 (м, 1H), 8,78-8,70 (м, 1H), 8,16-8,09 (м, 1H), 7,98-7,91 (м, 1H), 7,86 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,78 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,33-7,27 (м, 2H), 7,10 (с, 3H), 4,97 (с, 2H), 4,19-4,06 (м, 2H), 2,99 (с, 3H), 1,40 (с, 3H).

Схема 12.



Соединение **42** получали, как описано для синтеза соединения **8**, с соединением **41** и EtI в качестве исходных веществ, Ag₂CO₂ в качестве основания и проводя стадию 1 при 60°C в течение 12 часов. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (ПЭ:ЭА=9:1 до 5:1), чтобы получить продукт. Продукт-соединение **42** (выход 35,69%) получали в виде твердого вещества желтого цвета.

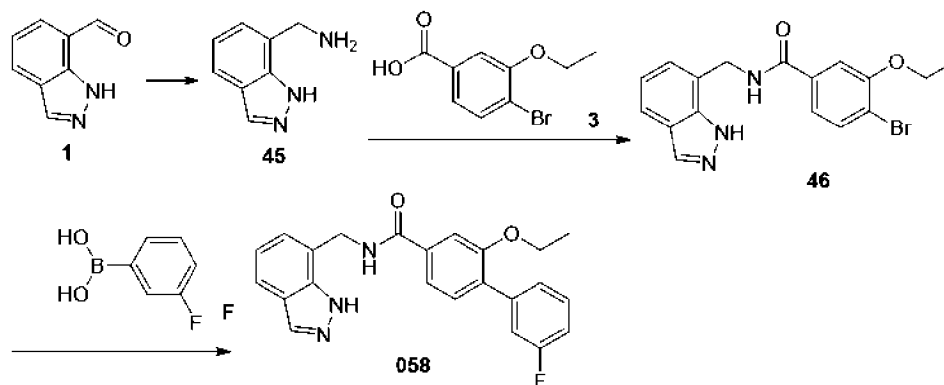
Соединение **43** получали, как описано для синтеза соединения **001** с использованием соединения **42** и соединения **I** в качестве исходных веществ. ЖХМС: m/z=258,2 (M+H⁺) показала, что Соединение **42** полностью израсходовалось и был обнаружен основной пик с желаемой массой. Смесь фильтровали и фильтрат выливали в воду (10 мл). Суспензию экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток

очищали препаративной ТСХ (ПЭ:ЭА=5:1) с получением продукта ($R_f=0,7$). Продукт-соединение **43** (выход 80,49%, чистота 98%) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $m/z=258,2$ ($M+H^+$)

Соединение **44** получали, как описано для синтеза соединения **9** с соединением **43** в качестве исходного вещества, $LiOH \cdot H_2O$ в качестве основания, и проводили стадию 1 при 30°C в течение 12 ч. Также, pH полученного раствора доводили до 4-5. Неочищенный продукт соединения **44** получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $m/z=244,1$ ($M+H^+$)

Соединение **053** получали, как описано для синтеза соединения **4** с использованием соединения **44** и соединения **2** в качестве исходных веществ. Раствор очищали препаративной ВЭЖХ (МК: колонка: Phenomenex luna C18 150*25мм* 10мкм; подвижная фаза: [вода(0,225%МК)-ACN]; В%: 51%-81%, 10 мин), и очищенный раствор лиофилизировали с получением продукта. Продукт **053** (20 мг, 49,84 мкмоль, выход 30,31%, чистота 96,3%) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $m/z=387,3$ ($M+H^+$). ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=8,09$ (с, 1H), 7,74 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,69 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,60-7,51 (м, 2H), 7,46-7,37 (м, 3H), 7,37-7,32 (м, 1H), 7,28-7,20 (м, 1H), 7,14-7,06 (м, 1H), 4,96 (с, 2H), 4,39 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,15 (с, 3H), 1,40-1,13 (м, 3H).

Схема 13.



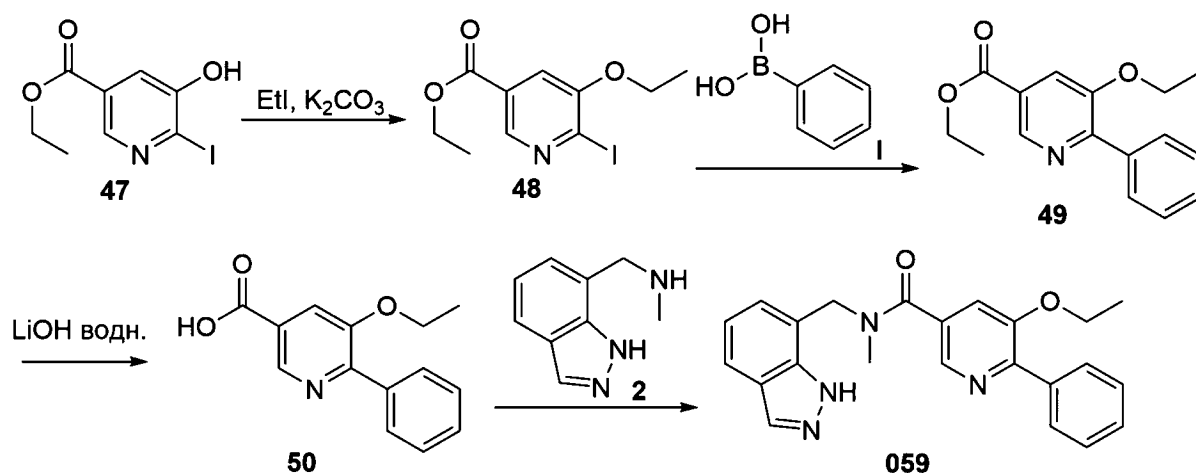
К раствору соединения **1** (100 мг, 684,25 мкмоль, 1 экв) в MeOH (3 мл) и $NH_3 \cdot H_2O$ (3 мл) добавляли никель (10 мг, 170,38 мкмоль, $2,49 \times 10^{-1}$ экв.) в атмосфере N_2 , смесь перемешивали при 40°C в атмосфере (50 фунтов на квадратный дюйм) в течение 12 часов. ЖХМС показала отсутствие целевой массы. После завершения реакции смесь фильтровали в атмосфере N_2 и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение **45** (100 мг, неочищенное) получали в виде желтого твердого вещества.

Соединение **46** получали, как описано для синтеза соединения **4** с использованием соединения **3** и соединения **45** в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали препаративной ТСХ (ПЭ: EtOAc=1: 1). Соединение **46** (выход 28,76%, чистота 97,5%) получали в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: $m/z=374,0$ ($M+H^+$).

Соединение **058** получали, как описано для синтеза соединения **001**, используя

соединение **46** и соединение **F** в качестве исходных веществ, и проводили процедуру при 20°C в течение 12 часов. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (основание колонка: Waters Xbridge 150*25мм*5мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония)-ACN]; В%: 40%-70%, 8 мин). Очищенный раствор лиофилизировали. Соединение **058** (6,2 мг, 15,92 мкмоль, выход 19,86%, чистота 100%) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $m/z=390,1$ ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) $\delta=8,11$ (с, 1H), 7,75 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,44-7,29 (м, 5H), 7,15-7,10 (м, 1H), 7,09-7,02 (м, 1H), 6,89-6,81 (м, 1H), 4,97 (д, $J=6,7$ Гц, 2H), 4,16 (к, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,41 (т, $J=7,0$ Гц, 3H).

Схема 14.



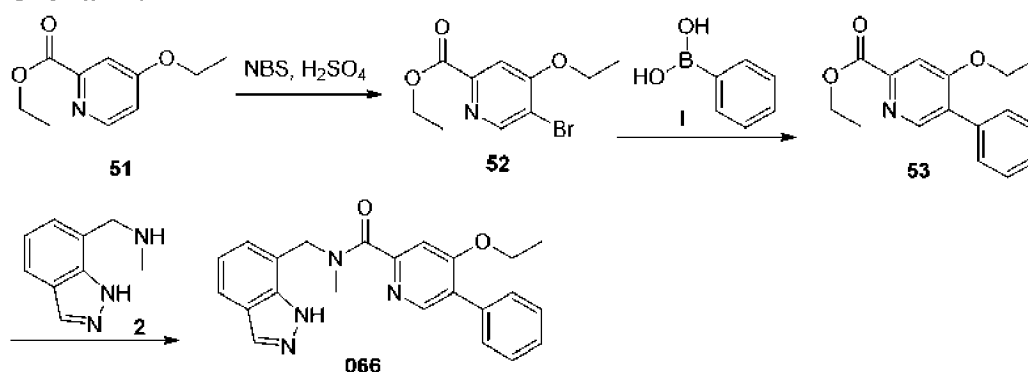
Соединение **48** получали, как описано для синтеза соединения **8**, с соединением **47** и EtI в качестве исходных веществ, K_2CO_2 в качестве основания и проводя стадию 1 при 50°C в течение 12 часов. Соединение **48** (выход 86,70%, чистота 95%) получали в виде белого твердого вещества и использовали на следующей стадии. ЖХМС: $m/z=321,8$ ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) $\delta=8,56$ (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,50 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 4,42 (д, $J=7,1$ Гц, 2H), 4,18 (д, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,54 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,41 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

Соединение **49** получали, как описано для синтеза соединения **001** с использованием соединения **48** и соединения **I** в качестве исходных веществ. ЖХМС: $m/z=272,0$ ($M+H^+$) показало, что **48** израсходовано полностью и была определена желаемая масса. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом и органическую фазу концентрировали с получением остатка. Раствор очищали препаративной ТСХ (ПЭ:ЭА=5:1, $R_f=0,5$) и очищенный раствор концентрировали с получением белого твердого вещества. Соединение **49** (выход 58,24%, чистота 98,418%) получали в виде белого твердого вещества и использовали на следующей стадии. ЖХМС: $m/z=272,0$ ($M+H^+$).

Соединение **50** получали, как описано для синтеза соединения **9** с соединением **49** в качестве исходного вещества, LiOH в качестве основания, и проводили стадию 1 при 20°C в течение 2 часов. Соединение **50** получали в виде белого твердого вещества и использовали на следующей стадии. ЖХМС: $m/z=244,2$ ($M+H^+$).

Соединение **059** получали, как описано для синтеза соединения **4** с соединением **50** и соединением **2** в качестве исходных веществ и на стадии 1 при 30°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка. Раствор очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150*25 мм* 5 мкм; мобильная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 39-69%, 8 мин), очищенный раствор лиофилизировали с получением твердого вещества белого цвета. Соединение **059** (21,8 мг, 56,41 мкмоль, выход 27,45%, чистота 100%) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС: m/z=387,0 (M+H⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=12,21-11,57 (м, 1H), 8,44-8,32 (м, 1H), 8,16-8,05 (м, 1H), 7,86 (ушир. с, 2H), 7,81-7,71 (м, 1H), 7,48-7,34 (м, 4H), 7,26-7,21 (м, 1H), 7,15-7,08 (м, 1H), 4,96 (с, 2H), 4,09 (д, J=6,9 Гц, 2H), 3,04 (с, 3H), 1,42 (т, J=6,9 Гц, 3H).

Схема 15.



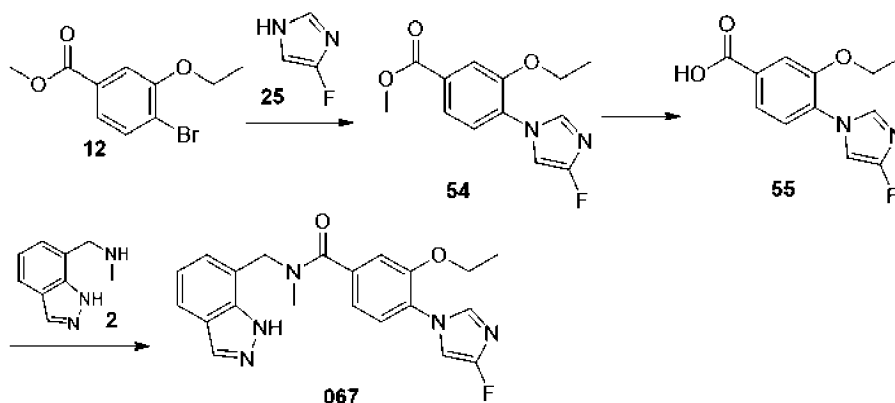
Смесь соединения **51** (230 мг, 1,18 ммоль, 1 экв.) и NBS (377,46 мг, 2,12 ммоль, 1,8 экв.) в H₂SO₄ (8 мл) перемешивали при 25°C в течение 12 часов. ТСХ (петролейный эфир/этилацетат=3/1, УФ=254 нм) показала образование пятна. Реакционную смесь добавляли по каплям к насыщенному раствору NaHCO₃ (200 мл) при 0 °C. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (80 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, ПЭ/ЭА=от 10/1 до 3/1) с получением соединения **52** (270 мг, 935,75 мкмоль, выход 79,42%, чистота 95%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: m/z=274,1 (M+H⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,69 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 4,37-4,29 (м, 4H), 1,39 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,33 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Соединение **53** получали, как описано для синтеза соединения **001** с использованием соединения **52** и соединения **I** в качестве исходных веществ и проводя стадию 1 при 100°C в течение 4 часов. Смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток растворяли в MeOH (10 мл) и фильтровали. Фильтрат очищали обращенной фазой (колонка: сферический C18 20-35 мм 100А 80г; подвижная фаза: [вода (0,5% МК)-ACN]; В%: 45-53%, 20 мин) и концентрировали в вакууме с получением соединения **53** (выход 23,25%, чистота 89%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: m/z=244,1 (M+H⁺)

Соединение **066** получали, как описано для синтеза соединения **4** с соединением **53**

и соединением **2** в качестве исходных веществ и проводя стадию 1 при 25°C в течение 12 часов. Смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК)-ACN]; В%: 42%-72%, 7 минут) и лиофилизировали с получением соединения **066** (25,3 мг, 65,34 мкмоль, выход 35,32%, чистота 99,8%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $m/z=387,1$ ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=8,44$ (ушир. с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,80 (ушир. д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,59 (ушир. д, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,51-7,36 (м, 4H), 7,28-7,20 (м, 1H), 7,18-7,09 (м, 1H), 5,05-4,82 (м, 2H), 4,34-4,17 (м, 2H), 3,20-2,87 (м, 3H), 1,51-1,42 (м, 3H).

Схема 16.



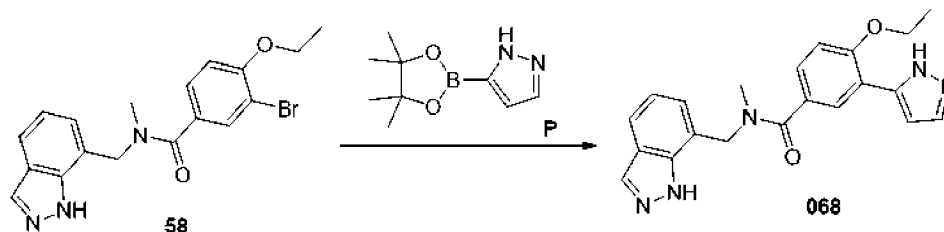
Соединение **54** получали, как описано для синтеза соединения **35** с использованием соединения **12** и соединения **25** в качестве исходных веществ. Остаток очищали на колонке с силикагелем (ПЭ: ЭА=20: 1, 51, УФ 254 нм) (ТСХ, ПЭ: ЭА=5:1, УФ 254 нм) с получением Соединения **54** (выход 12,38%, чистота 100%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $m/z=265,2$ ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч./млн 7,71-7,73 (м, 2 H) 7,54 (д, $J=1,6$ Гц, 1 H) 7,27 -7,34 (м, 1 H) 6,82-6,85 (м, 1 H) 4,16 -4,21 (м, 2 H) 3,97 (с, 3 H) 1,45 (т, $J=6,8$ Гц, 3 H).

Соединение **55** получали, как описано для синтеза соединения **9** с соединением **54** в качестве исходного материала и стадии 1 при 20°C в течение 1 часа. Также, pH полученного раствора довели до 5. Соединение **55** (99,80% выход) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $m/z=251,1$ ($M+H^+$).

К раствору соединения **55** (20 мг, 79,93 мкмоль, 1 экв.) и Соединение **2** (25,77 мг, 159,86 мкмоль, НД чистота, 2 экв.) в ДМФА (3 мл) добавляли DIEA (51,65 мг, 399,64 мкмоль, 69,61 мкл, 5 экв.) и HATU (45,59 мг, 119,89 мкмоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Реакционный раствор выливали в воду (20 мл), затем экстрагировали ЭА (20 мл*2), органические слои объединяли и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (основная): колонка: Waters Xbridge 150*25 мм* 5 мкм; мобильная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об)-ACN]; В%: 32%-62%, 9 мин и лиофилизировали с получением **067** (13,17 мг, 33,48 мкмоль, 41,88% выход, 100%

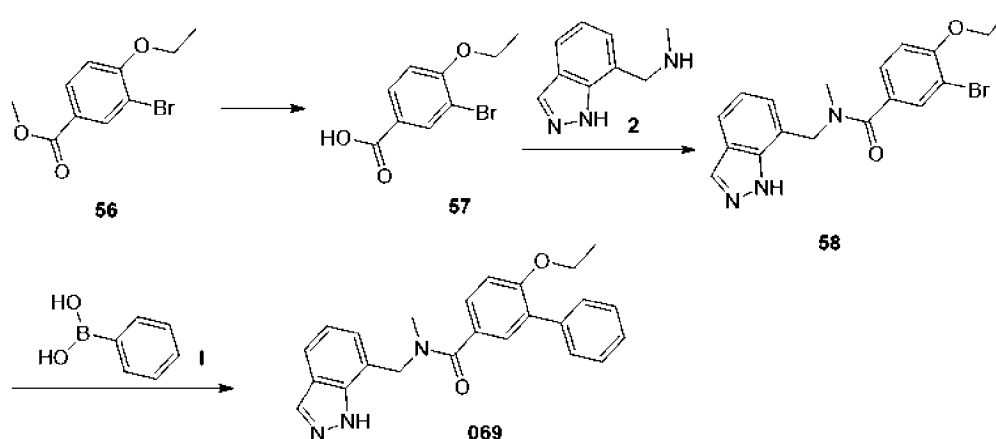
чистоты) в виде белого твердого вещества, подтвержденного ЖХМС и НЯМР. **ЖХМС**: $m/z=394,2$ ($M+H^+$). **1H ЯМР** (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч./млн 8,17 (с, 1 H), 7,81 (д, $J=8,0$ Гц, 1 H) 7,51 (с, 1 H), 7,34 -7,29 (м, 2 H), 7,20- 7,17 (м, 2 H), 7,10 (д, $J=7,6$ Гц, 1 H), 6,79 (д, $J=8$ Гц, 1 H), 4,97 (с, 2 H), 4,13 (к, $J=6,8$ Гц, 2 H), 3,00 (с, 3 H) 1,42(т, $J=6,8$ Гц, 3 H).

Схема 17.



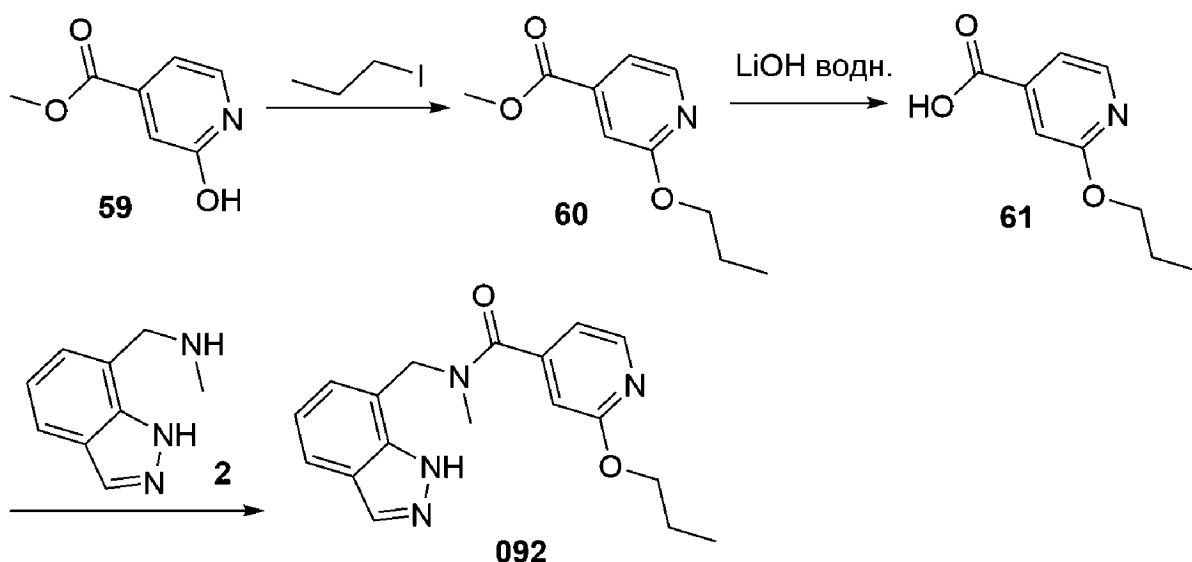
Соединение **068** получали, как описано для синтеза соединения **001** с соединением **58** и соединением **P** в качестве исходных веществ, CS_2CO_3 в качестве основания и выполняя стадию 2 при $15^\circ C$ в течение 12 ч. Соединение **068** (10,34 мг, 27,54 мкмоль, 21,39% выход, 100% чистоты) получали в виде желтого твердого вещества. **ЖХМС**: $m/z=376,0$ ($M+H^+$). **1H ЯМР** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) $\delta=8,14$ (с, 1H), 7,97-7,86 (м, 1H), 7,84-7,76 (м, 1H), 7,73-7,59 (м, 1H), 7,47-7,42 (м, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,18-7,11 (м, 1H), 7,07-6,99 (м, 1H), 6,89-6,53 (м, 1H), 4,98 (с, 2H), 4,39-4,22 (м, 2H), 3,02 (с, 4H), 1,60 (с, 3H).

Схема 18.



Соединение **069** получали, как описано для синтеза соединения **001** с соединением **58** и соединением **I** в качестве исходных веществ, K_2CO_3 в качестве основания, выполняя стадию 1 при $90^\circ C$ в течение 12 ч и выполняя стадию 2 при $15^\circ C$ в течение 12 ч. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150*25 мм* 5 мкм; мобильная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об)-ACN]; В%: 40%-70%, 9 мин) и очищенный раствор лиофилизировали. **069** (11,07 мг, 28,72 мкмоль, 33,45% выход, 100% чистоты) получали в виде белого твердого вещества. **ЖХМС**: $m/z=386,1$ ($M+H^+$). **1H ЯМР** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) $\delta=8,12$ (с, 1H), 7,78 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,55 (ушир. д, $J=7,3$ Гц, 2H), 7,50 (с, 2H), 7,42 (с, 2H), 7,38-7,31 (м, 1H), 7,28-7,25 (м, 1H), 7,17-7,08 (м, 1H), 7,03-6,95 (м, 1H), 4,97 (с, 2H), 4,18-4,02 (м, 2H), 3,03 (с, 3H), 1,39 (т, $J=7,0$ Гц, 3H).

Схема 19.

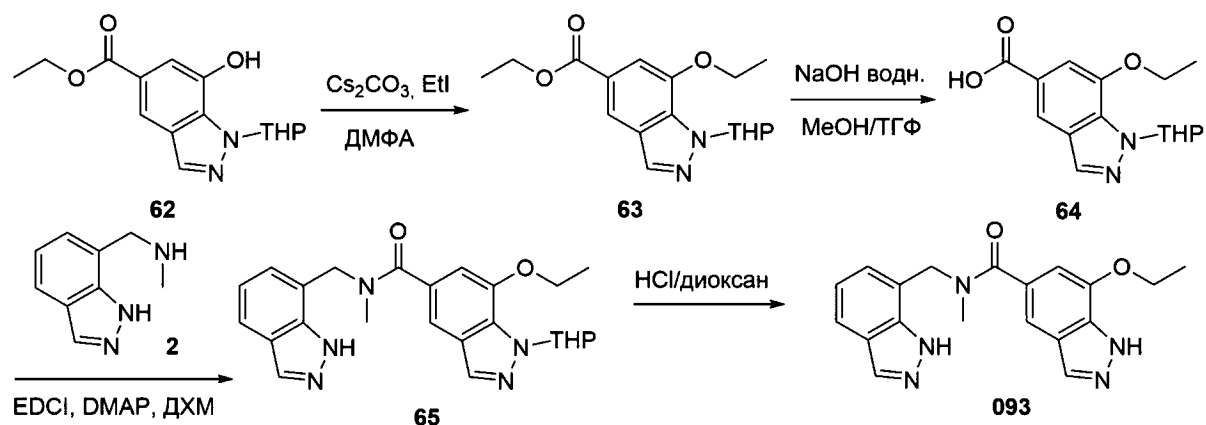


Соединение **60** получали, как описано для синтеза соединения **8** с соединением **59** и 1-йодпропаном в качестве исходных веществ, Ag_2CO_2 в качестве основания, CHCl_3 и ДМФА в виде смеси растворителей и стадии 1 при 30°C в течение 12 часов. Остаток очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир: этилацетат= 2: 1) с получением соединения **60** (90 мг, 461,03 мкмоль, 35,30% выход) в виде бесцветной жидкости. **¹H ЯМР** (400 МГц, метанол- d_4) δ м.ч. 8,24 (д, $J=5,13$ Гц, 1 H) 7,39 (д, $J=5,26$ Гц, 1 H) 7,25 (с, 1 H) 4,26 (т, $J=6,54$ Гц, 2 H) 3,92 (с, 3 H) 1,80 (м, $J=7,07$ Гц, 2 H) 1,03 (т, $J=7,46$ Гц, 3 H)

Соединение **61** получали, как описано для синтеза соединения **9** с соединением **60** в качестве исходного вещества и $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ в качестве основания. Кроме того, реагенты объединяли при 20°C и проводя стадию 1 при 30°C в течение 2 ч. Кроме того, pH полученного раствора довели до 3. Соединение **61** (70 мг, 386,34 мкмоль, 83,80% выход) получали в виде белого твердого вещества и использовали непосредственно на следующей стадии. **ЖХМС**: $m/z=180,0$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Соединение **092** получали, как описано для синтеза соединения **4** с соединением **61** и соединением **2** в качестве исходных веществ. Смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150*25 мм* 10 мкм; мобильная фаза: [вода (0,225% МК)-ACN]; В%: 35%-65%, 10 мин) с получением раствора. Раствор лиофилизировали с получением **092** (29 мг, 89,40 мкмоль, 23,14% выход, 100% чистоты) в виде белого твердого вещества. **ЖХМС**: $m/z=325,1$ ($\text{M}+\text{H}^+$). **¹H ЯМР** (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) $\delta=8,24-8,17$ (м, 1H), 8,13-8,05 (м, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,41-7,29 (м, 1H), 7,28-7,16 (м, 1H), 6,92 (м, $J=4,6$ Гц, 1H), 6,74 (с, 1H), 5,02 (с, 1H), 4,79 (с, 1H), 4,29-4,07 (м, 2H), 3,22-2,89 (м, 3H), 1,85-1,65 (м, 2H), 1,06-0,90 (м, 3H).

Схема 20.



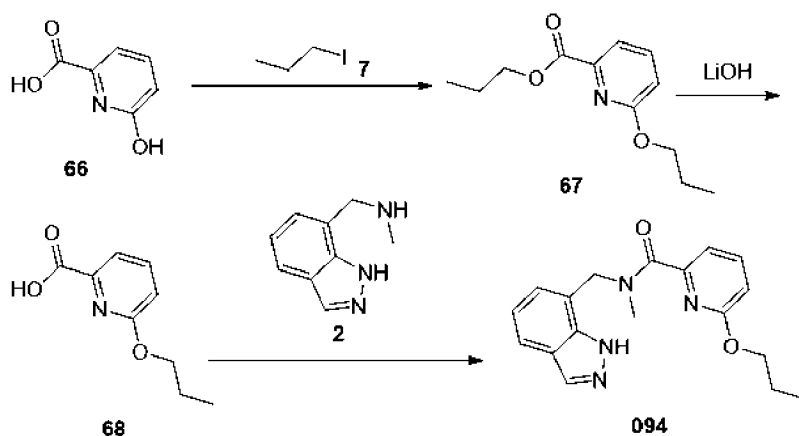
Соединение **63** получали, как описано для синтеза соединения **8** с соединением **62** и EtI в качестве исходных веществ. Неочищенное соединение **63** получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $m/z=235,2$ ($M+H^+$).

Соединение **64** получали, как описано для синтеза соединения **9** с соединением **63** в качестве исходного материала и выполняя стадию 1 при 30°C в течение 12 часов. Также, pH полученного раствора доводили до 4-5. Неочищенное соединение **64** получали в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: $m/z=207,1$ ($M+H^+$).

Соединение **65** получали, как описано для синтеза соединения **4** с соединением **64** и соединением **2** в качестве исходных веществ. Неочищенное соединение **65** получали в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: $m/z=434,2$ ($M+H^+$).

Раствор соединения **65** (150 мг, 346,02 мкмоль, 1 экв.) в HCl/диоксане (10 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 часа. ЖХМС: $R_t=0,827$ мин, $m/z=350,1$ ($M+H^+$) показала, что соединение **65** полностью израсходовалось и был обнаружен основной пик с желаемой массой. Смесь концентрировали в вакууме и остаток подщелачивали с помощью ТЭА до pH=8-9. Смесь очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150*25 мм*5 мкм; мобильная фаза: [вода (10 мм NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 22%-52%, 9 мин), и элюент лиофилизировали с получением продукта. Продукт **093** (20,63 мг, 58,15 мкмоль, 16,81% выход, 98,49% чистоты) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС и 1H ЯМР подтвердили структуру и чистоту вещества. ЖХМС: $m/z=434,2$ ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=8,15$ (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,79 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,31 (ушир. д, $J=6,2$ Гц, 1H), 7,15 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,89 (с, 1H), 4,99 (с, 2H), 4,26 (к, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,03 (с, 3H), 1,53 (т, $J=7,0$ Гц, 3H).

Схема 21.



Соединение **67** получали, как описано для синтеза соединения **8** с соединением **66** и 1-йодпропаном в качестве исходных веществ, Ag_2CO_2 в качестве основания, CHCl_3 в качестве растворителя и выполняя стадию 1 при 60°C в течение 24 ч. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/этилацетат (от 1/0 до 6/1) и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **67** (93,46% выход, 100% чистоты) в виде бесцветного масла. **ЖХМС**: $m/z=224,1$ ($\text{M}+\text{H}^+$)

Соединение **68** получали, как описано для синтеза соединения **9** с соединением **67** в качестве исходного вещества, LiOH в качестве основания и выполняя стадию 1 при 50°C в течение 1 часа. Кроме того, pH полученного раствора доводили до 6. Соединение **68** получали в виде белого твердого вещества и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. **ЖХМС**: $m/z=179,8$ ($\text{M}+\text{H}^+$)

Соединение **094** получали, как описано для синтеза соединения **4** с соединением **68** и соединением **2** в качестве исходных веществ. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Waters Xbridge 150*25 мм* 5 мкм; мобильная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)- ACN]; В%: 41%-71%, 9 мин) и лиофилизировали с получением соединения **094** (45,6 мг, 137,63 мкмоль, 49,87% выход, 97,9% чистоты) в виде бесцветного масла. **ЖХМС**: $m/z=179,8$ ($\text{M}+\text{H}^+$). **^1H ЯМР**: (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=8,03$ -7,98 (м, 1H), 7,67-7,62 (м, 1H), 7,57-7,50 (м, 1H), 7,11 (ушир. д, $J=6,8$ Гц, 2H), 7,05-6,97 (м, 1H), 6,76 (ушир. д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,90-4,64 (м, 2H), 4,19-3,97 (м, 2H), 2,76 (с, 3H), 1,73-1,55 (м, 2H), 0,96-0,73 (м, 3H).

Соединение **172** получали аналогично соединению **094** и выделяли в виде белого твердого вещества (8,1 мг, 18,39 мкмоль, 13,67% выход, 100% чистоты). **ЖХМС**: $m/z=441,0$ ($\text{M}+\text{H}^+$) **^1H ЯМР** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 11,62-12,36 (м, 1 H) 8,14 (с, 1 H) 8,03 (с, 1 H) 7,78 (уш.д., $J=8,00$ Гц, 2 H) 7,51 (д, $J=7,88$ Гц, 1 H) 7,37 (д, $J=8,13$ Гц, 1 H) 7,29 (уш.д., $J=6,88$ Гц, 1 H) 7,14 (уш., т. $J=7,50$ Гц, 1 H) 7,07-7,11 (м, 2 H) 6,86 (уш. с., 1 H) 4,94-5,04 (м, 2 H) 4,45-4,56 (м, 2 H) 4,07 (кв., $J=6,88$ Гц, 2 H) 2,98-3,07 (м, 3 H) 1,35 (т, $J=6,94$ Гц, 3 H).

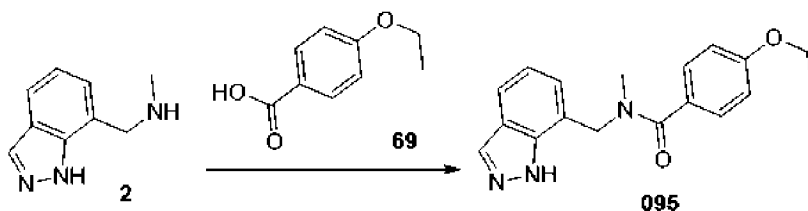
Соединение **173** получали аналогично соединению **094** и выделяли в виде желтого твердого вещества (2 мг, 4,14 мкмоль, 2,86% выход, 94% чистоты). **ЖХМС**: $m/z=455,2$

(M+H)⁺ **1H ЯМР** (ХЛОРОФОРМ-d, 400 МГц) δ = 8,16 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,79 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,73 (дд, J=1,4, 7,9 Гц, 1H), 7,47 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,37 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,31 (уш.д., J=6,8 Гц, 1H), 7,16 (уш., т. J=7,4 Гц, 1H), 7,11-7,07 (м, 2H), 4,98 (с, 2H), 4,42 (с, 2H), 4,07 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,23 (с, 3H), 3,03 (с, 3H), 1,35 (т, J=6,9 Гц, 3H).

Соединение 174 получали аналогично соединению **094** и выделяли в виде белого твердого вещества (21,26 мг, 50,88 мкмоль, 17,22% выход, 98% чистоты). **ЖХМС**: m/z = 410,1 (M+H)⁺ **1H ЯМР** (ХЛОРОФОРМ-d, 400 МГц) δ = 8,14 (с, 1H) 7,79 (д, J=8,13 Гц, 1H) 7,48-7,56 (м, 4H) 7,31 (ушир. дд, J=13,07, 7,44 Гц, 2H) 7,14 (ушир. т, J=7,50 Гц, 1H) 7,05-7,10 (м, 2H) 4,98 (с, 2H) 4,01-4,10 (м, 2H) 3,12 (с, 1H) 3,01 (с, 3H) 1,35 (ушир. т, J=6,88 Гц, 3H).

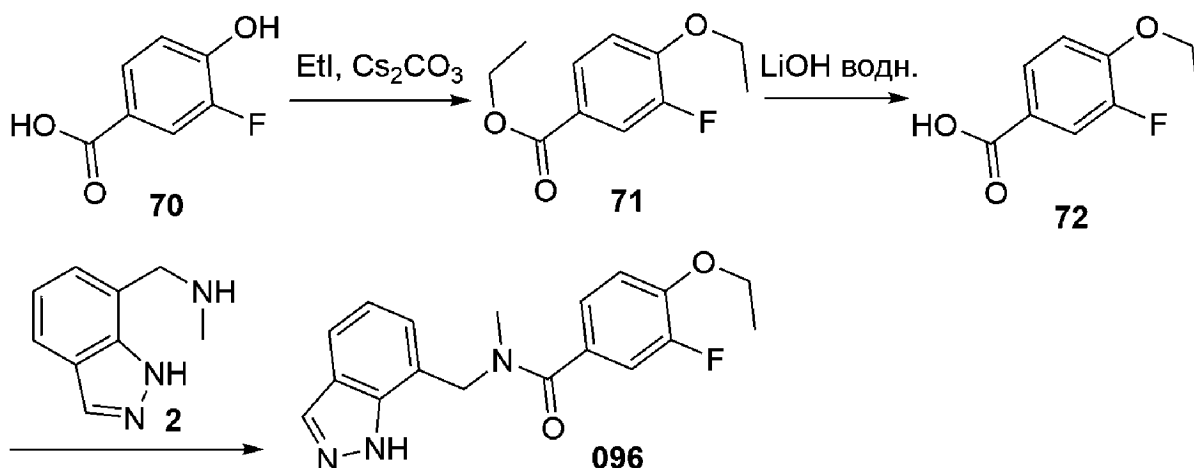
Соединение 203 получали аналогично соединению **094** и выделяли в виде белого твердого вещества (4,04 мг, 9,44 мкмоль, 5,88% выход, 99% чистоты). **ЖХМС**: m/z=424,1 (M+H)⁺ **1H ЯМР** (ХЛОРОФОРМ-d, 400 МГц) δ = 8,14 (уш. с., 1H), 7,78 (уш. д., J=8,0 Гц, 1H), 7,50-7,40 (м, 4H), 7,35-7,29 (м, 2H), 7,14 (уш., т. J=7,5 Гц, 1H), 7,09-7,04 (м, 2H), 4,97 (с, 2H), 4,04 (кв., J=6,8 Гц, 2H), 3,01 (с, 3H), 2,08 (с, 3H), 1,35 (уш., т. J=6,9 Гц, 3H).

Схема 22



Соединение 095 получали, как описано для синтеза соединения **4** с соединением **69** и соединением **2** в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (МК, колонка: Phenomenex Luna C18 150*25 мм*10 мкм; мобильная фаза: [вода (0,225% МК)-ACN]; В%: 33%-63%, 10 мин). Очищенный раствор лиофилизировали. **Соединение 095** (62,8 мг, 203,00 мкмоль, 67,47% выход, 100% чистоты) получали в виде белого масла. **ЖХМС**: m/z=310,1 (M+H)⁺. **1H ЯМР** (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ =8,11 (с, 1H), 7,78 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,55-7,33 (м, 3H), 7,20 (с, 1H), 6,97 (с, 2H), 5,01 (с, 2H), 4,07 (с, 2H), 3,02 (с, 3H), 1,40 (с, 3H).

Схема 23.

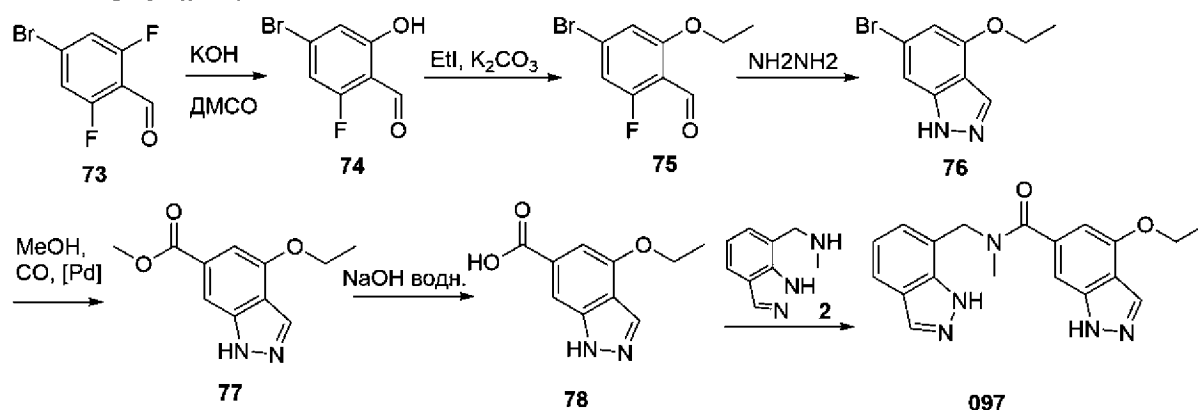


Соединение **71** получали, как описано для синтеза соединения **8** с соединением **70** и EtI в качестве исходных веществ и проводя стадию 1 при 50°C в течение 12 часов. Неочищенный продукт использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение **71** получали в виде желтого масла. ЖХМС: $m/z=212,9(M+H^+)$

Соединение **72** получали, как описано для синтеза соединения **9** с соединением **71** в качестве исходного вещества, LiOH в качестве основания и проводя стадию 1 при 30°C в течение 12 часов. Кроме того, pH полученного раствора довели до 3. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение **72** получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $m/z=183,05(M+H^+)$

Соединение **096** получали, как описано для синтеза соединения **4** с соединением **72** и соединением **2** в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150*25 мм* 10 мкм; мобильная фаза: [вода (0,225% МК)-ACN]; В%: 34%-64%, 10 мин) и очищенный раствор лиофилизировали. **096** (39,2 мг, 119,75 мкмоль, 44,11% выход, 100% чистоты) получали в виде бесцветного твердого вещества. Подтверждено ЖХМС и 1H ЯМР. ЖХМС: $m/z=328,0 (M+H^+)$. 1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) $\delta=8,10$ (с, 1H), 7,80-7,71 (м, 1H), 7,41-7,06 (м, 5H), 4,93 (ушир. с, 2H), 4,30-3,97 (м, 2H), 3,13-2,93 (м, 3H), 1,50-1,34 (м, 3H).

Схема 24.



К раствору соединения **74** (900 мг, 4,11 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли EtI (1,28 г, 8,22 ммоль, 657,36 мкл, 2 экв.) и K_2CO_3 (1,42 г, 10,27 ммоль, 2,5 экв.), смесь перемешивали при 60°C в течение 16 часов. ЖХМС показала завершение реакции. Смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл X3), объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=от 100/1 до 50/1, желаемый продукт $R_f=0,7$). Соединение **75** (770 мг, 3,12 ммоль, 75,84% выход, 100% чистоты) получали в виде белого твердого вещества, подтвержденного Н-ЯМР. 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) $\delta=10,51$ -10,21 (м, 1H), 6,95 (с, 2H), 4,25-4,04 (м, 2H), 1,51 (с, 3H).

Соединение **76** получали, как описано для синтеза соединения **17** с соединением **75** в качестве исходного вещества. Неочищенный продукт использовали в следующей стадии

без дополнительной очистки. Соединение **76** (99,06% выход) получали в виде желтого твердого вещества. **ЖХМС**: $m/z = 241,0$ (M+H+)

К раствору соединения **76** (290 мг, 1,20 ммоль, 1 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли Pd(OAc)₂ (27,01 мг, 120,29 мкмоль, 0,1 экв.), DPPF (133,37 мг, 240,58 мкмоль, 0,2 экв.) и ТЭА (1,22 г, 12,03 ммоль, 1,67 мл, 10 экв.), смесь перемешивали при 80°C в атмосфере СО (50 фунтов на квадратный дюйм) в течение 12 ч. ЖХМС показала завершение реакции. После завершения реакции, смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=от 10/1 до 1/1, желаемый продукт R_f=0,4). Соединение **77** (220 мг, 998,98 мкмоль, 83,05% выход, 100% чистоты) получали в виде белого твердого вещества. **ЖХМС**: $m/z = 220,9$ (M+H+). ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=8,36-8,18 (м, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,17 (с, 1H), 4,29 (д, J=7,0 Гц, 2H), 3,98 (с, 3H), 1,55 (т, J=7,0 Гц, 3H)

Соединение **78** получали, как описано для синтеза соединения **9** с соединением **77** в качестве исходного вещества и LiOH в качестве основания. Также и стадию 1 выполняли при 15°C в течение 1 часа и затем при 30°C в течение 12 ч и pH полученного раствора доводили до 5. Неочищенный продукт использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. 4-этоксипиридин-3-карбоновую кислоту (**78**) получали в виде белого твердого вещества. **ЖХМС**: $m/z = 206,9$ (M+H+).

Соединение **097** получали, как описано для синтеза соединения **4** с соединением **78** и соединением **2** в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (МК, колонка: Phenomenex luna C18 150*25 мм* 10 мкм; мобильная фаза: [вода (0,225% МК)-ACN]; В%: 29%-59%, 10 мин) и очищенный раствор лиофилизировали. **097** (15,0 мг, 42,93 мкмоль, 17,71% выход, 100% чистоты) получали в виде белого твердого вещества. **ЖХМС**: $m/z = 350,0$ (M+H+). ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=8,26-8,05 (м, 2H), 7,87-7,68 (м, 1H), 7,35-7,29 (м, 1H), 7,13 (с, 2H), 6,65-6,41 (м, 1H), 5,00 (с, 2H), 4,42-4,09 (м, 2H), 2,98 (с, 3H), 1,53 (с, 3H).

Соединение **134** получали аналогично соединению **097** и получали в виде белого твердого вещества (5,3 мг, 12,55 мкмоль, 16,31% выход, 100% чистоты). **ЖХМС**: $m/z = 423,1$ (M+H+). ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=12,04 (с, ушир., 1H), 8,17 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,47-7,40 (м, 5H), 7,31-7,27 (м, 1H), 7,23-7,19 (м, 1H), 6,79-6,72 (м, 1H), 4,93 (с, 2H), 4,38 (д, J=7,0 Гц, 2H), 3,18 (с, 3H), 1,31 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Соединение **135** получали аналогично соединению **097** и получали в виде не совсем белого твердого вещества (7,8 мг, 17,81 мкмоль, 33,73% выход, 100% чистоты). **ЖХМС**: $m/z = 438,1$ (M+H+). ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=12,04 (ушир. с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,28-7,16 (м, 4H), 7,08 (д, J=7,4 Гц, 1H), 6,99 (д, J=7,4 Гц, 1H), 6,96-6,89 (м, 3H), 4,82 (с, 2H), 3,95 (к, J=6,9 Гц, 2H), 2,89 (с, 3H), 1,25 (т, J=6,9 Гц, 3H).

Соединение **136** получали аналогично соединению **097** и получали в виде не совсем белого твердого вещества (2,8 мг, 6,19 мкмоль, 27,09% выход, 97% чистоты). **ЖХМС**: $m/z = 439,2$ (M+H+). ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=12,08-11,89 (м, 1H),

8,05 (с, 1H), 7,60 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,33 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,30-7,20 (м, 3H), 7,07 (д, J=7,4 Гц, 1H), 6,98 (д, J=7,4 Гц, 1H), 6,96-6,91 (м, 1H), 4,81 (с, 2H), 4,28 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,03 (с, 3H), 1,25 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Соединение 137 получали аналогично соединению **097** и получали в виде не совсем белого твердого вещества (18,4 мг, 42,77 мкмоль, 61,28% выход, 99,6% чистоты). **ЖХМС**: $m/z=429,3$ (M-H⁺) **¹H ЯМР** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=12,53-12,19$ (м, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,56 (уш.д., J=7,4 Гц, 1H), 7,48-7,36 (м, 6H), 6,90-6,84 (м, 2H), 5,02 (с, 2H), 4,04 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,06 (с, 3H), 1,31 (уш., т. J=6,9 Гц, 3H).

Соединение 167 получали аналогично соединению **097** и получали в виде белого твердого вещества (44,9 мг, 101,71 мкмоль, 38,77% выход, 100% чистоты). **ЖХМС**: $m/z=441,9$ (M-H⁺) **¹H ЯМР** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=8,43$ (д, 1H, J=1,5 Гц), 8,27 (с, 1H), 8,2-8,2 (м, 2H), 7,84 (д, 1H, J=1,6 Гц), 7,68 (д, 1H, J=7,8 Гц), 7,5-7,6 (м, 1H), 7,23 (дд, 1H, J=4,5, 7,6 Гц), 6,77 (дд, 1H, J=7,8, 9,6 Гц), 4,95 (с, 2H), 3,86 (т.д., 1H, J=3,0, 5,8 Гц), 3,08 (с, 3H), 0,8-1,0 (м, 4H).

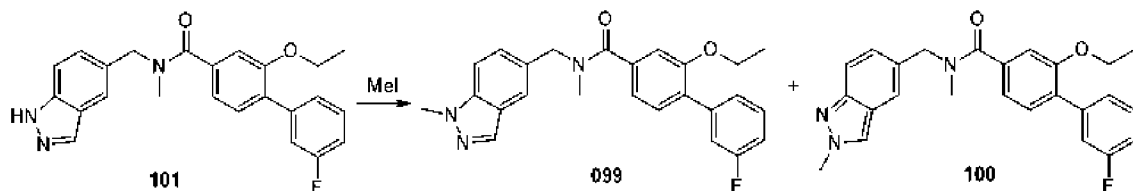
Соединение 194 получали аналогично соединению **097** и получали в виде белого твердого вещества (1,6 мг, 3,60 мкмоль, 4,96% выход, 96,7% чистоты). **¹H ЯМР** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=12,48$ (уш. с, 1H), 8,47 (с, 2H), 7,46-7,38 (м, 5H), 6,91-6,86 (м, 2H), 5,01 (с, 2H), 4,09-4,00 (м, 2H), 3,11 (с, 3H), 1,32 (т, J=6,9 Гц, 3H), 1,28-1,28 (м, 1H).

Соединение 204 получали аналогично соединению **097** и получали в виде не совсем белого твердого вещества (10,97 мг, 21,20 мкмоль, 10,68% выход и 100% чистоты). **¹H ЯМР** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=12,04$ (уш. с., 1H), 8,22-8,16 (м, 1H), 8,09-8,05 (м, 1H), 7,84-7,79 (м, 1H), 7,63-7,57 (м, 1H), 7,31-7,26 (м, 1H), 7,11-7,04 (м, 1H), 7,02-6,99 (м, 1H), 6,99-6,97 (м, 1H), 6,76-6,63 (м, 1H), 4,79-4,74 (м, 2H), 4,48-4,39 (м, 1H), 4,02-3,95 (м, 2H), 3,00-2,97 (м, 3H), 2,97-2,93 (м, 3H), 1,31-1,26 (м, 3H), 0,86-0,81 (м, 4H).

Соединение 214 получали аналогично соединению **097** и получали в виде белого твердого вещества (16,95 мг, 38,19 мкмоль, 54,69% выход, 99,7% чистоты). **¹H ЯМР** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=9,26$ (уш. с., 1H), 8,51 (уш. с., 1H), 8,4-8,5 (м, 2H), 8,16 (с, 1H), 8,01 (уш.д., 1H, J=9,4 Гц), 7,84 (с, 1H), 7,3-7,4 (м, 1H), 5,03 (с, 2H), 3,88 (уш.д., 1H, J=2,8 Гц), 3,14 (с, 3H), 0,8-1,0 (м, 4H).

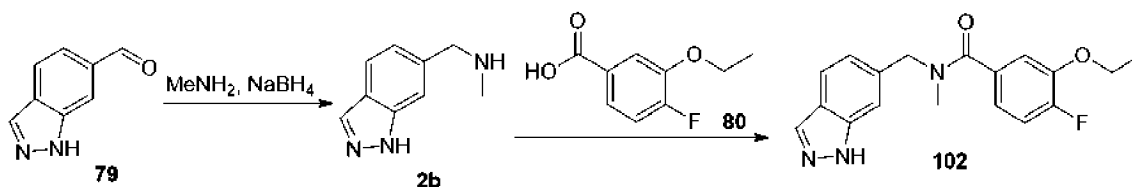
Соединение 216 получали аналогично соединению **097** и получали в виде белого твердого вещества (16,34 мг, 41,88 мкмоль, 15,22% выход, 97% чистоты). **ЖХМС**: $m/z=378,9$ (M+H⁺). **¹H ЯМР** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=12,12$ (ушир. с, 1H), 9,08 (с, 1H), 8,26 (д, J=16,1 Гц, 2H), 7,50 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,99-6,87 (м, 2H), 4,87 (с, 2H), 4,07 (к, J=6,9 Гц, 2H), 2,92 (с, 3H), 2,70-2,56 (м, 1H), 1,39 (т, J=6,9 Гц, 3H), 1,17 (тд, J=3,7, 7,7 Гц, 2H), 0,94 (кд, J=3,6, 7,5 Гц, 2H).

Схема 25.



К смеси соединения **101** (20 мг, 49,57 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (2 мл) добавляли NaH (3,97 мг, 99,15 мкмоль, 60% чистоты, 2 экв.) при 0°C в атмосфере N₂, затем смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 часа, добавляли CH₃I (10,55 мг, 74,36 мкмоль, 4,63 мкл, 1,5 экв.), затем смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов. ЖХМС: Rt= 0,945, 0,977 мин, m/z=418,1 (M+H⁺) показала **101** полное израсходование и обнаружение желаемой массы. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором карбоната натрия (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3*5 мл), органическую фазу концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Раствор очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150*25 мм* 10 мкм; мобильная фаза: [вода (0,225% МК)-ACN]; В%: 46%-76%, 10 мин), раствор лиофилизировали с получением белого твердого вещества. Соединение **099** (2,2 мг, 5,27 мкмоль, 10,63% выход, 100% чистоты) получали в виде белого твердого вещества. Соединение **100** (1,2 мг, 2,75 мкмоль, 5,54% выход, 95,593% чистоты) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС: m/z=418,3 (M+H⁺). ЖХМС: m/z=418,3 (M+H⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,11-7,96 (м, 1H), 7,63 (ушир. с, 2H), 7,24 (ушир. с, 5H), 7,20-7,06 (м, 3H), 4,91-4,53 (м, 2H), 4,16-3,88 (м, 5H), 2,97-2,82 (м, 3H), 1,34-1,13 (м, 3H). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,39-8,22 (м, 1H), 7,74-7,55 (м, 2H), 7,52-7,21 (м, 5H), 7,15 (ушир. с, 3H), 4,80-4,52 (м, 2H), 4,16 (с, 3H), 4,09-3,84 (м, 2H), 2,95-2,84 (м, 3H), 1,42-1,26 (м, 3H).

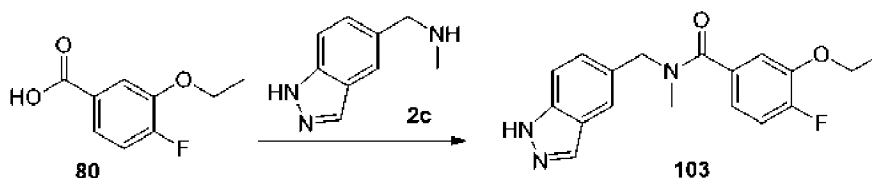
Схема 26.



Соединение **2b** получали, как описано для синтеза соединения **2** с соединением **79** в качестве исходного вещества, выполняя стадию 1 при 20°C в течение 2 часов и стадию 2 при 20°C в течение 12 часов. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150*25 мм* 5 мкм; мобильная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 0%-17%, мин), очищенный раствор лиофилизировали с получением твердого вещества белого цвета. Соединение **2b** получали в виде белого твердого вещества и использовали на следующей стадии. ЖХМС: m/z=160,2 (M-H⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=8,05 (с, 1H), 7,76-7,66 (м, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,14 (с, 1H), 3,90 (с, 2H), 2,54 (с, 3H).

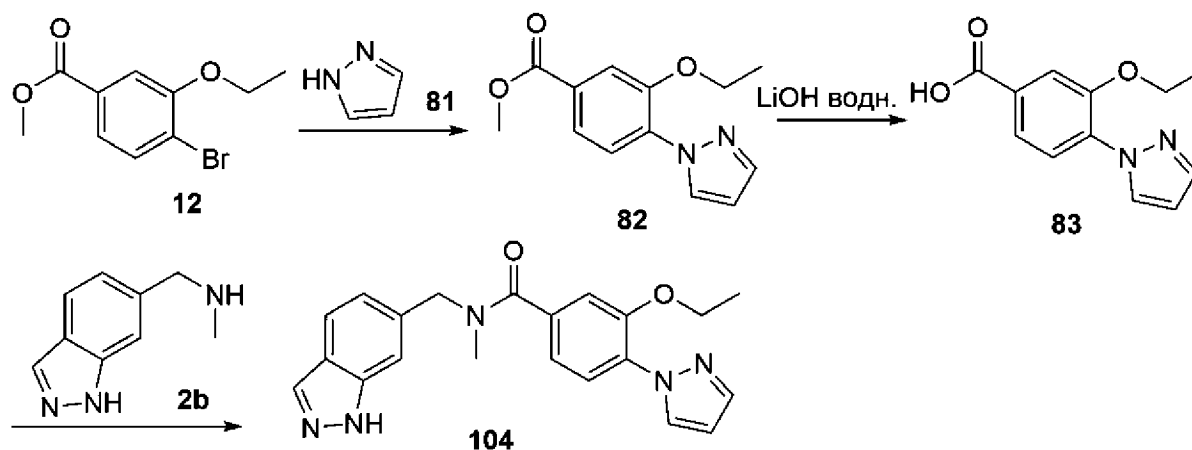
Соединение **102** получали, как описано для синтеза соединения **4** с соединением **80** и соединением **2b** в качестве исходных веществ. Раствор очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150*25 мм* 10 мкм; мобильная фаза: [вода (0,225% МК)-ACN]; В%: 29%-59%, 10 мин) и очищенный раствор лиофилизировали с получением твердого вещества белого цвета. Соединение **102** (24,83 мг, 75,85 мкмоль, 46,56% выход, 100% чистоты) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС: m/z=327,9 (M+H⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,92-7,79 (м, 1H), 7,43-7,31 (м, 1H), 4,05 (с, 2H), 3,17 (ушир. с, 4H), 3,01 (ушир. с, 4H), 2,24-2,12 (м, 4H).

Схема 27.



Соединение **103** получали, как описано для синтеза соединения **4** с соединением **80** и соединением **2c** в качестве исходных веществ. Раствор очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150*25 мм* 10 мкм; мобильная фаза: [вода (0,225% МК)-ACN]; В%: 28%-58%, 10 мин) и очищенный раствор лиофилизировали с получением твердого вещества белого цвета. Соединение **103** (30,06% выход, 100% чистоты) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $m/z=382,0$ ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) $\delta=8,10-8,02$ (м, 1H), 7,83-7,58 (м, 1H), 7,58-7,51 (м, 1H), 7,48-6,98 (м, 4H), 4,85-4,59 (м, 2H), 4,20-3,82 (м, 2H), 3,11-2,86 (м, 3H), 1,47-1,21 (м, 3H).

Схема 28.



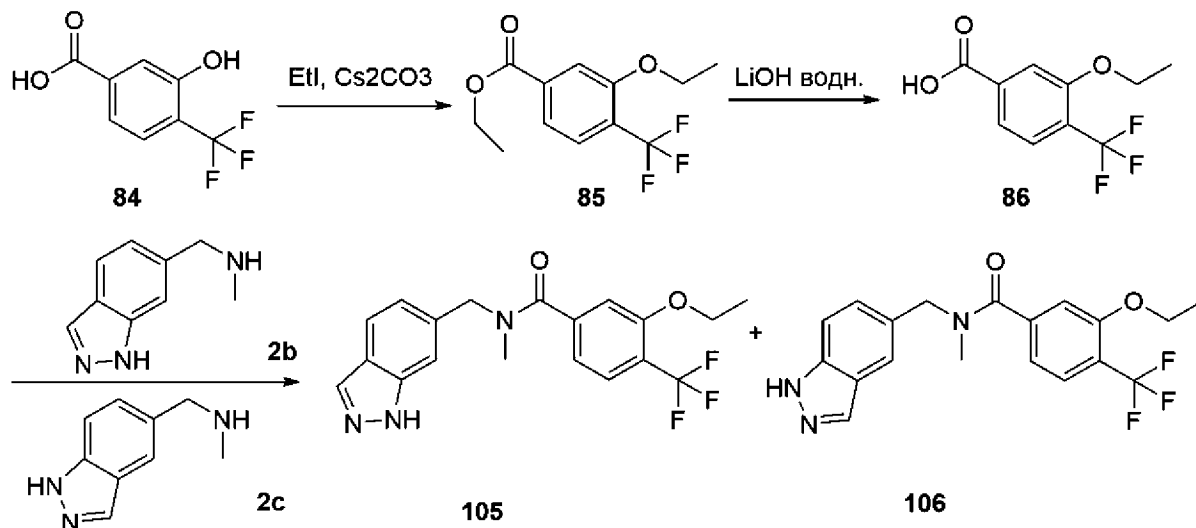
Соединение **82** получали, как описано для синтеза соединения **35** с соединением **12** и соединением **81** в качестве исходных веществ, N, N'-диметилэтан-1,2-диамин в качестве лиганда и выполняя стадию 1 при 110°C в течение 16 часов. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир: этилацетат=5:1) и раствор концентрировали с получением твердого вещества белого цвета. Соединение **82** получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $m/z=247,2$ ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) $\delta=8,58-8,19$ (м, 1H), 8,04-7,92 (м, 1H), 7,83-7,65 (м, 3H), 6,63-6,35 (м, 1H), 4,24 (к, $J=6,6$ Гц, 2H), 3,95 (с, 3H), 1,49 (т, $J=6,8$ Гц, 3H).

Соединение **83** получали, как описано для синтеза соединения **9** с соединением **82** в качестве исходного вещества, LiOH·H₂O в качестве основания и стадии 1 при 30°C в течение 2 часов. Кроме того, pH полученного раствора доводили до 6-7. Соединение **83** получали в виде белого твердого вещества.

Соединение **104** получали, как описано для синтеза соединения **4** с соединением **83** и соединением **2b** в качестве исходных веществ. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50 мм*3 мкм; мобильная фаза: [вода (0,225% МК)-ACN]; В%: 30%-60%, 10 мин) и раствор лиофилизировали с получением белого твердого

вещества. **104** (45,48% выход, 100% чистоты) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $m/z=376,2$ ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) $\delta=8,31-8,13$ (м, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,96-7,74 (м, 2H), 7,71 (с, 1H), 7,61-7,31 (м, 1H), 7,27-6,93 (м, 3H), 6,52-6,35 (м, 1H), 5,02-4,59 (м, 2H), 4,30-3,77 (м, 2H), 3,28-2,87 (м, 3H), 1,62-1,15 (м, 3H).

Схема 29.



Соединение **85** получали, как описано для синтеза соединения **8** с соединением **84** и EtI в качестве исходных веществ и проводя стадию 1 при 50°C в течение 12 часов. Неочищенный продукт использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение **85** получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $m/z=262,8$ ($M+H^+$)

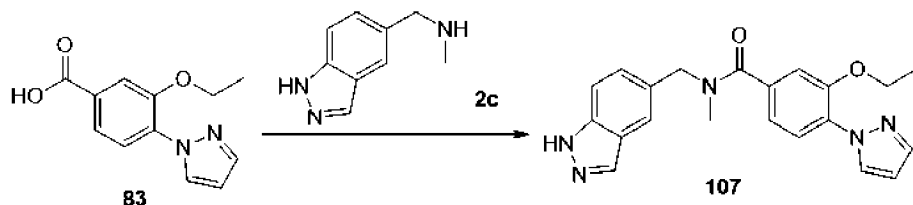
Соединение **86** получали, как описано для синтеза соединения **9** с соединением **85** в качестве исходного вещества, LiOH в качестве основания и проводя стадию 1 при 30°C в течение 12 часов. Кроме того, pH полученного раствора довели до 3. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение **86** получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $m/z=233,05$ ($M+H^+$)

Соединение **105** получали, как описано для синтеза соединения **4** с соединением **86** и соединением **2b** в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 150*25 мм*10 мкм; мобильная фаза: [вода (0,225% МК)-ACN]; В%: 37%-67%, 10 мин) и очищенный раствор лиофилизировали. Соединение **105** (18,7 мг, 49,55 мкмоль, 29,01% выход, 100% чистоты) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $m/z=377,9$ ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) $\delta=8,30-7,98$ (м, 1H), 7,89-7,73 (м, 1H), 7,40 (ушир. с, 1H), 7,43-7,29 (м, 1H), 7,25 (ушир. с, 3H), 4,95-4,62 (м, 2H), 4,24-3,92 (м, 2H), 3,15-2,91 (м, 3H), 1,54-1,30 (м, 3H)

Соединение **106** получали, как описано для синтеза соединения **4** с соединением **86** и соединением **2c** в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 150*25 мм*10 мкм; мобильная фаза: [вода (0,225% МК)-ACN]; В%: 36%-66%, 10 мин) и очищенный раствор лиофилизировали. **106** (14,7 мг, 38,95 мкмоль, 22,81% выход, 100% чистоты) получали в

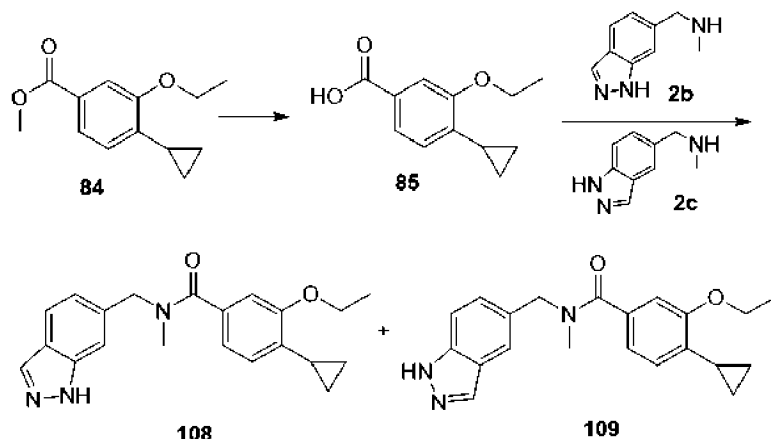
виде белого твердого вещества. ЖХМС: $m/z=377,9(M+H^+)$. 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) $\delta=8,28-8,00$ (м, 1H), 7,60 (ушир. с, 3H), 7,29 (с, 3H), 5,00-4,52 (м, 2H), 4,28-3,91 (м, 2H), 2,90 (ушир. с, 3H), 1,63-1,16 (м, 3H).

Схема 30.



Соединение **107** получали, как описано для синтеза соединения **4** с соединением **83** и соединением **2c** в качестве исходных веществ. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25 мм* 10 мкм; мобильная фаза: [вода (0,225% МК)-ACN]; В%: 25%-55%, 10 мин) и раствор лиофилизировали с получением белого твердого вещества. **107** (32 мг, 85,24 мкмоль, 39,59% выход, 100% чистоты) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $m/z=376,2 (M+H^+)$. 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) $\delta=8,27-8,12$ (м, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,66-7,42 (м, 2H), 7,27-7,06 (м, 3H), 6,44 (с, 1H), 4,98-4,58 (м, 2H), 4,25-3,90 (м, 2H), 3,16-2,88 (м, 3H), 1,49-1,23 (м, 3H).

Схема 31.



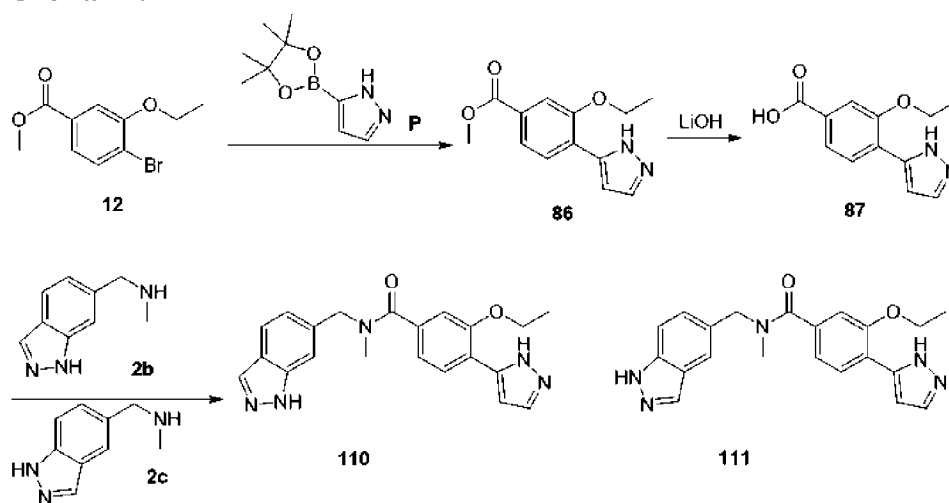
Соединение **85** получали, как описано для синтеза соединения **9** с соединением **84** в качестве исходного вещества, LiOH в качестве основания и проводя стадию 1 при 30°C в течение 12 часов. Кроме того, pH полученного раствора довели до 3. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение **85** получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $m/z=205,1 (M+H^+)$.

Соединение **108** получали, как описано для синтеза соединения **4** с соединением **85** и соединением **2b** в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 150*25 мм*10 мкм; мобильная фаза: [вода (0,225% МК)-ACN]; В%: 38%-68%, 10 мин) и очищенный раствор лиофилизировали. Соединение **108** (12,57 мг, 35,97 мкмоль, 12,37% выход, 100% чистоты) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС $m/z=350,0(M+H^+)$. 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) $\delta=8,18-8,00$ (м, 1H), 7,84-7,70 (м, 1H), 7,60-7,34 (м, 1H), 6,98 (ушир. с,

3H), 6,89-6,70 (м, 1H), 4,98-4,59 (м, 2H), 4,22-3,77 (м, 2H), 3,19-2,83 (м, 3H), 2,30-2,13 (м, 1H), 1,54-1,24 (м, 3H), 1,07-0,85 (м, 2H), 0,74-0,57 (м, 2H).

Соединение **109** получали, как описано для синтеза соединения **4** с соединением **85** и соединением **2c** в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 150*25 мм*10 мкм; мобильная фаза: [вода (0,225% МК)-ACN]; В%: 37%-67%, 10 мин) и очищенный раствор лиофилизировали. **109** (43,01 мг, 123,09 мкмоль, 42,31% выход, 100% чистоты) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $m/z=350,0(M+H^+)$. 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) $\delta=8,01$ (с, 1H), 7,76-7,50 (м, 1H), 7,43 (ушир. д, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 6,89 (с, 2H), 6,77-6,61 (м, 1H), 4,85-4,51 (м, 2H), 4,11-3,75 (м, 2H), 3,12-2,73 (м, 3H), 2,26-2,05 (м, 1H), 1,48-1,15 (м, 3H), 0,87 (ушир. д, $J=7,4$ Гц, 2H), 0,59 (ушир. с, 2H).

Схема 32.



Соединение **86** получали, как описано для синтеза соединения **001** с соединением **12** и соединением **P** в качестве исходных веществ. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=от 100/1 до 20/1, желаемый продукт $R_f=0,3$). Соединение **86** (84,17% выход) получали в виде желтого масла. ЖХМС: $m/z=246,9(M+H^+)$

Соединение **87** получали, как описано для синтеза соединения **9** с соединением **86** в качестве исходного вещества, LiOH в качестве основания и проводя стадию 1 при 30°C в течение 12 часов. Кроме того, pH полученного раствора довели до 3. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение **87** (30,73% выход, 61% чистоты) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $m/z=231,1(M+H^+)$

Соединение **110** получали, как описано для синтеза соединения **4** с соединением **87** и соединением **2b** в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150*25 мм* 10 мкм;мобильная фаза: [вода (0,225% МК)-ACN]; В%: 24%-54%, 10 мин) и очищенный раствор лиофилизировали. **110** (13,94 мг, 36,39 мкмоль, 16,90% выход, 98% чистоты) получали в

виде белого твердого вещества. ЖХМС: $m/z=376,0$ ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) $\delta=8,12-8,01$ (м, 1H), 7,91-7,73 (м, 2H), 7,69-7,38 (м, 2H), 7,28-7,18 (м, 1H), 7,02 (ушир. д, $J=7,4$ Гц, 2H), 6,93-6,72 (м, 1H), 4,76 (ушир. с, 2H), 4,30-4,14 (м, 1H), 3,98-3,86 (м, 1H), 3,20-2,96 (м, 3H), 1,58-1,22 (м, 3H)

Соединение **111** получали, как описано для синтеза соединения **4** с соединением **87** и соединением **2с** в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150*25 мм* 10 мкм;мобильная фаза: [вода (0,225% МК)-ACN]; В%: 22%-52%,10 мин) и очищенный раствор лиофилизировали. Соединение **111** (23,70% выход, 100% чистоты) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $m/z=376,0(M+H^+)$. 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) $\delta=8,06-7,97$ (м, 1H), 7,77-7,33 (м, 4H), 7,19 (с, 1H), 7,16-6,95 (м, 2H), 6,74-6,51 (м, 1H), 4,91-4,51 (м, 2H), 4,30-3,89 (м, 2H), 3,10-2,78 (м, 3H), 1,64-1,22 (м, 3H).

Соединение **150** получали аналогично соединению **111** и получали в виде белого твердого вещества (4,83 мг, 9,74 мкмоль, 12,37% выход, 96,7% чистоты). ЖХМС: $m/z=480,0$ ($M-H+$) 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) $\delta=12,31-12,04$ (м, 1H), 8,50-8,28 (м, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,75 (с, 2H), 7,53-7,39 (м, 1H), 7,24-7,12 (м, 2H), 6,84-6,66 (м, 2H), 4,95 (с, 2H), 4,50-4,28 (м, 2H), 3,17 (с, 3H), 3,08 (дд, $J=0,9$, 4,8 Гц, 3H), 1,38 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

Соединение **151** получали аналогично соединению **111** и получали в виде белого твердого вещества (5,96 мг, 12,28 мкмоль, 15,43% выход, 100% чистоты). ЖХМС: $m/z=486,41$ ($M-H+$) 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) $\delta=12,59-12,20$ (м, 1H), 8,40-8,19 (м, 2H), 7,74-7,62 (м, 1H), 7,59-7,48 (м, 1H), 7,40-7,31 (м, 2H), 7,20-7,10 (м, 1H), 7,10-7,02 (м, 2H), 6,83-6,69 (м, 1H), 5,01 (уш. с., 2H), 4,11-4,02 (м, 2H), 3,09-3,00 (м, 6H), 1,36 (т.д., $J=3,6$, 6,9 Гц, 3H).

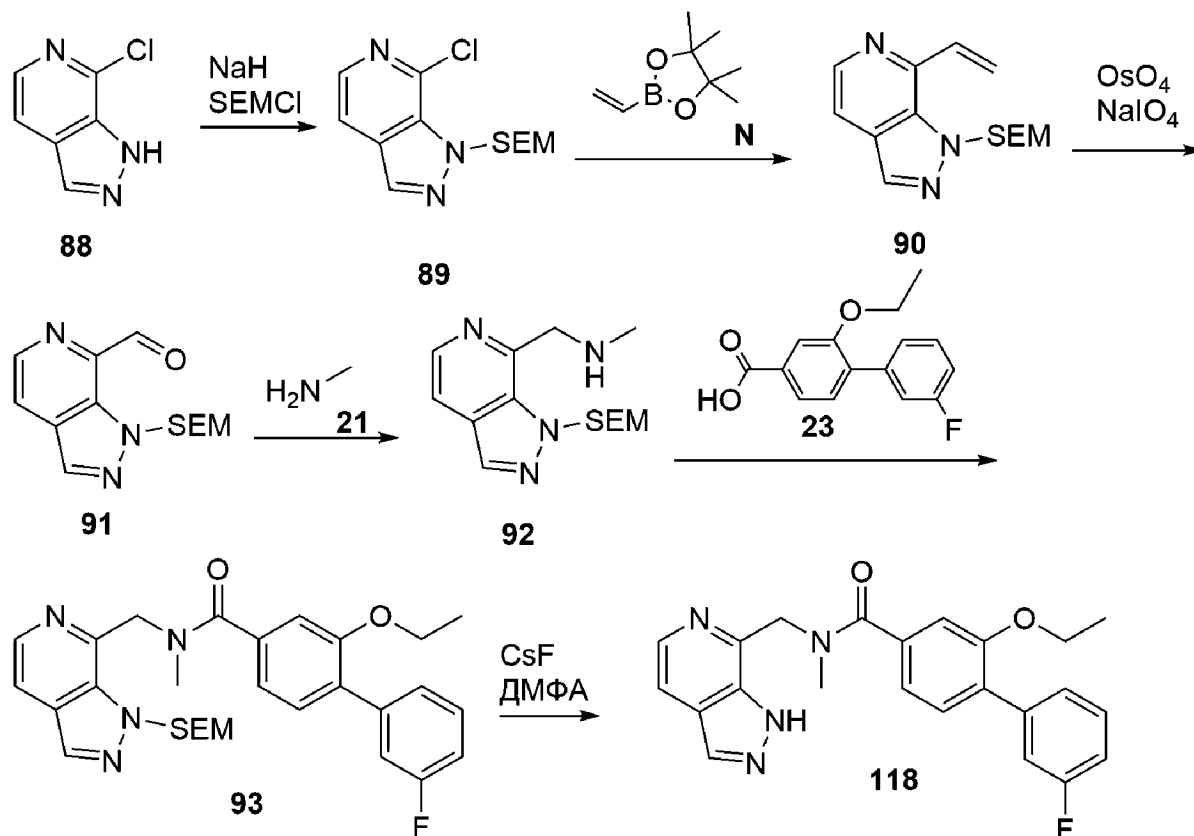
Соединение **152** получали аналогично соединению **111** и получали в виде белого твердого вещества (4,5 мг, 8,70 мкмоль, 28,23% выход, 94% чистоты). ЖХМС: $m/z=487,1$ ($M-H+$) 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) $\delta=12,65-12,04$ (м, 1H), 8,42-8,22 (м, 2H), 7,90-7,68 (м, 2H), 7,58-7,53 (м, 1H), 7,52-7,47 (м, 1H), 7,39-7,35 (м, 1H), 7,23-7,16 (м, 1H), 6,88-6,58 (м, 1H), 5,04 (с, 2H), 4,52-4,16 (м, 2H), 3,29-3,14 (м, 3H), 3,08 (с, 3H), 1,43-1,35 (м, 3H).

Соединение **153** получали аналогично соединению **111** и получали в виде белого твердого вещества (23,50 мг, 47,47 мкмоль, 41,82% выход, 98,27% чистоты). ЖХМС: $m/z=487,4$ ($M-H+$) 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) $\delta=12,52-12,19$ (м, 1H), 8,86 (дд, $J=2,4$, 7,8 Гц, 1H), 8,44-8,31 (м, 2H), 8,20-8,11 (м, 1H), 7,57 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,46-7,34 (м, 2H), 7,22 (дд, $J=8,7$, 11,6 Гц, 1H), 6,84-6,70 (м, 1H), 5,05 (с, 2H), 4,17 (к, $J=6,9$ Гц, 2H), 3,16-3,02 (м, 6H), 1,52 (т, $J=7,0$ Гц, 3H).

Соединение **170** получали аналогично соединению **111** и получали в виде белого твердого вещества (4,37 мг, 10,42 мкмоль, 7,38% выход, 100% чистоты). ЖХМС: $m/z=420,0$ ($M-H+$) 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) $\delta=8,22-8,17$ (м, 1H), 7,40-7,35 (м, 1H), 7,35-7,29 (м, 3H), 7,11 (уш.д., $J=7,5$ Гц, 1H), 7,08-7,04 (м, 2H), 7,04-7,00 (м, 1H), 6,44 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 4,88 (с, 2H), 4,06 (кв., $J=6,9$ Гц, 2H), 2,99 (с, 3H), 1,36 (т, $J=6,9$ Гц, 3H).

Соединение 199 получали аналогично соединению **111** и получали в виде белого твердого вещества (6,82 мг, 13,40 мкмоль, 15,03% выход, 95% чистоты). **ЖХМС**: $m/z=487,2$ ($M-H^+$). **1H ЯМР** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=8,50-8,40$ (м, 2H), 8,30-8,25 (м, 1H), 7,71-7,64 (м, 1H), 7,38 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,19-7,13 (м, 1H), 7,11-7,05 (м, 2H), 6,84-6,72 (м, 1H), 5,03-4,97 (м, 2H), 4,11-4,03 (м, 2H), 3,09-3,04 (м, 6H), 1,39-1,34 (м, 3H).

Схема 33.



Соединение **89** получали, как описано для синтеза соединения **18** с соединением **88** в качестве исходного вещества. Неочищенный продукт очищали препаративной ТСХ (ПЭ : EtOAc=2 : 1). Соединение **89** получали в виде желтого масла. **ЖХМС**: $m/z=284,0$ ($M+H^+$). **1H ЯМР** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=8,20-8,10$ (м, 2H), 7,61 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 6,09 (с, 2H), 3,68-3,56 (м, 2H), 0,99-0,87 (м, 2H), -0,05 (с, 9H).

Соединение **90** получали, как описано для синтеза соединения **001** с соединением **89** и соединением **N** в качестве исходных веществ и CS_2CO_3 в качестве основания. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/этилацетат=от 14 : 1 до 12 : 1. Соединение **90** получали в виде желтого масла. **ЖХМС**: $m/z=276,1$ ($M+H^+$). **1H ЯМР** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=8,41$ (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,73-7,58 (м, 2H), 6,59 (дд, $J=1,8, 16,8$ Гц, 1H), 5,94 (с, 2H), 5,75 (дд, $J=1,9, 10,8$ Гц, 1H), 3,70-3,55 (м, 2H), 1,00-0,87 (м, 2H), 0,02-0,06 (м, 9H).

Соединение **91** получали, как описано для синтеза соединения **20** с соединением **90** в качестве исходного вещества. Соединение **91** получали в виде бесцветного масла. **1H ЯМР** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=10,29$ (с, 1H), 8,62 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,95

(д, J=5,3 Гц, 1H), 6,32 (с, 2H), 3,54-3,44 (м, 2H), 0,87-0,77 (м, 2H), -0,09 (с, 9H)

Соединение **92** получали, как описано для синтеза соединения **2** с соединением **91** в качестве исходного вещества, выполняя стадию 1 при 20°C в течение 2 часов и выполняя стадию 2 при 20°C в течение 2 часов. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (HCl, колонка: 3_Phenomenex Luna C18 75*30мм*3 мкм; мобильная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 23%-43%, 9 мин) и очищенный раствор лиофилизировали. Соединение **92** (33,73% выход, 100% чистоты, HCl) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС: m/z=293,1 (M+H⁺)

Соединение **93** получали, как описано для синтеза соединения **4** с соединением **92** и соединением **23** в качестве исходных веществ и проводя стадию 1 при 20°C в течение 12 часов. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (МК, колонка: Phenomenex Luna C18 150*25 мм* 10 мкм; мобильная фаза: [вода (0,225% МК)-ACN]; В%: 63%-93%, 10 мин) и очищенный раствор лиофилизировали. Соединение **93** (15 мг, 24,80 мкмоль, 40,78% выход, 88,4% чистоты) получали в виде черного масла. ЖХМС: m/z=535,3 (M+H⁺)

Соединение **118** получали, как описано для синтеза соединения **038** с соединением **93** в качестве исходного вещества и выполняя стадию 1 при 80°C в течение 12 часов. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (МК, колонка: Phenomenex Luna C18 150*25 мм*10 мкм; мобильная фаза: [вода (0,225% МК)-ACN]; В%: 32%-62%, 10 мин) и очищенный раствор лиофилизировали. Соединение **118** (2,4 мг, 5,93 мкмоль, 23,93% выход, 100% чистоты) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: m/z=405,2 (M+H⁺) ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=8,10 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,06-8,00 (м, 1H), 7,53 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,25-7,12 (м, 4H), 6,99-6,87 (м, 3H), 5,01 (с, 2H), 3,92 (к, J=6,9 Гц, 2H), 2,96 (с, 3H), 1,22 (т, J=7,0 Гц, 3H).

Соединение **158** получали аналогично соединению **038** и получали в виде белого твердого вещества (5,27 мг, 10,97 мкмоль, 31,68% выход, 93,12% чистоты). ЖХМС: m/z=448,1 (M+H⁺) ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=8,50-8,24 (м, 1H), 7,36 (ушир. дд, J=8,9, 16,7 Гц, 6H), 7,14-7,01 (м, 3H), 5,02 (с, 2H), 4,18-4,01 (м, 2H), 3,07 (с, 3H), 1,42-1,35 (м, 3H).

Соединение **159** получали аналогично соединению **038** и получали в виде белого твердого вещества (7,71 мг, 17,15 мкмоль, 24,78% выход, 99,56% чистоты). ЖХМС: m/z=448,1 (M+H⁺) ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=8,68 (с, 1H), 8,00 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,40-7,34 (м, 3H), 7,31 (ушир. д, J=7,6 Гц, 2H), 7,09-7,02 (м, 3H), 5,05 (с, 2H), 4,07 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,03 (с, 3H), 1,37 (т, J=6,9 Гц, 3H).

Соединение **191** получали аналогично соединению **038** и получали в виде белого твердого вещества (9,7 мг, 22,19 мкмоль, 62,66% выход, 99,4% чистоты). ЖХМС: m/z=435,2 (M+H⁺) ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=12,27-11,78 (м, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,39-7,28 (м, 4H), 7,08-7,00 (м, 3H), 4,83 (с, 2H), 4,12 (с, 3H), 4,06 (кв., J=7,0 Гц, 1H), 4,03-4,02 (м, 1H), 3,02 (с, 3H), 1,36 (т, J=6,9 Гц, 3H).

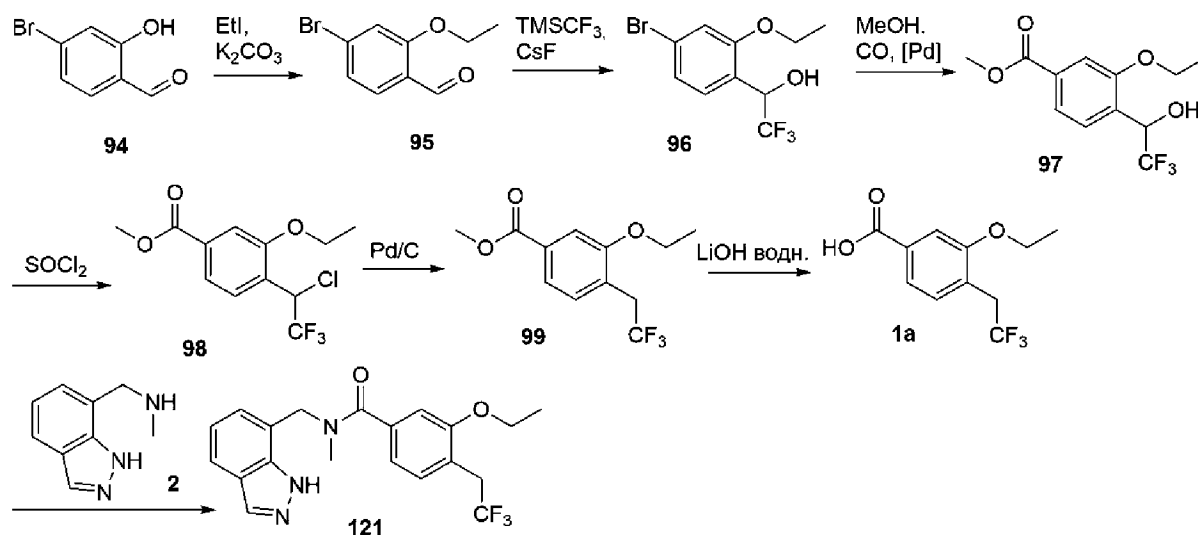
Соединение **192** получали аналогично соединению **038** и получали в виде белого твердого вещества (21,8 мг, 49,37 мкмоль, 58,82% выход, 98,4% чистоты). ЖХМС: m/z

=435,2 (M-H⁺) ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=12,18-11,95 (м, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,41-7,28 (м, 4H), 7,11-7,00 (м, 3H), 4,84 (с, 2H), 4,12 (с, 3H), 4,07 (кв., J=6,9 Гц, 2H), 3,03 (с, 3H), 1,37 (т, J=7,0 Гц, 3H).

Соединение 193 получали аналогично соединению **038** и получали в виде белого твердого вещества (20 мг, 45,17 мкмоль, 51,65% выход, 99,7% чистоты). ЖХМС: m/z=442,1 (M-H⁺) ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=12,08-11,98 (м, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,85 (т, J=1,5 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,76 (т.д., J=1,4, 7,9 Гц, 1H), 7,62 (т.д., J=1,3, 7,8 Гц, 1H), 7,53-7,48 (м, 1H), 7,31 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,10-7,06 (м, 2H), 4,83 (с, 2H), 4,12 (с, 3H), 4,07 (кв., J=6,9 Гц, 2H), 3,02 (с, 3H), 1,36 (т, J=6,9 Гц, 3H).

Соединение 208 получали аналогично соединению **038** и получали в виде белого твердого вещества (2,4 мг, 4,83 мкмоль, 21,29% выход, 97,94% чистоты). ЖХМС: m/z=487,3 (M-H⁺) ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=13,14-12,94 (м, 1H), 9,47-8,45 (м, 1H), 8,28 (дд, J=2,4, 7,6 Гц, 1H), 7,71-7,65 (м, 1H), 7,39 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,16 (дд, J=8,6, 11,7 Гц, 1H), 7,12-7,08 (м, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,83-6,73 (м, 1H), 4,97 (с, 2H), 4,07 (кв., J=6,9 Гц, 2H), 3,10 (с, 3H), 3,06 (д, J=4,5 Гц, 3H), 1,38 (с, 3H).

Схема 34.



Соединение 97 получали, как описано для синтеза соединения **77** с соединением **96** в качестве исходного вещества. Неочищенный продукт очищали с помощью колонки на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=2:1, R_f=0,6) и концентрировали при пониженном давлении с получением желтого твердого вещества. Соединение **97** (34,83% выход, 90% чистоты) получали в виде желтого твердого вещества и использовали на следующей стадии. ЖХМС: m/z=277,0 (M-H⁺)

К смеси соединения **97** (180 мг, 646,96 мкмоль, 1 экв.), Ru (5,12 мг, 64,70 мкмоль, 5,22 мкл, 0,1 экв.) в толуоле (5 мл) добавляли SOCl_2 (153,94 мг, 1,29 ммоль, 93,86 мкл, 2 экв.) при 0 °C, затем смесь перемешивали при 70°C в течение 12 часов. ТСХ (ПЭ:EA=5:1, R_f=0,6) показала полное израсходование соединения **97** и обнаружение нового пятна. Раствор экстрагировали этилацетатом (3*10 мл), органическую фазу концентрировали с получением остатка. Раствор очищали с помощью колонки на силикагеле (петролейный

эфир:этилацетат=5:1, $R_f=0,6$) и концентрировали при пониженном давлении с получением желтого масла. Соединение **98** (130 мг, 394,38 мкмоль, 60,96% выход, 90% чистоты) получали в виде желтого масла. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=7,70$ (с, 2H), 7,61-7,54 (м, 1H), 6,06-5,74 (м, 1H), 4,26-4,07 (м, 2H), 3,94 (с, 3H), 1,47 (с, 3H).

Соединение **99** получали, как описано для синтеза соединения **10** с соединением **98** в качестве исходного вещества, MeOH в качестве растворителя и стадии 1 при 45°C в течение 12 часов. Реакционную смесь очищали препаративной ТСХ (ПЭ:EA=5:1, $R_f=0,6$), очищенный раствор концентрировали с получением белого твердого вещества. Соединение **99** (77,54% выход, 99% чистоты) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $m/z=262,8$ ($M+H^+$)

Соединение **1a** получали, как описано для синтеза соединения **9** с соединением **99** в качестве исходного вещества, LiOH в качестве основания и стадии 1 при 30°C в течение 1 часа. Также, pH полученного раствора доводили до 1. Соединение **1a** (64,56% выход, 100% чистоты) получали в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: $m/z=247,1$ ($M-H^+$)

Соединение **121** получали, как описано для синтеза соединения **4** с соединением **1a** и соединением **2** в качестве исходных веществ. Раствор очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150*25 мм* 5 мкм; мобильная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 44%-74%, 9 мин) и очищенный раствор лиофилизировали с получением твердого вещества коричневого цвета. Соединение **121** (46,89 мг, 116,26 мкмоль, 64,12% выход, 97,04% чистоты) получали в виде а твердого вещества коричневого цвета. ЖХМС: $m/z=392,0$ ($M+H^+$). $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=8,49$ -8,33 (м, 1H), 8,11-8,00 (м, 1H), 7,63-7,52 (м, 2H), 7,47-7,37 (м, 1H), 7,31-7,23 (м, 2H), 5,24 (с, 2H), 4,45-4,27 (м, 2H), 3,87-3,68 (м, 2H), 3,24 (с, 3H), 1,71 (с, 3H).

Соединение **178** получали аналогично соединению **121** и получали в виде белого твердого вещества (8 мг, 17,40 мкмоль, 6,23% выход, 93,4% чистоты). ЖХМС: $m/z=430,1$ ($M+H^+$) $^1\text{H ЯМР}$: (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,18-8,07 (м, 1H), 8,02-7,97 (м, 1H), 7,95 (д, $J=1,1$ Гц, 1H), 7,80-7,74 (м, 1H), 7,73-7,67 (м, 1H), 7,60 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,30 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 7,18-7,11 (м, 1H), 5,00 (с, 2H), 4,47-4,21 (м, 1H), 3,23 (с, 3H), 0,88-0,62 (м, 4H).

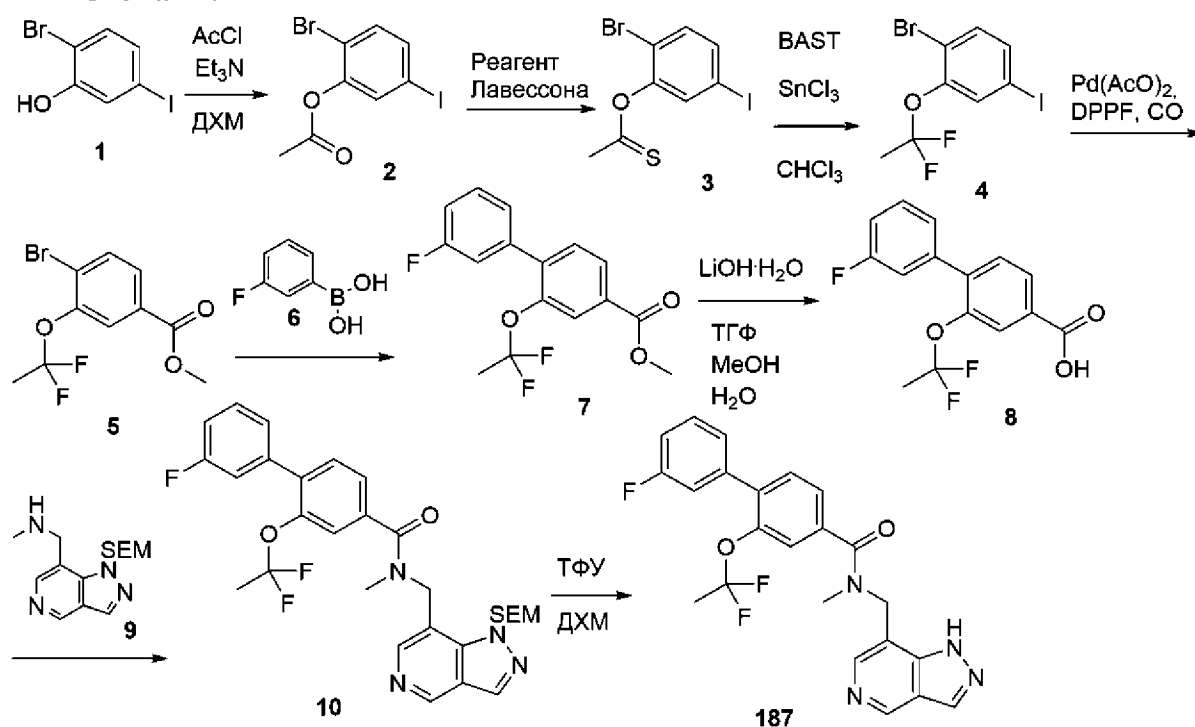
Соединение **179** получали аналогично соединению **121** и получали в виде белого твердого вещества (35 мг, 84,03 мкмоль, 57,42% выход, 100% чистоты). ЖХМС: $m/z=443,2$ ($M+H^+$) $^1\text{H ЯМР}$: (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,14 (с, 1H), 7,98 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,90 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,79 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,46 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,30-7,28 (м, 1H), 7,17-7,12 (м, 1H), 7,09-7,05 (м, 2H), 4,97 (с, 2H), 4,13 (к, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,99 (с, 3H), 1,46 (т, $J=6,9$ Гц, 3H)

Соединение **180** получали аналогично соединению **121** и получали в виде белого твердого вещества (12 мг, 28,30 мкмоль, 12,94% выход, 98,451% чистоты). ЖХМС: $m/z=418,1$ ($M+H^+$) $^1\text{H ЯМР}$: (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,12 (с, 1H), 8,02 (д, $J=4,8$ Гц, 2H), 7,86 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,78 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,48 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,29 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,16-7,11 (м, 1H), 4,98 (с, 2H), 4,48 (к, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,15 (с, 3H), 1,45 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

Соединение 181 получали аналогично соединению **121** и получали в виде белого твердого вещества (13,11 мг, 33,40 мкмоль, 16,01% выход, 100% чистоты). **ЖХМС**: $m/z=393,1$ ($M+H^+$).

Соединение 182 получали аналогично соединению **121** и получали в виде белого твердого вещества (14,8 мг, 37,33 мкмоль, 17,23% выход и 99% чистоты). **ЖХМС**: $m/z=418,1$ ($M+H^+$) **¹H ЯМР**: (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,97-8,95 (м, 1H), 8,92-8,89 (м, 1H), 8,21-8,16 (м, 1H), 7,85-7,78 (м, 1H), 7,61-7,55 (м, 1H), 7,36-7,30 (м, 1H), 7,22-7,14 (м, 1H), 7,14-7,08 (м, 2H), 5,02-4,97 (м, 2H), 4,21-4,12 (м, 2H), 3,06-2,98 (м, 3H), 1,51-1,46 (м, 3H)

Схема 35.



К раствору соединения **1** в ДХМ (35 мл) добавляли Et₃N (1,40 г, 13,85 ммоль, 1,93 мл, 1,2 экв.) и ацетилхлорид (1,09 г, 13,85 ммоль, 988,40 мкл, 1,2 экв.), реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 12 часов в атмосфере N₂. TLC (ПЭ:EtOAc= 10:1, продукт R_f=0,8) показала, что исходные вещества полностью израсходованы. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/этилацетат=от 100/1 до 20/1(желаемый продукт R_f=0,8). Соединение **2** получали в виде белого твердого вещества. **¹H ЯМР**: 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =7,42-7,34 (м, 2H), 7,28-7,20 (м, 1H), 2,37-2,21 (м, 3H).

К раствору соединения **2** (2,5 г, 7,33 ммоль, 1 экв.) в 108-67-8 (30 мл) добавляли реагент Лавессона (8,90 г, 22,00 ммоль, 3 экв.), смесь перемешивали при 180°C в течение 4 ч. ТСХ (ПЭ:EtOAc=10:1) показала, что большая часть исходного вещества осталась и была обнаружена новая точка. После завершения реакции, смесь охлаждали до комнатной температуры, затем смесь выливали в воду (80 мл) и экстрагировали EtOAc (80 мл X 3),

объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл X 3), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=от 100/1 до 80/1, желаемый продукт $R_f=0,6$). Соединение **3** получали в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=7,41\text{--}7,34$ (м, 1H), 7,30 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,26–7,21 (м, 1H), 2,71 (с, 3H)

К раствору соединения **3** (600 мг, 1,68 ммоль, 1 экв.) в CHCl_3 (10 мл) добавляли SbCl_3 (1,15 г, 5,04 ммоль, 3 экв.) и BAST (1,12 г, 5,04 ммоль, 1,10 мл, 3 экв.) при 0 °С, смесь перемешивали при 20°С в течение 12 ч. ТСХ (ПЭ, исходное вещество $R_f=0,6$, желаемый продукт $R_f=0,9$) показала завершение реакции. После завершения реакции, смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл X 3), объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл X 3), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=1/0). Соединение **4** (170 мг, 468,40 мкмоль, 27,87% выход, НД чистота) получали в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР: ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=7,68$ (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,40 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,30 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 1,99 (т, $J=13,4$ Гц, 3H).

К раствору соединения **4** (110 мг, 303,08 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (20 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (6,80 мг, 30,31 мкмоль, 0,1 экв.) и DPPF (33,60 мг, 60,62 мкмоль, 0,2 экв.), и ТЭА (153,34 мг, 1,52 ммоль, 210,93 мкл, 5 экв.), смесь перемешивали при 40°С в течение 12 часов в атмосфере CO (50 фунтов на квадратный дюйм). После завершения реакции, смесь фильтровали в атмосфере N_2 и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ТСХ (ПЭ: EtOAc =10:1, желаемый продукт $R_f=0,7$). Соединение **5** (70 мг, 237,23 мкмоль, 78,27% выход, НД чистота) получали в виде бесцветного масла.

К раствору соединения **5** (30 мг, 101,67 мкмоль, 1 экв.) и соединения **6** (21,34 мг, 152,50 мкмоль, 1,5 экв.) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли K_2CO_3 (28,10 мг, 203,34 мкмоль, 2 экв.) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (4,15 мг, 5,08 мкмоль, 0,05 экв.), смесь перемешивали при 100°С в течение 12 часов в атмосфере N_2 . Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир : этилацетат=10:1, желаемый продукт $R_f=0,6$). Соединение **7** (26 мг, 83,00 мкмоль, 81,63% выход, 99,043% чистоты) получали в виде бесцветного масла. ЖХМС: $m/z=311,1$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

К раствору соединения **7** (26 мг, 83,80 мкмоль, 1 экв.) в H_2O (2 мл), ТГФ (2 мл) и MeOH (2 мл) добавляли $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (17,58 мг, 418,99 мкмоль, 5 экв.), смесь перемешивали при 25°С в течение 12 часов. Реакционную смесь доводили до $\text{pH}=5$ с помощью HCl (1 М), затем экстрагировали этилацетатом (10 мл X 3) и объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (10 мл X 1), сушили над безводным сульфатом натрия. Органическую фазу концентрировали с получением неочищенного

продукта. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без очистки. Соединение **8** кислоты (20 мг, 67,51 мкмоль, 80,57% выход) получали в виде белого твердого вещества. **ЖХМС**: $m/z=295,1$ ($M-H^+$).

К раствору соединения **8** (20 мг, 67,51 мкмоль, 1 экв.) и соединения **9** (29,62 мг, 101,27 мкмоль, 1,5 экв.) в ДХМ (2 мл) добавляли EDCI (19,41 мг, 101,27 мкмоль, 1,5 экв.) и DMAP (824,79 мкг, 6,75 мкмоль, 0,1 экв.), смесь перемешивали при 20°C в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир : этилацетат=0:1, желаемый продукт $R_f=0,7$). Соединение **10** (45 мг, неочищенное) получали в виде бесцветного масла. **ЖХМС**: $m/z=571,2$ ($M+H^+$).

Раствор соединения **10** (45 мг, 78,85 мкмоль, 1 экв.) в ТФК (2 мл) и ДХМ (2 мл) перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт растворяли в MeOH (10 мл) и к смеси добавляли Na_2CO_3 (500 мг), смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (МК, колонка: Phenomenex luna C18 150*25 мм* 10 мкм; мобильная фаза: [вода (ФК)-ACN]; В%: 15%-45%, 9 мин), очищенный раствор лиофилизировали. **Соединение 187** (5,32 мг, 11,92 мкмоль, 15,11% выход, 98,643% чистоты) получали в виде белого твердого вещества. **ЖХМС**: $m/z=441,1$ ($M+H^+$) **¹H ЯМР**: (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=9,29-9,17$ (м, 1H), 8,47-8,37 (м, 2H), 7,58-7,50 (м, 1H), 7,48-7,35 (м, 3H), 7,24-7,15 (м, 2H), 7,13-7,06 (м, 1H), 5,04-4,95 (м, 2H), 4,95-4,89 (м, 1H), 3,08 (с, 3H), 1,73 (с, 3H).

Соединение 126 получали аналогично соединению **187** и получали в виде белого твердого вещества (3 мг, 6,84 мкмоль, 12,87% выход, 99% чистоты). **ЖХМС**: $m/z=435,3$ ($M+H^+$) **¹H ЯМР** (ХЛОРОФОРМ-d, 400 МГц) δ 12,0-12,3 (м, 1H), 8,1-8,2 (м, 1H), 7,7-7,8 (м, 1H), 7,4-7,6 (м, 1H), 7,3-7,4 (м, 1H), 7,3-7,3 (м, 1H), 7,1-7,3 (м, 2H), 7,0-7,1 (м, 1H), 6,7-6,8 (м, 1H), 4,8-5,0 (м, 2H), 4,1-4,4 (м, 1H), 3,1-3,4 (м, 2H), 2,8-2,9 (м, 1H), 0,5-0,8 (м, 4H).

Соединение 133 получали аналогично соединению **187** и получали в виде белого твердого вещества (17 мг, 40,34 мкмоль, 89,02% выход, 100% чистоты). **ЖХМС**: $m/z=422,2$ ($M+H^+$) **¹H ЯМР** (ХЛОРОФОРМ-d, 400 МГц) δ 12,01 (уш. с., 1H), 8,11 (с, 1H), 7,37-7,32 (м, 4H), 7,31-7,26 (м, 1H), 7,12 (дд, $J=4,6$, 7,6 Гц, 1H), 6,77 (т, $J=3,9$ Гц, 2H), 6,68 (дд, $J=7,8$, 9,4 Гц, 1H), 4,83 (с, 2H), 3,94 (кв., $J=7,0$ Гц, 2H), 2,94 (с, 3H), 1,21 (т, $J=6,9$ Гц, 3H).

Соединение 160 получали аналогично соединению **187** и получали в виде белого твердого вещества. **ЖХМС**: $m/z=461,2$ ($M+H^+$) **¹H ЯМР** (ХЛОРОФОРМ-d, 400 МГц) δ 12,36-11,98 (м, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,59-8,39 (м, 1H), 7,41-7,33 (м, 2H), 7,30 (ушир. д, $J=5,5$ Гц, 2H), 7,06 (с, 3H), 6,27-6,18 (м, 1H), 5,01 (с, 2H), 4,07 (к, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,13 (д, $J=4,9$ Гц, 3H), 3,00 (с, 3H), 1,37 (т, $J=6,9$ Гц, 3H).

Соединение 161 получали аналогично соединению **187** и получали в виде белого твердого вещества. **ЖХМС**: $m/z=475,2$ ($M+H^+$) **¹H ЯМР** (ХЛОРОФОРМ-d, 400 МГц) δ 12,32-11,98 (м, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,50-7,38 (м, 5H), 7,28 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,18-7,12 (м, 3H),

5,09 (с, 2Н), 4,17 (к, J=6,9 Гц, 2Н), 3,34 (ушир. с, 3Н), 3,11 (с, 6Н), 1,47 (т, J=6,9 Гц, 3Н).

Соединение 165 получали аналогично соединению **187** и получали в виде бесцветного масла (5,16 мг, 11,65 мкмоль, 16,66% выход, 99,7% чистоты). **ЖХМС:** m/z=442,2 (M+H)⁺ **¹H ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=8,65-8,21 (м, 1Н), 7,88-7,71 (м, 4Н), 7,65-7,53 (м, 1Н), 7,34-7,28 (м, 1Н), 7,24-7,17 (м, 1Н), 6,76 (ушир. т, J=7,7 Гц, 1Н), 5,04-4,74 (м, 2Н), 3,98 (ушир. с, 1Н), 3,28-2,88 (м, 3Н), 1,00-0,82 (м, 4Н)

Соединение 171 получали аналогично соединению **187** и получали в виде белого твердого вещества (13,42 мг, 31,38 мкмоль, 12,48% выход, 99,7% чистоты). **ЖХМС:** m/z=427,2 (M+H)⁺ **¹H ЯМР** (ХЛОРОФОРМ-d, 400 МГц) δ 12,57-11,40 (м, 1Н), 8,15 (с, 1Н), 7,94 (д, J=1,5 Гц, 1Н), 7,78-7,73 (м, 1Н), 7,71-7,65 (м, 1Н), 7,65-7,58 (м, 1Н), 7,54-7,45 (м, 1Н), 7,39-7,33 (м, 1Н), 7,33-7,28 (м, 1Н), 7,22-7,16 (м, 1Н), 6,92-6,82 (м, 1Н), 6,77-6,68 (м, 1Н), 4,95-4,87 (м, 2Н), 3,89-3,82 (м, 1Н), 0,9 4-0,85 (м, 2Н), 0,78-0,70 (м, 2Н).

Соединение 188 получали аналогично соединению **187** и получали в виде бесцветного масла (5,76 мг, 12,82 мкмоль, 13,63% выход, 94,046% чистоты). **ЖХМС:** m/z=423,1 (M+H)⁺ **¹H ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=9,20 (с, 1Н), 8,40 (д, J=11,3 Гц, 2Н), 7,52 (с, 1Н), 7,55-7,50 (м, 1Н), 7,46 (с, 5Н), 7,43-7,41 (м, 1Н), 7,41-7,37 (м, 1Н), 4,99 (с, 2Н), 3,09 (с, 3Н), 1,77 (ушир. с, 3Н).

Соединение 189 получали аналогично соединению **187** и получали в виде белого твердого вещества (2,8 мг, 6,38 мкмоль, 8,45% выход, 91% чистоты). **ЖХМС:** m/z=400,0 (M+H)⁺ **¹H ЯМР** (ХЛОРОФОРМ-d, 400 МГц) δ 9,1-9,2 (м, 1Н), 8,3-8,4 (м, 1Н), 8,2-8,3 (м, 1Н), 7,7-7,8 (м, 1Н), 7,6-7,6 (м, 1Н), 7,5-7,5 (м, 1Н), 7,5-7,5 (м, 1Н), 7,5-7,5 (м, 1Н), 7,4-7,4 (м, 3Н), 4,9-5,0 (м, 2Н), 4,1-4,3 (м, 1Н), 3,2-3,4 (м, 3Н), 0,7-0,8 (м, 4Н).

Соединение 201 получали аналогично соединению **187** и получали в виде белого твердого вещества. **ЖХМС:** m/z=456,1 (M+H)⁺ **¹H ЯМР** (ХЛОРОФОРМ-d, 400 МГц) δ 9,2-9,3 (м, 1Н), 8,4-8,5 (м, 2Н), 8,3-8,4 (м, 2Н), 8,2-8,3 (м, 1Н), 7,68 (д, 1Н, J=7,9 Гц), 7,5-7,6 (м, 1Н), 7,4-7,5 (м, 1Н), 4,9-5,1 (м, 2Н), 4,1-4,2 (м, 2Н), 3,13 (с, 3Н), 1,49 (т, 3Н, J=6,9 Гц).

Соединение 202 получали аналогично соединению **187** и получали в виде белого твердого вещества (8,34 мг, 19,15 мкмоль, 33,73% выход, 99,50% чистоты). **ЖХМС:** m/z=434,2 (M+H)⁺ **¹H ЯМР** (ХЛОРОФОРМ-d, 400 МГц) δ 12,07 (ушир. дд, J=6,6, 9,6 Гц, 1Н), 9,18 (с, 1Н), 8,46 (д, J=1,6 Гц, 1Н), 8,38 (с, 1Н), 8,31 (с, 1Н), 7,83 (д, J=7,9 Гц, 1Н), 7,75 (д, J=9,9 Гц, 1Н), 7,45 (дт, J=6,1, 8,0 Гц, 1Н), 7,16 (т, J=8,0 Гц, 1Н), 6,99 (д, J=1,6 Гц, 1Н), 5,30 (т, J=5,7 Гц, 1Н), 5,03 (т, J=6,9 Гц, 2Н), 4,97 (с, 2Н), 4,79 (дд, J=5,1, 7,8 Гц, 2Н), 3,11 (с, 3Н).

Соединение 203 получали аналогично соединению **187** и получали в виде белого твердого вещества (20 мг, 44,30 мкмоль, 25,77% выход, 100% чистоты). **ЖХМС:** m/z=451,1 (M+H)⁺ **¹H ЯМР** (ХЛОРОФОРМ-d, 400 МГц) δ 13,08-11,63 (м, 1Н), 9,33-9,19 (м, 1Н), 8,52-8,46 (м, 1Н), 8,46-8,43 (м, 1Н), 8,43-8,39 (м, 1Н), 8,02-7,89 (м, 1Н), 7,88-7,78 (м, 1Н), 7,30 (ушир. с, 1Н), 7,01-6,96 (м, 1Н), 5,41-5,22 (м, 1Н), 5,10-5,03 (м, 2Н), 5,03-4,97 (м, 2Н), 4,83-4,76 (м, 2Н), 3,20-3,06 (м, 3Н).

Соединение 204 получали аналогично соединению **187** и получали в виде белого

твёрдого вещества (6,9 мг, 14,60 мкмоль, 25,28% выход, 97% чистоты). **ЖХМС:** $m/z=459,1$ (M+H)⁺ **1H ЯМР** (ХЛОРОФОРМ-д, 400 МГц) δ 11,9-12,0 (м, 1H), 9,1-9,2 (м, 1H), 8,4-8,5 (м, 1H), 8,3-8,4 (м, 1H), 8,3-8,3 (м, 1H), 8,2-8,3 (м, 1H), 8,1-8,1 (м, 1H), 7,4-7,5 (м, 1H), 7,02 (д, 1H, J=1,6 Гц), 5,34 (quin, 1H, J=5,4 Гц), 5,05 (т, 2H, J=6,9 Гц), 4,9-5,0 (м, 2H), 4,7-4,8 (м, 2H), 3,1-3,1 (м, 3H).

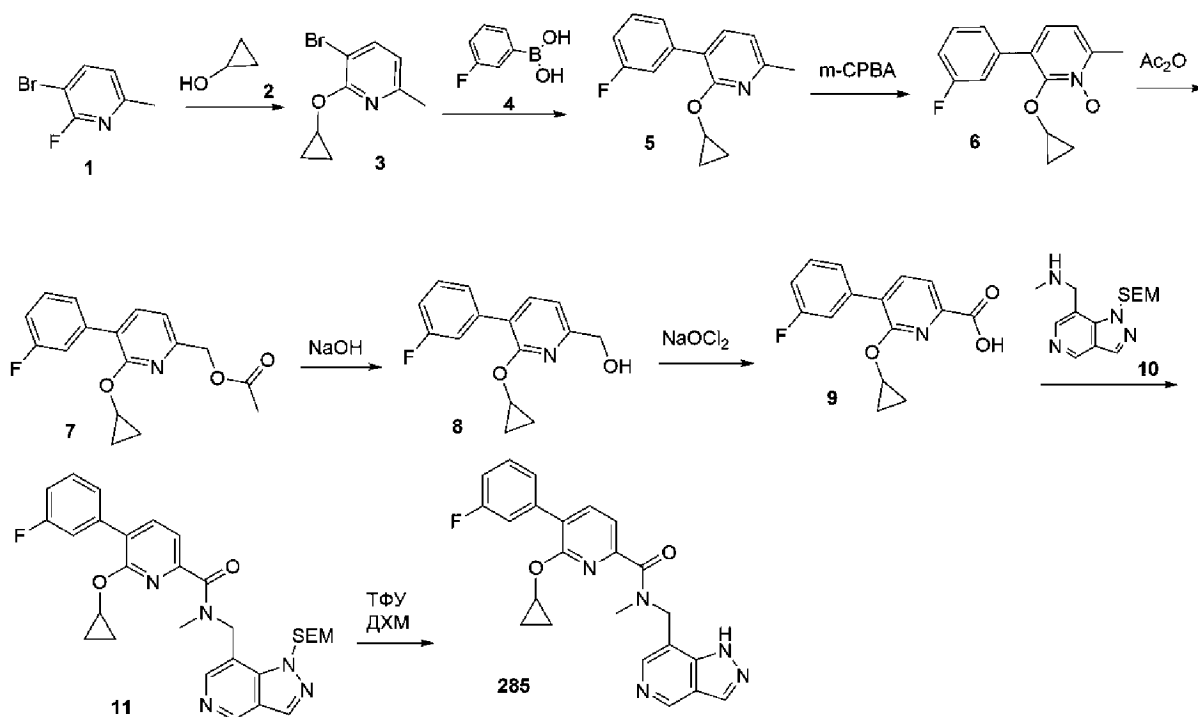
Соединение 205 получали аналогично соединению **187** и получали в виде белого твёрдого вещества (64 мг, 156,92 мкмоль, 93,22% выход и 99,16% чистоты). **ЖХМС:** $m/z=405,0$ (M+H)⁺ **1H ЯМР** (ХЛОРОФОРМ-д, 400 МГц) δ 13,01-11,99 (м, 1H), 9,41-9,03 (м, 1H), 8,52-8,30 (м, 2H), 7,29 (тд, J=2,9, 7,8 Гц, 2H), 7,26-7,20 (м, 2H), 7,06-6,94 (м, 3H), 4,93 (с, 2H), 4,00 (д, J=6,9 Гц, 2H), 3,02 (с, 3H), 1,31 (т, J=6,9 Гц, 3H).

Соединение 215 получали аналогично соединению **187** и получали в виде белого твёрдого вещества (2,87 мг, 6,85 мкмоль, 24,91% выход, 99,1% чистоты). **ЖХМС:** $m/z=416,1$ (M+H)⁺ **1H ЯМР** (ХЛОРОФОРМ-д, 400 МГц) δ 13,16-11,40 (м, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,55 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,39-7,29 (м, 4H), 7,09-7,03 (м, 2H), 4,99 (д, J=6,6 Гц, 2H), 4,16 (к, J=6,9 Гц, 2H), 1,41 (т, J=6,9 Гц, 3H).

Соединение 217 получали аналогично соединению **187** и получали в виде белого твёрдого вещества (5,8 мг, 13,46 мкмоль, 15,01% выход, 99,2% чистоты). **1H ЯМР** (ХЛОРОФОРМ-d, 400 МГц) δ 13,04-11,82 (м, 1H), 8,40 (д, J=6,9 Гц, 2H), 7,92 (с, 1H), 7,41-7,37 (м, 1H), 7,36-7,32 (м, 1H), 7,26-7,12 (м, 3H), 7,08-7,01 (м, 1H), 5,00 (д, J=6,6 Гц, 2H), 3,85 (тт, J=3,0, 5,9 Гц, 1H), 0,93-0,84 (м, 2H), 0,83-0,72 (м, 2H).

Соединение 218 получали аналогично соединению **187** и получали в виде белого твёрдого вещества (9,8 мг, 21,56 мкмоль, 22,93% выход, 100% чистоты). **ЖХМС:** $m/z=455,2$ (M+H)⁺ **1H ЯМР** (ХЛОРОФОРМ-д, 400 МГц) δ 12,33-11,77 (м, 1H), 8,14-8,05 (м, 1H), 7,82-7,71 (м, 2H), 7,70-7,63 (м, 2H), 7,58 (ушир. д, J=7,8 Гц, 1H), 7,53 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,50-7,43 (м, 1H), 4,85-4,64 (м, 2H), 4,30-3,99 (м, 4H), 3,22-2,78 (м, 3H), 0,88-0,50 (м, 4H).

Схема 36.



К раствору соединения **1** (2 г, 10,53 ммоль, 1 экв.) и соединения **2** (916,97 мг, 15,79 ммоль, 1,5 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляли трет-БуОК (2,36 г, 21,05 ммоль, 2 экв.) при 0°C и затем перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение дополнительных 10 часов. Охлаждали до комнатной температуры, выливали в 100 мл воды и экстрагировали EtOAc (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя смесью РЕ с получением продукта. Соединение **3** (2,17 г, 9,51 ммоль, 90,39% выход) получали в виде бесцветного масла. **ЖХМС**: $m/z=226,9$ ($M+H^+$) **¹Н ЯМР**: ¹Н ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=7,62-7,64$ (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,65-6,32 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 4,41-4,38 (м, 1H), 2,44 (с, 3H), 0,80-0,78 (м, 4H)

К раствору соединения **3** (2,17 г, 9,51 ммоль, 1 экв.) и соединения **4** (1,60 г, 11,42 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане (25 мл) /H₂O (2,5 мл) добавляли K₂CO₃ (2,63 г, 19,03 ммоль, 2 экв.) и Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (388,47 мг, 475,70 мкмоль, 0,05 экв.), и затем реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 часов в атмосфере N₂. После охлаждения до комнатной температуры, 50 мл добавляли и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя смесью ПЭ:EtOAc=от 1:0 до 20:1 с получением продукта. Соединение **5** (1,56 г, 6,41 ммоль, 67,40% выход) получали в виде бесцветного масла. **ЖХМС**: $m/z=244,0$ ($M+H^+$) **¹Н ЯМР**: ¹Н ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=7,41$ (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,28-7,22 (м, 1H), 7,18-7,12 (м, 2H), 6,94-6,88 (м, 1H), 6,76 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 4,39-4,34 (м, 1H), 2,44 (с, 3H), 0,71-0,63 (м, 4H)

К раствору соединения **5** (800 мг, 3,29 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (8 мл) добавляли m-

СРВА (2,00 г, 9,87 ммоль, 85% чистоты, 3 экв.) при 0°C, реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов в атмосфере N₂. После завершения реакции, смесь выливали в насыщенный раствор Na₂SO₃ (100 мл) и экстрагировали EtOAc (50 млX3), объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=от 1/1 до 1/5, желаемый продукт R_f=0,3). Соединение **6** (350 мг, 1,35 ммоль, 41,05% выход, НД чистота) получали в виде желтого масла. **ЖХМС**: m/z=260,1 (M+H⁺)

Раствор соединения **6** (338,68 мг, 1,31 ммоль, 1 экв.) в Ac₂O (5,45 г, 53,38 ммоль, 5,00 мл, 40,87 экв.) перемешивали при 120°C в течение 12 часов в атмосфере N₂. Реакционную смесь разделяли между EtOAc (150 мл) и водой (150мл). Отделенный органический слой сушили над (Na₂SO₄) и выпаривали досуха с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир:этилацетат=от 100/0 до 100/10 (желаемая масса R_f=0,4). Соединение **7** (1,2 г, неочищенное) получали в виде желтой жидкости. **ЖХМС**: m/z=302,0 (M+H⁺) **¹H ЯМР** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,57-7,50 (м, 1H), 7,32-7,24 (м, 1H), 7,22-7,14 (м, 2H), 7,00-6,92 (м, 2H), 5,19-5,09 (м, 2H), 4,38-4,30 (м, 1H), 2,13-2,11 (м, 3H), 0,72-0,62 (м, 4H).

К раствору соединения **7** (1,2 г, 3,98 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (12 мл), MeOH (12 мл) и H₂O (12 мл) добавляли NaOH (1,59 г, 39,83 ммоль, 10 экв.), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов в атмосфере N₂. Реакционную смесь разделяли между EtOAc (250 мл) и водой (250 мл), объединенный органический слой промывали насыщенным раствором NaCl, сушили над Na₂SO₄ и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир:этилацетат=от 100/0 до 100/20 (желаемый продукт R_f=0,2). Соединение **8** (169 мг, 644,00 мкмоль, 16,17% выход, 98,8% чистоты) получали в виде желтого масла. **ЖХМС**: m/z=260,1 (M+H⁺)

К раствору соединения **8** (140 мг, 539,97 мкмоль, 1 экв.) в ACN (5 мл) добавляли NaH₂PO₄ (2 М, 404,98 мкл, 1,5 экв.) и TEMPO (169,82 мг, 1,08 ммоль, 2 экв.), смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч, затем добавляли хлорит натрия (146,51 мг, 1,62 ммоль, 3 экв.) и NaClO (1,21 г, 1,62 ммоль, 996,60 мкл, 10% чистоты, 3 экв.), смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. После завершения реакции, смесь выливали в насыщенный раствор Na₂SO₃ (100 мл) и экстрагировали EtOAc (50 млX3), объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта. **ЖХМС**: m/z=274,0 (M+H⁺)

К раствору соединения **1** (40 мг, 146,38 мкмоль, 1 экв.) и соединения **2** (42,81 мг, 146,38 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (2 мл) добавляли EDCI (42,09 мг, 219,57 мкмоль, 1,5 экв.) и DMAP (1,79 мг, 14,64 мкмоль, 0,1 экв.), смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч.

Выпаривали раствор на водяной бане при пониженном давлении с помощью роторного испарителя. Неочищенный продукт очищали препаративной ТСХ (этилацетат, желаемый продукт $R_f = 0,8$). Соединение **3** (10 мг, 17,36 мкмоль, 11,86% выход, 95,1% чистоты) получали в виде бесцветного масла. **ЖХМС**: $m/z = 548,2$ ($M+H^+$)

К раствору соединения **3** (10 мг, 18,26 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФК (1,54 г, 13,51 ммоль, 1 мл, 739,72 экв.), смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Смесь концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (МК, колонка: Phenomenex luna C18 150*25 мм* 10 мкм; мобильная фаза: [вода (ФК)-АСN]; В%: 14%-44%, 9 мин), очищенный раствор лиофилизировали. Соединение **285** (2,2 мг, 4,83 мкмоль, 26,44% выход, 91,6% чистоты) получали в виде желтого твердого вещества. **ЖХМС**: $m/z = 418,2$ ($M+H^+$) **¹H ЯМР**: ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta = 12,47-11,95$ (м, 1H), 9,40-8,87 (м, 1H), 8,20 (с, 2H), 7,67 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,52 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,39 (ушир. с, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,16 (ушир. с, 1H), 7,05-6,95 (м, 1H), 5,16-4,77 (м, 2H), 4,43-3,95 (м, 1H), 3,23 (с, 3H), 0,81-0,59 (м, 4H).

Соединение 127 получали аналогично соединению **285** и получали в виде светло-желтого твердого вещества (10,08 мг, 21,44 мкмоль, 29,19% выход, 93,90% чистоты). **ЖХМС**: $m/z = 440,6$ ($M-H+$) **¹H ЯМР** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta = 12,30-11,88$ (м, 1H), 8,22-8,13 (м, 1H), 7,84-7,76 (м, 1H), 7,72 (с, 2H), 7,69-7,64 (м, 1H), 7,63-7,57 (м, 1H), 7,57-7,51 (м, 1H), 7,24-7,13 (м, 1H), 6,83-6,69 (м, 1H), 5,05-4,83 (м, 2H), 4,40-4,26 (м, 1H), 3,33-3,16 (м, 3H), 0,87-0,64 (м, 4H).

Соединение 128 получали аналогично соединению **285** и получали в виде не совсем белого твердого вещества (3,5 мг, 8,02 мкмоль, 11,32% выход, 99,5% чистоты). **ЖХМС**: $m/z = 435,1$ ($M-H+$) **¹H ЯМР** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta = 12,47-11,38$ (м, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,75-7,68 (м, 1H), 7,66-7,60 (м, 1H), 7,59-7,52 (м, 1H), 7,35-7,24 (м, 1H), 7,17-7,10 (м, 1H), 7,05-6,96 (м, 1H), 6,72-6,61 (м, 1H), 4,85 (с, 2H), 3,74 (уш. с., 1H), 3,03-2,93 (м, 3H), 0,88-0,77 (м, 2H), 0,76-0,64 (м, 2H).

Соединение 129 получали аналогично соединению **285** и получали в виде белого твердого вещества (4 мг, 8,52 мкмоль, 19,33% выход, 97,9% чистоты). **ЖХМС**: $m/z = 460,2$ ($M-H+$) **¹H ЯМР** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta = 12,12-11,94$ (м, 1H), 8,44-8,40 (м, 1H), 8,21-8,15 (м, 2H), 8,04-7,99 (м, 1H), 7,86-7,82 (м, 1H), 7,41-7,36 (м, 1H), 7,26-7,20 (м, 1H), 6,83-6,74 (м, 1H), 4,99-4,91 (м, 2H), 3,91-3,85 (м, 1H), 3,11-3,03 (м, 3H), 0,99-0,89 (м, 2H), 0,88-0,80 (м, 2H).

Соединение 130 получали аналогично соединению **285** и получали в виде белого твердого вещества (3,4 мг, 7,21 мкмоль, 16,81% выход, 96% чистоты). **ЖХМС**: $m/z = 453,3$ ($M-H+$) **¹H ЯМР** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta = 12,12-12,03$ (м, 1H), 8,40 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,82 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,59-7,52 (м, 2H), 7,23 (дд, $J = 4,5$, 7,6 Гц, 1H), 6,85 (тт, $J = 2,4$, 8,7 Гц, 1H), 6,77 (дд, $J = 7,8$, 9,6 Гц, 1H), 4,96 (с, 2H), 3,86 (тт, $J = 3,0$, 5,9 Гц, 1H), 3,07 (с, 3H), 0,94-0,90 (м, 2H), 0,87-0,83 (м, 2H).

Соединение 131 получали аналогично соединению **285** и получали в виде белого твердого вещества (13,1 мг, 29,68 мкмоль, 24,20% выход, 99,8% чистоты).

ЖХМС: $m/z=441,2$ (M-H⁺) ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=12,48$ (уш. с., 1H), 8,28 (с, 1H), 7,49-7,32 (м, 8H), 7,10 (уш.д., J=7,8 Гц, 1H), 5,11 (с, 2H), 3,76 (уш. с., 1H), 3,13 (с, 3H), 0,88-0,69 (м, 4H).

Соединение 143 получали аналогично соединению **285** и получали в виде не совсем белого твердого вещества (2,9 мг, 6,69 мкмоль, 11,34% выход, 100% чистоты). **ЖХМС:** $m/z=434,2$ (M+H⁺) ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=12,11-11,61$ (м, 1H), 7,90-7,80 (м, 1H), 7,40-7,33 (м, 2H), 7,30 (уш.д., J=7,6 Гц, 3H), 7,21-7,11 (м, 1H), 7,09-7,00 (м, 3H), 5,11 (уш. с., 2H), 5,02-4,91 (м, 2H), 4,11-4,00 (м, 2H), 3,08-2,93 (м, 3H), 1,45-1,28 (м, 3H).

Соединение 144 получали аналогично соединению **285** и получали в виде не совсем белого твердого вещества (10 мг, 23,93 мкмоль, 32,77% выход, 99,9% чистоты). **ЖХМС:** $m/z=418,3$ (M+H⁺) ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=11,62-11,54$ (м, 1H), 7,71 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,41-7,31 (м, 4H), 7,15-7,01 (м, 5H), 4,97 (с, 2H), 4,07 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,00 (с, 3H), 2,65 (с, 3H), 1,38 (т, J=6,9 Гц, 3H).

Соединение 145 получали аналогично соединению **285** и получали в виде белого твердого вещества (7,6 мг, 17,48 мкмоль, 16,42% выход, 99,7% чистоты). **ЖХМС:** $m/z=434,2$ (M+H⁺) ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=12,15-11,72$ (м, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,39-7,28 (м, 4H), 7,17 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,07-6,99 (м, 3H), 6,41 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,88 (с, 2H), 4,05 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,99 (с, 3H), 2,99-2,97 (м, 3H), 1,35 (т, J=6,9 Гц, 3H).

Соединение 146 получали аналогично соединению **285** и получали в виде белого твердого вещества (11,4 мг, 26,24 мкмоль, 37,04% выход, 100% чистоты). **ЖХМС:** $m/z=435,1$ (M+H⁺) ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=1,38$ (т, J=7,00 Гц, 3 H) 3,14 (с, 3 H) 3,99 (с, 3 H) 4,39-4,45 (м, 2 H) 4,90 (с, 2 H) 6,42 (д, J=7,63 Гц, 1 H) 7,04-7,10 (м, 1 H) 7,18 (д, J=7,63 Гц, 1 H) 7,35 (уш.д., J=7,38 Гц, 2 H) 7,38-7,43 (м, 1 H) 7,45 (д, J=7,63 Гц, 1 H) 7,72 (д, J=7,50 Гц, 1 H) 8,17 (с, 1 H) 11,76-12,08 (м, 1 H).

Соединение 156 получали аналогично соединению **285** и получали в виде белого твердого вещества (4,79 мг, 10,30 мкмоль, 24,35% выход, 99,048% чистоты). **ЖХМС:** $m/z=613,3$ (M+Na⁺) ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=8,23$ (ушир. д, J=7,5 Гц, 1H), 7,54-7,21 (м, 6H), 7,18-6,83 (м, 3H), 5,21-4,95 (м, 2H), 4,67-4,47 (м, 1H), 4,23-3,49 (м, 2H), 3,27-2,90 (м, 6H), 1,46-1,22 (м, 3H), 1,09 (ушир. с, 1H).

Соединение 157 получали аналогично соединению **285** и получали в виде белого твердого вещества (15,6 мг, 32,87 мкмоль, 50,98% выход, 100% чистоты). **ЖХМС:** $m/z=475,2$ (M+H⁺) ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=12,25-12,07$ (м, 1H), 8,11 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,39-7,20 (м, 5H), 7,17-7,10 (м, 2H), 7,05-6,77 (м, 3H), 5,05-4,75 (м, 2H), 4,13-3,73 (м, 2H), 3,51-3,32 (м, 3H), 3,21-3,10 (м, 3H), 2,93 (с, 3H), 1,29 (с, 3H).

Соединение 164 получали аналогично соединению **285** и получали в виде белого твердого вещества (7,67 мг, 18,10 мкмоль, 19,90% выход, 99% чистоты). **ЖХМС:** $m/z=420,1$ (M+H⁺) ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=7,98$ (с, 1H), 7,40-7,33 (м, 2H), 7,33-7,28 (м, 2H), 7,12-7,01 (м, 4H), 6,97 (с, 1H), 4,92 (с, 2H), 4,05 (кв., J=6,8 Гц, 2H), 3,02 (с, 3H), 1,36 (т, J=6,9 Гц, 3H).

Соединение 168 получали аналогично соединению **285** и получали в виде белого твердого вещества (44,42 мг, 96,68 мкмоль, 50,21% выход, 100% чистоты). ЖХМС: $m/z=460,1$ (M+H⁺) ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=12,28-11,94$ (м, 1H), 8,29-8,06 (м, 1H), 7,74 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,66-7,56 (м, 2H), 7,52-7,47 (м, 1H), 7,40-7,34 (м, 1H), 7,17 (уш.д., J=2,3 Гц, 1H), 6,76 (дд, J=7,8, 9,6 Гц, 1H), 4,85 (с, 2H), 4,44-4,05 (м, 1H), 3,24 (с, 3H), 0,92-0,45 (м, 4H).

Соединение 169 получали аналогично соединению **285** и получали в виде белого твердого вещества (2,54 мг, 4,59 мкмоль, 32,63% выход, 90% чистоты). ЖХМС: $m/z=453,0$ (M+H⁺) ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=12,31-11,74$ (м, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,65 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,51 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,44-7,24 (м, 1H), 7,14 (дд, J=4,5, 7,6 Гц, 1H), 7,16-7,11 (м, 1H), 7,01-6,93 (м, 1H), 7,04-6,90 (м, 1H), 6,81-6,61 (м, 2H), 4,89-4,77 (м, 1H), 4,95-4,68 (м, 1H), 4,29-4,07 (м, 1H), 3,16 (с, 3H), 0,68 (уш.д., J=12,4 Гц, 4H).

Соединение 190 получали аналогично соединению **285** и получали в виде белого твердого вещества (5,16 мг, 11,63 мкмоль, 10,74% выход, 99,7% чистоты). ЖХМС: $m/z=443,1$ (M+H⁺) ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=8,49-8,45$ (м, 1H), 8,44-8,42 (м, 1H), 7,81-7,76 (м, 1H), 7,66-7,61 (м, 1H), 7,45-7,37 (м, 1H), 7,31-7,29 (м, 1H), 7,27-7,24 (м, 1H), 7,13-7,07 (м, 1H), 5,08-5,05 (м, 2H), 4,38-4,30 (м, 1H), 3,38-3,35 (м, 3H), 0,81-0,75 (м, 4H).

Соединение 195 получали аналогично соединению **285** и получали в виде белого твердого вещества (12 мг, 27,26 мкмоль, 43,13% выход, 96,2% чистоты). ЖХМС: $m/z=424,3$ (M-H⁺) ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=12,62-12,52$ (м, 1H), 8,44 (д, J=4,6 Гц, 2H), 7,47-7,42 (м, 3H), 7,42-7,37 (м, 2H), 7,36-7,33 (м, 2H), 7,13-7,08 (м, 1H), 5,01 (с, 2H), 3,78-3,74 (м, 1H), 3,10 (с, 3H), 0,79 (ушир. т, J=5,3 Гц, 2H), 0,81-0,74 (м, 1H), 0,75 (дд, J=3,5, 4,3 Гц, 1H).

Соединение 200 получали аналогично соединению **285** и получали в виде белого твердого вещества (12,9 мг, 26,25 мкмоль, 36,26% выход, 100% чистоты). ЖХМС: $m/z=492,1$ (M-H⁺) ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=1,36$ (т, J=6,94 Гц, 3 H) 3,02 (с, 3 H) 3,06 (д, J=4,25 Гц, 3 H) 4,07 (кв., J=7,00 Гц, 2 H) 4,13 (с, 3 H) 4,84 (с, 2 H) 6,77 (д.т., J=7,63, 4,57 Гц, 1 H) 7,04-7,10 (м, 2 H) 7,15 (дд, J=11,76, 8,63 Гц, 1 H) 7,36 (д, J=7,50 Гц, 1 H) 7,65-7,70 (м, 1 H) 7,81-7,84 (м, 1 H) 8,18 (с, 1 H) 8,27 (дд, J=7,69, 2,44 Гц, 1 H) 11,91-12,31 (м, 1 H).

Соединение 213 получали аналогично соединению **285** и получали в виде белого твердого вещества (2,34 мг, 5,24 мкмоль, 5,70% выход, 95% чистоты). ЖХМС: $m/z=425,0$ (M-H⁺) ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=12,31-11,74$ (м, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,65 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,51 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,44-7,24 (м, 1H), 7,14 (дд, J=4,5, 7,6 Гц, 1H), 7,16-7,11 (м, 1H), 7,01-6,93 (м, 1H), 7,04-6,90 (м, 1H), 6,81-6,61 (м, 2H), 4,89-4,77 (м, 1H), 4,95-4,68 (м, 1H), 4,29-4,07 (м, 1H), 4,29-4,01 (м, 1H), 3,16 (с, 3H), 0,68 (ушир. д, J=12,4 Гц, 4H).

Соединение 232 получали аналогично соединению **285** и получали в виде белого твердого вещества (6 мг, 14,37 мкмоль, 19,68% выход, 100% чистоты). ЖХМС: $m/z=418,1$ (M-H⁺) ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=12,54-12,40$ (м, 1H), 9,20 (уш. с., 1H), 8,44 (уш. с., 1H), 8,39 (с, 1H), 7,99 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,91 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,3 Гц, 1H),

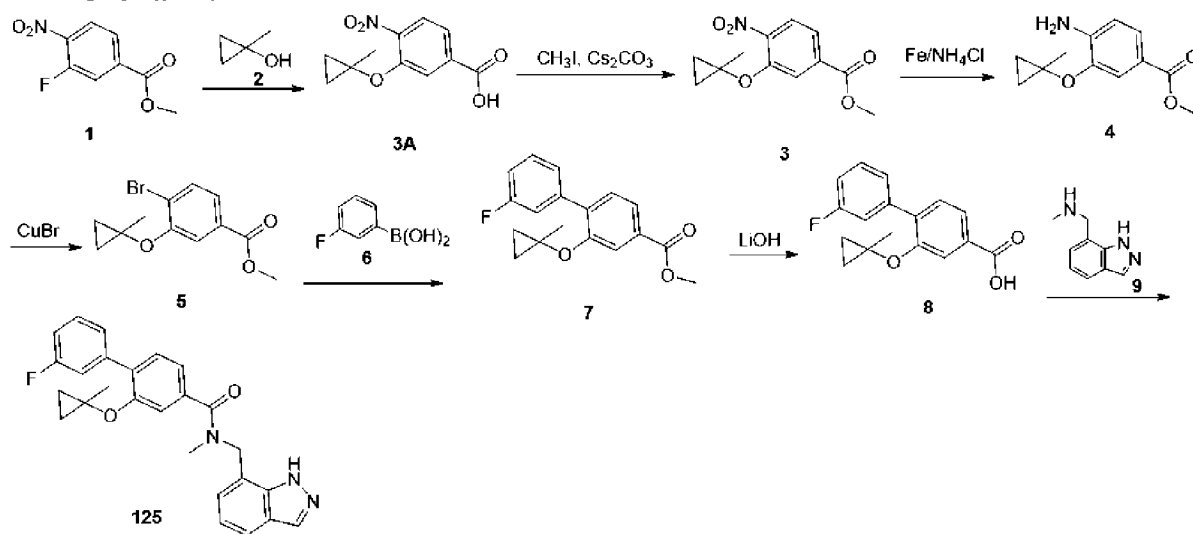
7,11-7,08 (м, 2Н), 4,99 (с, 2Н), 4,15 (кв., J=6,9 Гц, 2Н), 3,06 (с, 3Н), 1,48 (т, J=6,9 Гц, 3Н)

Соединение 233 получали аналогично соединению **285** и получали в виде белого твердого вещества (7 мг, 17,70 мкмоль, 15,42% выход, 99% чистоты). **ЖХМС**: m/z =393,1 (М-Н+) **¹Н ЯМР** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=12,26 (ушир. с, 1Н), 9,15 (ушир. с, 1Н), 8,46-8,17 (м, 2Н), 7,74 (дд, J=1,3, 3,0 Гц, 1Н), 7,55 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,48 (дд, J=1,3, 5,0 Гц, 1Н), 7,36 (дд, J=3,0, 5,0 Гц, 1Н), 7,10-7,02 (м, 2Н), 4,95 (с, 2Н), 4,13 (к, J=7,0 Гц, 2Н), 3,05 (с, 3Н), 1,48 (т, J=6,9 Гц, 3Н)

Соединение 234 получали аналогично соединению **285** и получали в виде желтого твердого вещества (34 мг, 86,41 мкмоль, 43,10% выход, 100% чистоты). **ЖХМС**: m/z =394,1 (М-Н+) **¹Н ЯМР** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=13,40-12,56 (м, 1Н), 9,66-9,07 (м, 1Н), 8,61-8,39 (м, 2Н), 8,06-7,77 (м, 2Н), 7,57-7,46 (м, 2Н), 7,40 (дд, J=3,1, 5,1 Гц, 1Н), 5,23-4,85 (м, 2Н), 4,47 (к, J=6,4 Гц, 2Н), 3,39-3,18 (м, 3Н), 1,67-1,36 (м, 3Н)

Соединение 235 получали аналогично соединению **285** и получали в виде белого твердого вещества (8 мг, 19,12 мкмоль, 29,97% выход, 100% чистоты). **ЖХМС**: m/z =419,0 (М-Н+) **¹Н ЯМР** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=12,63-12,25 (м, 1Н), 9,21 (уш. с., 1Н), 8,45 (уш. с., 1Н), 8,38 (с, 1Н), 8,03 (д, J=0,9 Гц, 2Н), 7,89 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 7,52 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 5,00 (с, 2Н), 4,48 (кв., J=7,1 Гц, 2Н), 3,24 (с, 3Н), 1,46 (т, J=7,1 Гц, 3Н)

Схема 37.



К раствору соединения **1** (800 мг, 4,02 ммоль, 1 экв.) и соединения **2** (579,35 мг, 8,03 ммоль, 2 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли NaNH (482,04 мг, 12,05 ммоль, 60% чистоты, 3 экв.) при 0 °С, смесь перемешивали при 20°С в течение 12 ч. Смесь выливали в насыщенный раствор NH₄Cl (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл X3), объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение **3А** (2 г, неочищенное) получали в виде красного масла. **ЖХМС**: m/z =236,1 (М+Н+)

К раствору соединения **3А** (2 г, 8,43 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (20 мл) добавляли Cs₂CO₃ (5,49 г, 16,86 ммоль, 2 экв.) и CH₃I (3,59 г, 25,29 ммоль, 1,57 мл, 3 экв.),

реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 часов в атмосфере N₂. TLC (петролейный эфир: этилацетат=10:1, желаемый продукт R_f=0,4) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь разделяли между EtOAc (150мл) и водой (150мл). Отделенный органический слой промывали насыщенным раствором NaCl, сушили над Na₂SO₄ и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир: этилацетат=от 100:0 до 100/10(желаемый продукт R_f=0,4). Соединение **3** (362 мг, неочищенное) получали в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=8,00-7,95 (м, 1H), 7,73-7,67 (м, 1H), 7,62-7,57 (м, 1H), 3,92-3,89 (м, 3H), 1,58-1,54 (м, 3H), 1,25-1,14 (м, 1H), 1,05-0,99 (м, 2H), 0,79-0,74 (м, 2H).

К раствору соединения **3** (420 мг, 1,67 ммоль, 1 экв.) в H₂O (10 мл) и MeOH (10 мл) добавляли Fe (933,58 мг, 16,72 ммоль, 10 экв.) и NH₄Cl (894,24 мг, 16,72 ммоль, 10 экв.), реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 часов в атмосфере N₂. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир: этилацетат=от 100/0 до 100/10 (желаемый продукт R_f= 0,4). Соединение **4** (256 мг, 1,12 ммоль, 66,84% выход, 96,57% чистоты) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС: m/z =222,0 (M+N+)

К раствору соединения **4** (120 мг, 542,37 мкмоль, 1 экв.) в MeCN (5 мл) и CuBr (155,61 мг, 1,08 ммоль, 33,04 мкл, 2 экв.) добавляли изопентилнитрит (127,07 мг, 1,08 ммоль, 146,06 мкл, 2 экв.) в атмосфере N₂, реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 12 часов в атмосфере N₂. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир: этилацетат=10:1, желаемая масса R_f=0,8). Соединение **5** (85 мг, 288,39 мкмоль, 53,17% выход, 96,74% чистоты) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС: m/z =284,9 (M+N+)

К раствору соединения **5** (85 мг, 298,11 мкмоль, 1 экв.) в диоксане (1 мл) добавляли соединение **6** (50,05 мг, 357,73 мкмоль, 1,2 экв.), K₂CO₃ (82,40 мг, 596,21 мкмоль, 2 экв.) и Pd (dppf) Cl₂. CH₂Cl₂ (24,34 мг, 29,81 мкмоль, 0,1 экв.), реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 часов в атмосфере N₂. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир: этилацетат=10:1, желаемая масса R_f=0,7). Соединение **7** (85 мг, 279,07 мкмоль, 93,61% выход, 98,60% чистоты) получали в виде бесцветного масла. ЖХМС: m/z =301,1 (M+N+)

К раствору соединения **7** (85 мг, 283,03 мкмоль, 1 экв.) в H₂O (1 мл), ТГФ (1 мл) и MeOH (1 мл) добавляли LiOH·H₂O (59,38 мг, 1,42 ммоль, 5 экв.), реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 2 часов в атмосфере N₂. Реакционную смесь подкисляли, добавляя 1 моль/л HCl до pH=5, выпавшее в осадок коричневое твердое вещество собирали и сушили. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без очистки. Соединение **8** (54 мг, 185,26 мкмоль, 65,46% выход,

98,22% чистоты) получали в виде белого твердого вещества. **ЖХМС:** $m/z = 287,0$ (M+H⁺)

К раствору соединения **8** (20 мг, 69,86 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (2 мл) добавляли соединение **9** (13,51 мг, 83,83 мкмоль, 1,2 экв.), EDCI (20,09 мг, 104,79 мкмоль, 1,5 экв.) и DMAP (853,44 мкг, 6,99 мкмоль, 0,1 экв.), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов в атмосфере N₂. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150*25 мм* 10 мкм; мобильная фаза: [вода (ФК)-ACN]; В%: 51%-81%, 9 мин). После очистки препаративной ВЭЖХ, элюент концентрировали для удаления органических растворителей. Оставшийся водный раствор лиофилизировали с получением белого твердого вещества. **125** (22,58 мг, 52,57 мкмоль, 75,26% выход, 100% чистоты) получали в виде белого твердого вещества. **ЖХМС:** $m/z = 430,1$ (M+H⁺) **¹H ЯМР** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta = 12,07-11,90$ (м, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,83-7,78 (м, 1H), 7,41-7,39 (м, 1H), 7,38-7,35 (м, 1H), 7,35-7,33 (м, 1H), 7,26-7,13 (м, 4H), 7,10-7,03 (м, 2H), 5,01 (с, 2H), 3,06-3,04 (м, 3H), 1,59-1,58 (м, 3H), 1,03-0,96 (м, 2H), 0,78-0,72 (м, 2H).

Соединение 138 получали аналогично соединению **125** и получали в виде белого твердого вещества (6,51 мг, 14,58 мкмоль, 15,57% выход, 100% чистоты). **ЖХМС:** $m/z = 447,3$ (M-H⁺) **¹H ЯМР** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta = 12,36$ (м, 1H), 8,36-8,32 (м, 1H), 7,56 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,37-7,33 (м, 2H), 7,13-7,06 (м, 4H), 6,84-6,76 (м, 1H), 5,03 (с, 2H), 4,10 (к, J=6,9 Гц, 2H), 1,43-1,38 (м, 3H), 1,28 (с, 1H).

Соединение 139 получали аналогично соединению **125** и получали в виде белого твердого вещества (4,7 мг, 10,50 мкмоль, 18,39% выход, 100% чистоты). **ЖХМС:** $m/z = 448,2$ (M-H⁺) **¹H ЯМР** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta = 8,31$ (с, 1H), 7,74 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,55 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,50 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,36 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,14 (ушир. д, J=6,5 Гц, 2H), 6,84 (с, 1H), 5,03 (с, 2H), 4,43 (д, J=7,0 Гц, 2H), 3,20 (с, 3H), 1,55 (ушир. с, 1H), 1,39 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Соединение 140 получали аналогично соединению **125** и получали в виде белого твердого вещества (12,21 мг, 30,11 мкмоль, 26,22% выход, 99% чистоты). **ЖХМС:** 0,552 мин, $m/z = 405,1$ (M-H⁺).

Соединение 141 получали аналогично соединению **125** и получали в виде белого твердого вещества (13 мг, 30,77 мкмоль, 41,28% выход, 97,4% чистоты). **ЖХМС:** $m/z = 412,2$ (M-H⁺) **¹H ЯМР** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta = 11,92$ (уш. с., 1H), 8,98 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,85 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,18 (т, J=2,0 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,81 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,36 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,31 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,18-7,11 (м, 3H), 5,00 (с, 2H), 4,16-4,08 (м, 2H), 3,02 (с, 3H), 1,39 (т, J=7,0 Гц, 3H).

Соединение 142 получали аналогично соединению **125** и получали в виде белого твердого вещества (9 мг, 20,62 мкмоль, 22,47% выход, 100% чистоты). **ЖХМС:** $m/z = 437,2$ (M-H⁺) **¹H ЯМР** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta = 12,25$ (уш.д., J=1,0 Гц, 1H), 8,89-8,88 (м, 1H), 8,77 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,26-8,24 (м, 1H), 8,09 (т, J=2,1 Гц, 1H), 7,50-7,45 (м, 1H), 7,29 (дд, J=2,6, 7,4 Гц, 2H), 7,07-7,01 (м, 2H), 4,95 (с, 2H), 4,03 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 2,95 (с, 3H),

1,34-1,27 (м, 4Н).

Соединение 154 получали аналогично соединению **125** и получали в виде белого твердого вещества (2,7 мг, 5,17 мкмоль, 4,34% выход, 96,5% чистоты).

Соединение 183 получали аналогично соединению **125** и получали в виде белого твердого вещества (12,9 мг, 32,41 мкмоль, 19,70% выход, 98,6% чистоты). **ЖХМС**: $m/z=393,1$ (М-Н+) **¹Н ЯМР** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=8,47$ (д, $J=1,6$ Гц, 1Н), 8,13 (с, 1Н), 7,80 (т, $J=8,8$ Гц, 2Н), 7,65 (д, $J=1,5$ Гц, 1Н), 7,29 (с, 1Н), 7,18-7,08 (м, 3Н), 4,97 (с, 2Н), 4,28 (кв., $J=7,0$ Гц, 2Н), 2,98 (с, 3Н), 1,62 (т, $J=6,9$ Гц, 3Н).

Соединение 184 получали аналогично соединению **125** и получали в виде белого твердого вещества (23,9 мг, 60,46 мкмоль, 50,24% выход, 99,28% чистоты). **ЖХМС**: $m/z=393,0$ (М-Н+) **¹Н ЯМР** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=8,76$ (ушир. д, $J=1,0$ Гц, 1Н), 8,47-8,27 (м, 1Н), 8,20-8,07 (м, 1Н), 7,79 (д, $J=8,0$ Гц, 1Н), 7,72-7,63 (м, 1Н), 7,30 (с, 1Н), 7,20-7,04 (м, 3Н), 5,16-4,80 (м, 2Н), 4,37-4,01 (м, 2Н), 3,08-2,90 (м, 3Н), 1,69-1,39 (м, 3Н)

Соединение 185 получали аналогично соединению **125** и получали в виде белого твердого вещества (35 мг, 104,98 мкмоль, 28,52% выход, 100% чистоты). **ЖХМС**: $m/z=344,1$ (М-Н+) **¹Н ЯМР** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=8,14$ (с, 1Н), 7,81-7,76 (м, 1Н), 7,47 (д, $J=7,8$ Гц, 1Н), 7,31-7,28 (м, 1Н), 7,17-7,11 (м, 1Н), 6,98-6,93 (м, 2Н), 4,95 (с, 2Н), 4,13 (кв., $J=7,0$ Гц, 2Н), 3,34 (с, 1Н), 2,94 (с, 3Н), 1,47 (т, $J=7,0$ Гц, 3Н).

Соединение 196 получали аналогично соединению **125** и получали в виде белого твердого вещества (2,6 мг, 5,77 мкмоль, 33,00% выход, 98% чистоты). **ЖХМС**: $m/z=442,2$ (М-Н+) **¹Н ЯМР** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=12,66$ -12,50 (м, 1 Н) 8,53 -8,40 (м, 2 Н) 7,48 (д, $J=1,38$ Гц, 1 Н) 7,43-7,35 (м, 2 Н) 7,28-7,20 (м, 1 Н) 7,28-7,19 (м, 1 Н) 7,14 (дд, $J=7,75$, 1,50 Гц, 1 Н) 7,07 (т.д., $J=8,47$, 1,81 Гц, 1 Н) 5,10-5,00 (м, 2 Н) 3,83 -3,74 (м, 1 Н) 3,13 (с, 3 Н) 0,87-0,78 (м, 4 Н).

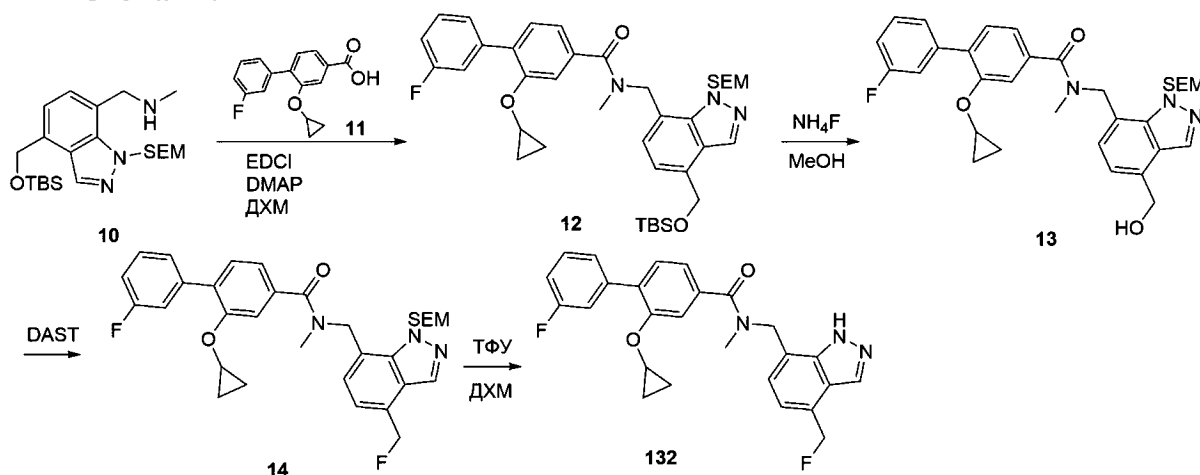
Соединение 197 получали аналогично соединению **125** и получали в виде белого твердого вещества (2,4 мг, 4,93 мкмоль, 19,01% выход, 92% чистоты). **ЖХМС**: $m/z=448,2$ (М-Н+) **¹Н ЯМР** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=8,44$ (д, 2Н, $J=2,0$ Гц), 7,35 (д, 1Н, $J=7,8$ Гц), 7,1-7,1 (м, 4Н), 6,80 (тт, 1Н, $J=2,3$, 8,9 Гц), 5,01 (с, 2Н), 4,08 (кв., 2Н, $J=6,9$ Гц), 3,07 (с, 3Н), 1,39 (т, 3Н, $J=6,9$ Гц).

Соединение 198 получали аналогично соединению **125** и получали в виде белого твердого вещества (15,3 мг, 36,84 мкмоль, 66,64% выход, 99,30% чистоты). **ЖХМС**: $m/z=413,2$ (М-Н+) **¹Н ЯМР** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=12,10$ (уш. с., 1Н), 9,21-9,14 (м, 1Н), 8,98 (д, $J=2,1$ Гц, 1Н), 8,88-8,84 (м, 1Н), 8,36 (с, 1Н), 8,29 (с, 1Н), 8,18 (т, $J=2,1$ Гц, 1Н), 7,37 (д, $J=7,8$ Гц, 1Н), 7,18-7,10 (м, 2Н), 5,02-4,92 (м, 2Н), 4,19-4,08 (м, 2Н), 3,06 (с, 4Н), 1,40 (т, $J=7,0$ Гц, 4Н).

Соединения 163 и 259 получали аналогично соединению **125** и разделяли с использованием колоночной СФХ. Оба соединения получали в виде белого твердого вещества (9 мг, 20,62 мкмоль, 22,47% выход, 100% чистоты). **¹Н ЯМР** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=13,19$ -11,87 (м, 1Н), 8,33-8,23 (м, 1Н), 7,92-7,85 (м, 1Н), 7,81-7,77 (м, 1Н), 7,77-7,69 (м, 1Н), 7,69-7,63 (м, 1Н), 7,60-7,52 (м, 2Н), 7,51-7,34 (м, 2Н), 6,59-5,53 (м,

1H), 4,69-4,22 (м, 2H), 3,00-2,57 (м, 3H), 1,95-1,70 (м, 3H), 1,40-1,28 (м, 3H).

Схема 38.



Раствор соединения **10** (160,04 мг, 367,28 мкмоль, 2 экв.) и соединения **11** (50 мг, 183,64 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли в EDCI (52,81 мг, 275,46 мкмоль, 1,5 экв.) и DMAP (2,24 мг, 18,36 мкмоль, 0,1 экв.). Затем перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Выпаривали раствор на водяной бане при пониженном давлении с помощью роторного испарителя. Остаток очищали препаративной ТСХ (SiO₂, ПЭ: EtOAc=10: 1, Rf =0,1), фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением бесцветного масла. Соединение **12** (53 мг, 76,81 мкмоль, 41,83% выход) получали в виде желтого масла. **ЖХМС:** m/z=572,2 (M+H) +

Раствор соединения **12** (53 мг, 76,81 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (4 мл) добавляли в NH₄F (28,45 мг, 768,11 мкмоль, 10 экв.). Затем смесь перемешивали при 60°C в течение 2,5 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищали препаративной ТСХ (ПЭ:EtOAc=2:1, желаемый продукт Rf=0,3), очищенный раствор концентрировали. 3-(циклопропокси)-4-(3-фторфенил)-N-[[4-(гидроксиметил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил) индазол-7-ил] метил]-N-метилбензамид (30 мг, 52,11 мкмоль, 67,84% выход) получали в виде белого твердого вещества. **ЖХМС:** m/z=458,1 (M+H) +

Смесь соединения **13** (30 мг, 52,11 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли в DAST (12,60 мг, 78,16 мкмоль, 10,33 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 часов в атмосфере N₂. Реакционную смесь охлаждали на ледяной водной бане и гасили добавлением насыщенного раствора NaHCO₃. Органический слой разделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (20 мл×2). Объединенные органические растворы сушили над Na₂SO₄ и упаривали с получением остатка. Неочищенный продукт очищали препаративной ТСХ (SiO₂, петролейный эфир: EtOAc=1:1). Соединение **14** (20 мг, 34,62 мкмоль, 66,44% выход, НД чистота) получали в виде бесцветного твердого вещества. **ЖХМС:** m/z=460,1 (M+H)+ **1H ЯМР** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=9,62-9,56 (м, 1H), 8,75-8,51 (м, 3H), 7,27 (с, 2H), 7,21 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,09 (д, J=6,1 Гц, 1H), 6,62 (ушир. д, J=14,4 Гц, 2H), 5,58 (к, J=7,1 Гц, 4H), 5,46-5,30 (м, 2H), 5,22-5,10 (м, 2H), 5,02-4,91 (м, 3H), 4,56-4,42 (м, 4H), 4,30 (с, 1H), 3,71 (с, 2H), 3,59-3,54 (м, 2H), 2,87 (кд, J=8,1, 11,8 Гц, 2H),

2,40-2,23 (м, 3Н), 1,56-1,44 (м, 2Н)

Смесь соединения **14** (20 мг, 34,62 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли в ТФК (770,00 мг, 6,75 ммоль, 0,5 мл, 195,07 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Выпаривали раствор на водяной бане при пониженном давлении с помощью ротаторного испарителя. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Колонка: Welch Xtimate C18 150*25 мм*5 мкм; мобильная фаза: [вода (NH₃H₂O)-ACN]; В%: 55%-85%, 8 мин. лиофилизировали. Соединение **132** (4,29 мг, 9,59 мкмоль, 27,69% выход, 100% чистоты) получали в виде белого твердого вещества **ЖХМС**: m/z=448,3 (М+Н) + **¹Н ЯМР** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=8,26-8,21 (м, 1Н), 7,47-7,32 (м, 4Н), 7,25-7,16 (м, 3Н), 7,15-7,08 (м, 2Н), 7,06-7,00 (м, 1Н), 5,83-5,66 (м, 2Н), 5,00 (с, 2Н), 3,81-3,72 (м, 1Н), 3,03 (с, 3Н), 0,75 (уш. с., 4Н).

Соединение 155 получали аналогично соединению **132**. **ЖХМС**: m/z=493,4 (М-Н+) **¹Н ЯМР** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=8,30-8,19 (м, 2Н), 7,71-7,64 (м, 1Н), 7,37-7,33 (м, 1Н), 7,30-7,27 (м, 1Н), 7,19-7,00 (м, 4Н), 5,82-5,79 (м, 1Н), 5,69 (с, 1Н), 5,00-4,97 (м, 2Н), 4,11-4,01 (м, 2Н), 3,01 (с, 6Н), 1,40-1,32 (м, 4Н).

Соединение 162 получали аналогично соединению **132** и выделяли в виде желтого твердого вещества. **ЖХМС**: m/z=436,2 (М-Н+) **¹Н ЯМР** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=12,26-11,95 (м, 1Н), 8,17-7,47 (м, 1Н), 7,38-7,30 (м, 4Н), 7,23-7,17 (м, 2Н), 7,11-7,01 (м, 3Н), 5,94-5,70 (м, 2Н), 4,97 (с, 2Н), 4,21-3,95 (м, 2Н), 3,01 (с, 3Н), 1,40-1,34 (м, 3Н).

Соединение 166 получали аналогично соединению **132** и выделяли в виде белого твердого вещества (4,82 мг, 10,75 мкмоль, 44,27% выход, 97,160% чистоты). **ЖХМС**: m/z=436,4 (М-Н+) **¹Н ЯМР** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=8,17 (с, 1Н), 7,80 (д, J=2,3 Гц, 1Н), 7,42-7,28 (м, 5Н), 7,17-6,97 (м, 3Н), 5,63-5,36 (м, 2Н), 4,99 (с, 2Н), 4,07 (к, J=7,1 Гц, 2Н), 3,29-2,92 (м, 3Н), 1,42-1,32 (м, 3Н).

Соединение 175 получали аналогично соединению **132** и выделяли в виде белого твердого вещества (4,8 мг, 9,73 мкмоль, 12,75% выход, 96% чистоты). **ЖХМС**: m/z=474,2 (М+Н+) **¹Н ЯМР** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=8,26-8,18 (м, 1Н), 7,74 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 7,65-7,59 (м, 2Н), 7,54-7,48 (м, 1Н), 7,41-7,35 (м, 1Н), 7,31 (ушир. д, J=6,9 Гц, 1Н), 7,13 (дд, J=2,5, 7,0 Гц, 1Н), 5,91-5,58 (м, 2Н), 5,01 (с, 2Н), 4,48-4,27 (м, 1Н), 3,37-3,16 (м, 3Н), 0,81-0,70 (м, 4Н).

Соединение 176 получали аналогично соединению **132** и выделяли в виде серого твердого вещества (4,8 мг, 10,14 мкмоль, 23,90% выход, 100% чистоты). **ЖХМС**: m/z=474,2 (М+Н+) **¹Н ЯМР** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=8,43-8,38 (м, 1Н), 8,25-8,22 (м, 1Н), 8,17-8,13 (м, 1Н), 8,03-7,97 (м, 1Н), 7,84-7,81 (м, 1Н), 7,40-7,34 (м, 1Н), 7,32-7,28 (м, 1Н), 7,13 (дд, J=2,4, 6,9 Гц, 1Н), 5,81-5,67 (м, 2Н), 5,02-4,98 (м, 2Н), 3,90-3,84 (м, 1Н), 3,06 (с, 3Н), 0,95-0,82 (м, 4Н).

Соединение 177 получали аналогично соединению **132** и выделяли в виде белого твердого вещества (10 мг, 22,39 мкмоль, 41,77% выход, 96,144% чистоты). **ЖХМС**: m/z=430,1 (М+Н+) **¹Н ЯМР** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=12,51-12,20 (м, 1Н), 9,25-9,17 (м, 1Н), 8,42 (ушир. с, 1Н), 8,36 (с, 1Н), 7,93 (с, 1Н), 7,66-7,63 (м, 2Н), 7,49 (с, 1Н), 7,13 (д,

$J=8,0$ Гц, 1Н), 4,99 (с, 2Н), 3,96-3,88 (м, 1Н), 3,07 (с, 3Н), 0,93-0,89 (м, 4Н).

Соединение 206 получали аналогично соединению **132** и выделяли в виде желтого твердого вещества (4,14 мг, 9,21 мкмоль, 3,56% выход, 100% чистоты), $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) $\delta=12,38$ -12,09 (м, 1Н), 8,41 (уш. с., 1Н), 8,33-8,20 (м, 1Н), 7,75 (уш.д., $J=7,4$ Гц, 1Н), 7,79-7,71 (м, 1Н), 7,60 (уш.д., $J=7,6$ Гц, 1Н), 7,42-7,36 (м, 1Н), 7,31-7,29 (м, 1Н), 7,25-7,22 (м, 1Н), 7,26-7,22 (м, 1Н), 7,08 (уш., т. $J=7,8$ Гц, 1Н), 5,77 (с, 1Н), 5,04-4,95 (м, 2Н), 4,39-4,25 (м, 1Н), 3,38-3,23 (м, 3Н), 0,82-0,69 (м, 4Н).

Соединение 211 получали аналогично соединению **132** и выделяли в виде желтого твердого вещества (7,2 мг, 15,35 мкмоль, 45,64% выход, 99% чистоты), $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) $\delta=12,43$ -12,00 (м, 1Н), 8,44 (д, $J=2,4$ Гц, 1Н), 8,28 (с, 1Н), 7,45-7,36 (м, 2Н), 7,36-7,29 (м, 2Н), 7,17-7,05 (м, 2Н), 6,62 (с, 1Н), 5,93-5,76 (м, 2Н), 5,27-5,20 (м, 1Н), 4,99-4,92 (м, 4Н), 4,75-4,69 (м, 2Н), 3,04 (с, 3Н).

Соединение 212 получали аналогично соединению **132** и выделяли в виде желтого твердого вещества (24 мг, 52,58 мкмоль, 49,76% выход, 100% чистоты), $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) $\delta=8,71$ -8,67 (м, 1Н), 8,57 (с, 1Н), 7,84 (с, 1Н), 7,77 (т, $J=8,2$ Гц, 2Н), 7,72-7,65 (м, 2Н), 7,60-7,54 (м, 1Н), 6,26-6,09 (м, 2Н), 5,13-5,03 (м, 2Н), 4,36-4,31 (м, 1Н), 3,40 (с, 3Н), 0,83-0,72 (м, 4Н).

Соединение 219 получали аналогично соединению **132** и выделяли в виде желтого твердого вещества (4 мг, 8,76 мкмоль, 10,26% выход, 99,71% чистоты). ЖХМС: $m/z=456,2$ ($M+H$) $^+$ $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) $\delta=8,56$ (д, $J=2,5$ Гц, 1Н), 8,44 (ушир. д, $J=1,9$ Гц, 1Н), 7,77 (с, 1Н), 7,71-7,68 (м, 1Н), 7,66-7,61 (м, 1Н), 7,54-7,46 (м, 2Н), 7,33 (д, $J=7,8$ Гц, 1Н), 7,14 (дд, $J=1,0$, 7,8 Гц, 1Н), 6,04 (с, 1Н), 5,93 (с, 1Н), 5,01 (с, 2Н), 3,79 (кд, $J=3,0$, 5,9 Гц, 1Н), 3,10 (с, 3Н), 0,87-0,82 (м, 2Н), 0,77-0,72 (м, 2Н).

Соединение 220 получали аналогично соединению **132** и выделяли в виде желтого твердого вещества (9,1 мг, 20,23 мкмоль, 23,42% выход, 99,7% чистоты). ЖХМС: $m/z=449,1$ ($M+H$) $^+$ $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) $\delta=8,45$ (д, $J=6,5$ Гц, 2Н), 7,79-7,75 (м, 1Н), 7,72-7,60 (м, 2Н), 7,55-7,45 (м, 2Н), 7,33 (д, $J=7,8$ Гц, 1Н), 7,16-7,11 (м, 1Н), 5,05-5,00 (м, 2Н), 3,83-3,75 (м, 1Н), 3,10 (с, 3Н), 2,66-2,62 (м, 1Н), 0,90-0,73 (м, 4Н).

Соединение 221 получали аналогично соединению **132** и выделяли в виде белого твердого вещества (20,81 мг, 47,79 мкмоль, 31,07% выход, 100% чистоты). ЖХМС: $m/z=436,1$ ($M+H$) $^+$ $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) $\delta=12,20$ (ушир. с, 1Н), 8,78 (ушир. с, 1Н), 8,17 (ушир. д, $J=1,8$ Гц, 1Н), 7,73 (д, $J=7,5$ Гц, 1Н), 7,46-7,34 (м, 4Н), 7,08 (ушир. т, $J=7,7$ Гц, 1Н), 5,04 (с, 2Н), 4,43 (к, $J=7,1$ Гц, 2Н), 4,20 (с, 3Н), 3,25 (с, 3Н), 1,39 (т, $J=7,1$ Гц, 3Н).

Соединение 222 получали аналогично соединению **132** и выделяли в виде белого твердого вещества (37,10 мг, 82,67 мкмоль, 39,46% выход, 98,6% чистоты). ЖХМС: $m/z=443,0$ ($M+H$) $^+$ $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) $\delta=11,95$ (ушир. с, 1Н), 8,76 (с, 1Н), 8,16 (с, 1Н), 7,92 (с, 1Н), 7,81 (ушир. д, $J=7,9$ Гц, 1Н), 7,73 (д, $J=7,5$ Гц, 1Н), 7,67 (д, $J=7,6$ Гц, 1Н), 7,55 (т, $J=7,8$ Гц, 1Н), 7,46 (д, $J=7,5$ Гц, 1Н), 5,04 (с, 2Н), 4,44 (к, $J=7,0$ Гц, 2Н), 4,18 (с, 3Н), 3,24 (с, 3Н), 1,41-1,35 (м, 3Н).

Соединение 223 получали аналогично соединению **132** и выделяли в виде белого твердого вещества (11,7 мг, 25,49 мкмоль, 18,63% выход, 99% чистоты). ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =11,94 (уш. с., 1H), 8,74 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,77-7,71 (м, 2H), 7,66 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,59-7,52 (м, 2H), 5,06 (с, 2H), 4,37 (тт, J=3,1, 6,1 Гц, 1H), 4,14 (с, 3H), 3,32 (с, 3H), 0,81-0,70 (м, 4H).

Соединение 224 получали аналогично соединению **132** и выделяли в виде белого твердого вещества (3,2 мг, 6,74 мкмоль, 20,39% выход, 100% чистоты). ЖХМС: m/z=475,2 (M+N+) ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =12,26-12,09 (м, 1H), 8,41 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,31-8,24 (м, 1H), 7,78-7,73 (м, 1H), 7,65-7,63 (м, 1H), 7,62-7,58 (м, 1H), 7,53-7,48 (м, 1H), 7,37 (дд, J=1,2, 7,7 Гц, 1H), 5,91-5,75 (м, 2H), 5,01-4,97 (м, 2H), 4,37-4,31 (м, 1H), 3,31-3,26 (м, 3H), 0,83-0,77 (м, 2H), 0,76-0,70 (м, 2H).

Соединение 225 получали аналогично соединению **132** и выделяли в виде белого твердого вещества (3,1 мг, 6,55 мкмоль, 39,53% выход, 100% чистоты). ЖХМС: m/z=474,1 (M+N+) ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =12,31-12,09 (м, 1H), 8,44 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,58 (т, J=1,4 Гц, 1H), 7,48-7,43 (м, 2H), 7,35-7,30 (м, 2H), 7,13 (дд, J=1,4, 7,8 Гц, 1H), 5,92-5,76 (м, 2H), 4,99-4,94 (м, 2H), 3,83-3,76 (м, 1H), 3,08-3,04 (м, 3H), 0,89-0,82 (м, 2H), 0,80-0,72 (м, 2H).

Соединение 226 получали аналогично соединению **132** и выделяли в виде желтого твердого вещества (4,9 мг, 9,81 мкмоль, 19,78% выход, 95% чистоты). ЖХМС: m/z=475,1 (M+N+) ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =8,49-8,41 (м, 2H), 8,30 (с, 1H), 8,21-8,15 (м, 1H), 8,12-7,99 (м, 1H), 7,88-7,82 (м, 1H), 7,44-7,35 (м, 1H), 5,95-5,75 (м, 2H), 4,99 (с, 2H), 3,89 (дт, J=3,0, 5,9 Гц, 1H), 3,17-3,09 (м, 3H), 0,99-0,92 (м, 2H), 0,89-0,81 (м, 2H).

Соединение 227 получали аналогично соединению **132** и выделяли в виде белого твердого вещества (39,8 мг, 99,18 мкмоль, 86,41% выход, 97,8% чистоты). ЖХМС: m/z=393,3 (M+N+) ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =12,91-11,51 (м, 1H), 9,20-9,12 (м, 1H), 8,39-8,25 (м, 2H), 7,73-7,68 (м, 1H), 7,62-7,58 (м, 1H), 7,40-7,37 (м, 1H), 7,13-7,05 (м, 3H), 4,95 (с, 2H), 4,19 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,05 (с, 3H), 1,55 (т, J=6,9 Гц, 3H).

Соединение 228 получали аналогично соединению **132** и выделяли в виде белого твердого вещества (14,3 мг, 34,25 мкмоль, 46,90% выход, 100% чистоты). ЖХМС: m/z=418,2 (M+N+) ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =12,23-12,43 (м, 1H) 9,14-9,21 (м, 1H) 8,33-8,42 (м, 2H) 7,94 (с, 1H) 7,65-7,71 (м, 2H) 7,08-7,12 (м, 2H) 4,93-5,00 (м, 2H) 4,19-4,26 (м, 2H) 3,02-3,07 (м, 3H) 1,56 (т, J=6,94 Гц, 3H).

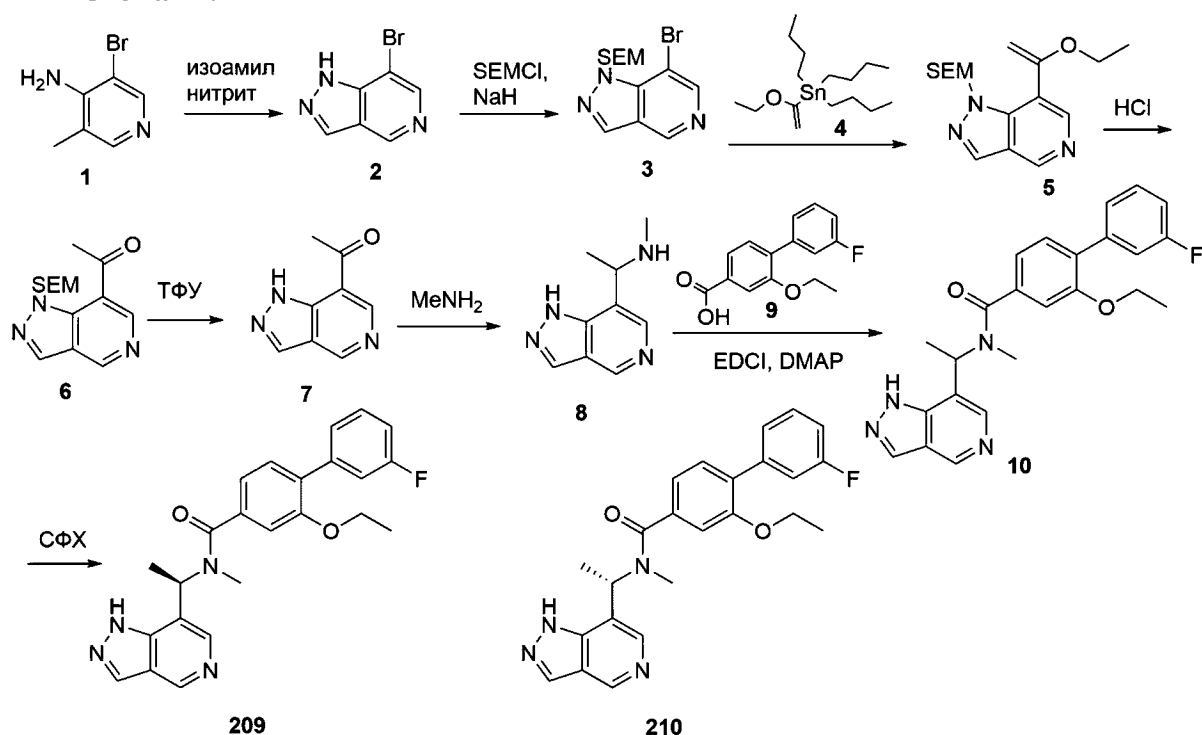
Соединение 229 получали аналогично соединению **132** и выделяли в виде светло-желтого твердого вещества (7,8 мг, 18,93 мкмоль, 20,25% выход, 98,167% чистоты). ЖХМС: m/z=405,2 (M+N+) ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =12,82-12,21 (м, 1H), 9,35-8,96 (м, 1H), 8,52-8,27 (м, 2H), 7,76-7,63 (м, 1H), 7,54 (ушир. д, J=3,6 Гц, 1H), 7,50-7,44 (м, 1H), 7,41-7,34 (м, 1H), 7,16-7,04 (м, 2H), 5,06-4,85 (м, 2H), 3,90 (ушир. д, J=3,4 Гц, 1H), 3,12-2,98 (м, 3H), 0,97-0,83 (м, 4H).

Соединение 230 получали аналогично соединению **132** и выделяли в виде белого твердого вещества (6,4 мг, 15,78 мкмоль, 60,40% выход, 100% чистоты). ЖХМС: m/z

=406,1 (M+H)⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=12,45-12,32 (м, 1H), 9,22-9,11 (м, 1H), 8,42-8,27 (м, 2H), 8,03 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,65-7,56 (м, 2H), 7,41 (дд, J=0,9, 5,1 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=3,9, 5,0 Гц, 1H), 4,99 (с, 2H), 4,45-4,38 (м, 1H), 3,77-3,70 (м, 1H), 3,38-3,28 (м, 3H), 2,02 (с, 1H), 1,28-1,23 (м, 1H), 0,91-0,86 (м, 2H), 0,86-0,80 (м, 2H).

Соединение 231 получали аналогично соединению **132** и выделяли в виде белого твердого вещества (35 мг, 77,13 мкмоль, 43,25% выход, 94,866% чистоты). ЖХМС: m/z =443,2 (M+H)⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=9,20 (ушир. с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,02 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,97 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,63 (д, J=7,9 Гц, 1H), 5,00 (с, 2H), 4,48-4,39 (м, 1H), 3,31 (с, 3H), 0,90-0,83 (м, 4H).

Схема 39.



К раствору соединения **1** (29,2 г, 156,12 ммоль, 1 экв.) в CHCl₃ (300 мл) по каплям добавляли Ac₂O (79,69 г, 780,59 ммоль, 73,11 мл, 5 экв.) при 0 °С, реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 часов в атмосфере N₂. Затем по каплям добавляли AcOK (4,60 г, 46,84 ммоль, 0,3 экв.) и изопентилнитрит (45,72 г, 390,30 ммоль, 52,55 мл, 2,5 экв.) при 0 °С в атмосфере N₂, реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 12 часов. Смесь концентрировали с получением неочищенного продукта. Образовывалось много твердого вещества и смесь фильтровали, и остаток на фильтре собирали, остаток на фильтре промывали МТВЕ (500 мл) и сушили с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение **2** (25 г, неочищенное) получали в виде твердого вещества коричневого цвета.

К раствору соединения **2** (15 г, 75,75 ммоль, 1 экв.) в 2-МТГФ (150 мл) добавляли NaH (4,54 г, 113,62 ммоль, 60% чистоты, 1,5 экв.) при 0 °С, смесь перемешивали при 0 °С в течение 0,5 ч, затем по каплям добавляли SEM-Cl (18,94 г, 113,62 ммоль, 20,11 мл, 1,5 экв.) при 0 °С, смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 ч. Смесь выливали в

насыщенный раствор NH_4Cl (500 мл) и экстрагировали EtOAc (500 мл X3), объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (500 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=от 10/1 до 1/1, желаемый продукт $R_f = 0,7$). Соединение **3** (3,5 г, 10,66 ммоль, 14,07% выход) получали в виде коричневого масла.

К раствору соединения **3** (3,4 г, 10,36 ммоль, 1 экв.) в диоксане (20 мл) и H_2O (2 мл) добавляли Соединение **4** (4,49 г, 12,43 ммоль, 4,19 мл, 1,2 экв.), K_2CO_3 (4,29 г, 31,07 ммоль, 3 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (1,09 г, 1,55 ммоль, 0,15 экв.), смесь перемешивали при 100°C в течение 12 часов в атмосфере N_2 . Смесь разбавляли насыщенным раствором фторида калия (100 мл) и перемешивали при 20°C в течение 2 ч, затем экстрагировали EtOAc (100 мл X3), объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл X 3), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=от 10/1 до 1/1, желаемый продукт $R_f = 0,4$). Соединение **5** (2,6 г, 8,14 ммоль, 78,58% выход) получали в виде желтого масла.

К раствору соединения **5** (2,6 г, 8,14 ммоль, 1 экв.) в MeOH (30 мл) добавляли HCl (1 М, 30 мл, 3,69 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Смесь выливали в воду (500 мл) и экстрагировали EtOAc (500 мл X3), объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (500 мл X 3), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта. Без очистки. Соединение **6** (2,12 г, 7,27 ммоль, 89,39% выход) получали в виде желтого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

К раствору соединения **6** (700 мг, 2,40 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (7 мл) добавляли ТФК (10,78 г, 94,54 ммоль, 7 мл, 39,36 экв.), реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью дихлорметан: метанол=от 1:0 до 10:1 (желаемое соединение $R_f = 0,5$). Соединение **7** (370 мг, неочищенное) получали в виде желтого твердого вещества.

К раствору соединения **7** (274 мг, 1,70 ммоль, 1 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли MeNH_2 в ТГФ (2 М, 2,55 мл, 3 экв.) и AcOH (10,21 мг, 170,02 мкмоль, 9,72 мкл, 0,1 экв.), реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 часов. Затем NaBH_4 (192,96 мг, 5,10 ммоль, 3 экв.) медленно добавляли к реакционной смеси при 0°C , реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (20 мл), полученную смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Welch Xtimate C18 150*25 мм*5 мкм; мобильная фаза: [вода ($\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$)- ACN]; В%: 1%-25%, 8 мин). После очистки препаративной ВЭЖХ, элюент концентрировали для удаления

органических растворителей. Оставшийся водный раствор лиофилизировали с получением белого твердого вещества. Соединение **8** (128 мг, 646,47 мкмоль, 38,02% выход, 89% чистоты) получали в виде белого твердого вещества.

К раствору соединения **8** (126,39 мг, 645,51 мкмоль, 90% чистоты, 1,2 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли Соединение **9** (140 мг, 537,92 мкмоль, 1 экв.), EDCI (154,68 мг, 806,89 мкмоль, 1,5 экв.) и DMAP (6,57 мг, 53,79 мкмоль, 0,1 экв.), реакцию смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150*25 мм* 10 мкм; мобильная фаза: [вода (ФК)-ACN]; В%: 19%-49%, 9 мин). После очистки препаративной ВЭЖХ, элюент концентрировали для удаления органических растворителей. Оставшийся водный раствор лиофилизировали с получением белого твердого вещества. Соединение **10** (150 мг, 354,87 мкмоль, 65,97% выход, 99% чистоты) получали в виде белого твердого вещества.

Соединение **10** (80 мг, 191,18 мкмоль, 1 экв.) очищали с помощью СФХ с получением **209** (21,0 мг, 50,18 мкмоль, 26,25% выход, 100% чистоты) и **210** (23,8 мг, 54,60 мкмоль, 28,56% выход, 96% чистоты). Продукт очищали с помощью СФХ (колонка: DAICEL CHIRALCEL OJ (250 мм*30 мм, 10 мкм); мобильная фаза: [0,1%NH₃H₂O МЕОН]; В%: 15%-15%, 7,7; 162 мин). После СФХ, элюент концентрировали для удаления органических растворителей. Оставшийся водный раствор лиофилизировали с получением белого твердого вещества. **209** (21,0 мг, 50,18 мкмоль, 26,25% выход и 100% чистоты) получали в виде белого твердого вещества. **210** (23,8 мг, 54,60 мкмоль, 28,56% выход и 96% чистоты) получали в виде белого твердого вещества. **¹H ЯМР 209:** ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=12,11 (уш. с., 1H), 9,26-8,88 (м, 1H), 8,53-8,26 (м, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,33-7,21 (м, 4H), 7,01-6,93 (м, 3H), 6,45-6,36 (м, 1H), 4,00 (уш. дд., J=7,0, 16,9 Гц, 2H), 2,75 (с, 3H), 1,82 (д, J=7,3 Гц, 3H), 1,30 (т, J=7,0 Гц, 3H). **¹H ЯМР 210:** ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=12,20 (уш.д., J=1,4 Гц, 1H), 9,42-8,89 (м, 1H), 8,67-8,35 (м, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,42-7,29 (м, 4H), 7,12-7,04 (м, 3H), 6,51 (уш.д., J=7,5 Гц, 1H), 4,17-4,01 (м, 2H), 2,84 (с, 3H), 1,91 (д, J=7,1 Гц, 3H), 1,39 (т, J=6,9 Гц, 3H).

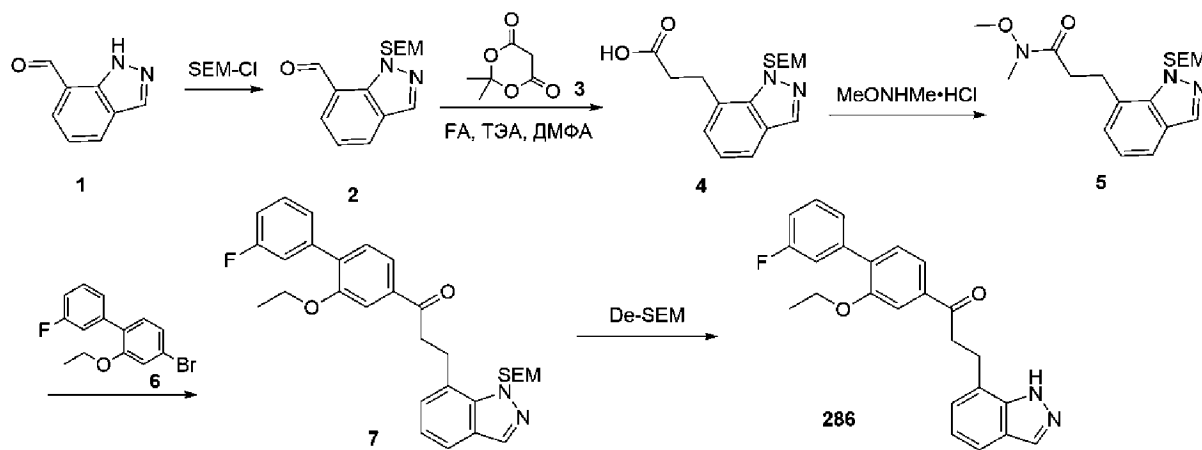
Соединение 186 получали аналогично соединению **209** и **210**, и выделяли в виде белого твердого вещества (19,2 мг, 55,27 мкмоль, 37,62% выход, 100% чистоты). ЖХМС: m/z =348,2 (M+N+) **¹H ЯМР** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=8,11 (с, 1H), 7,79-7,72 (м, 1H), 7,39-7,34 (м, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,15-7,09 (м, 1H), 6,97-6,89 (м, 2H), 4,96-4,90 (м, 2H), 4,10 (к, J=7,0 Гц, 2H), 2,93 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 1,46 (т, J=6,9 Гц, 3H).

Соединение 389 получали аналогично соединению **209** и **210**, и выделяли в виде белого твердого вещества (4,04 мг, 9,44 мкмоль, 5,88% выход, 99% чистоты). ЖХМС: m/z =424,1 (M+N+) **¹H ЯМР** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=8,14 (ушир. с, 1H), 7,78 (ушир. д, J=8,0 Гц, 1H), 7,50-7,40 (м, 4H), 7,35-7,29 (м, 2H), 7,14 (ушир. т, J=7,5 Гц, 1H), 7,09-7,04 (м, 2H), 4,97 (с, 2H), 4,04 (к, J=6,8 Гц, 2H), 3,01 (с, 3H), 2,08 (с, 3H), 1,35 (ушир. т, J=6,9 Гц, 3H)

Соединения 258 и 390 получали аналогично соединению **209** и **210**. **258** (18,5 мг,

45,74 мкмоль, 46,25% выход и 100% чистоты) получали в виде белого твердого вещества. **390** (17,6 мг, 43,52 мкмоль, 44,00% выход и 100% чистоты) получали в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР **258**: (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=12,88-12,58 (м, 1H), 9,00-8,88 (м, 1H), 8,52-8,36 (м, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,01-7,73 (м, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,46 (уш.д., J=7,4 Гц, 1H), 7,35-7,24 (м, 3H), 7,22 (уш.д., J=0,6 Гц, 1H), 7,02-6,88 (м, 1H), 5,89 (уш. с., 1H), 4,16-4,00 (м, 2H), 1,99-1,93 (м, 3H), 1,32-1,26 (м, 3H). ¹H ЯМР **390**: (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=12,85-12,42 (м, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,42 (уш. с., 1H), 8,24 (с, 1H), 7,76-7,56 (м, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,28 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,22 (уш.д., J=6,6 Гц, 2H), 7,01-6,90 (м, 1H), 5,93-5,84 (м, 1H), 4,09 (уш.дд., J=4,0, 7,0 Гц, 2H), 1,95 (уш.д., J=7,1 Гц, 3H), 1,30 (т, J=6,9 Гц, 3H).

Схема 40



К раствору соединения **1** (950 мг, 6,50 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (30 мл) добавляли NaN (389,98 мг, 9,75 ммоль, 60% чистоты, 1,5 экв.) при 0 °С, смесь перемешивали при 0°С в течение 0,5 ч, затем по каплям добавляли SEM-Cl (1,30 г, 7,80 ммоль, 1,38 мл, 1,2 экв.), смесь перемешивали при 0°С в течение 3 ч. ТСХ (петролейный эфир : этилацетат=5:1) показала завершение реакции. Смесь выливали в насыщенный раствор NH₄Cl (100 мл) и экстрагировали EtOAc (80 мл X2), объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир : этилацетат= 10:1) с получением соединения **2** (1,37 г, 4,96 ммоль, 76,25% выход, НД чистота) в виде бесцветного масла.

НСООН (157,10 мг, 3,27 ммоль, 3 экв.) и Et₃N (132,36 мг, 1,31 ммоль, 182,06 мкл, 1,2 экв.) объединяли в колбе и перемешивали при 20°С в течение 15 минут. Затем добавляли ДМФА (1 мл). К полученной смеси добавляли соединение **2** (300 мг, 1,09 ммоль, 1 экв.) и соединение **3** (157,10 мг, 1,09 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 100°С в течение 16 ч. Смесь выливали в H₂O (100 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (60 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл x 2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на колонке

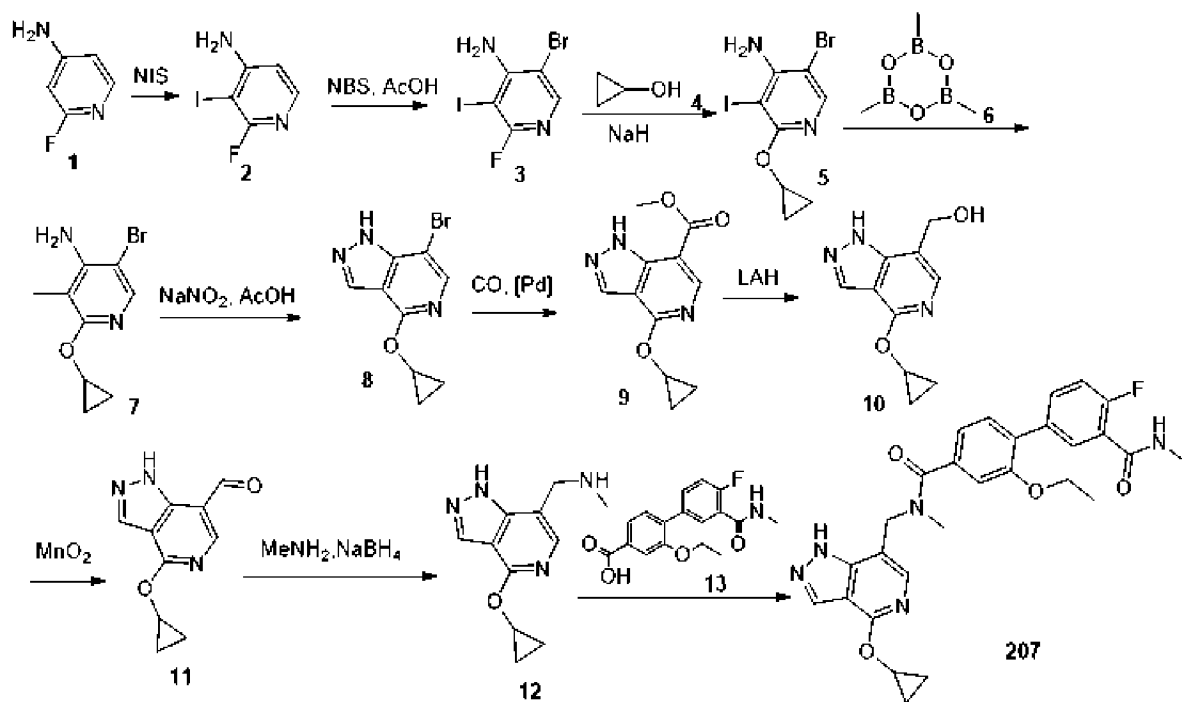
с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат=3:1) с получением (177 мг, 552,33 мкмоль, 50,67% выход, НД чистота) в виде бесцветного масла. **ЖХМС:** $m/z=321,2$ ($M+H$)⁺ **¹H ЯМР** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=8,13$ (с, 1H), 7,58 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,16-7,12 (м, 1H), 7,06 (дд, J=6,7, 8,3 Гц, 1H), 5,80 (с, 2H), 3,67 (дд, J=7,7, 8,9 Гц, 2H), 3,37 (т, J=7,8 Гц, 2H), 2,95-2,87 (м, 2H), 1,02-0,90 (м, 2H), -0,01 (с, 9H).

Раствор соединения **4** (157 мг, 489,92 мкмоль, 1 экв.), N-метоксиметанамина гидрохлорида (57,35 мг, 587,91 мкмоль, 1,2 экв.) и Et₃N (74,36 мг, 734,89 мкмоль, 102,29 мкл, 1,5 экв.) в ДХМ (3 мл) добавляли EDCI (140,88 мг, 734,89 мкмоль, 1,5 экв.), DMAP (5,99 мг, 48,99 мкмоль, 0,1 экв.) при 20 °С. Полученную смесь оставляли перемешиваться при 20°С в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат=2/1) с получением соединения **5** (150 мг, 412,63 мкмоль, 84,22% выход) в виде бесцветного масла. **ЖХМС:** $m/z=364,1$ ($M+H$)⁺ **¹H ЯМР** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=8,09$ (с, 1H), 7,55 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,13 (д, J=6,4 Гц, 1H), 7,03 (дд, J=6,8, 8,4 Гц, 1H), 5,73 (с, 2H), 3,67-3,62 (м, 2H), 3,60 (с, 3H), 3,36 (т, J=7,9 Гц, 2H), 3,19 (с, 3H), 3,11-2,90 (м, 2H), 0,99-0,90 (м, 2H), -0,02 (с, 9H)

К раствору соединения **6** (253,31 мг, 858,26 мкмоль, 2 экв.) в 2-МеТГФ (3 мл) добавляли n-BuLi (2,5 М, 514,96 мкл, 3 экв.) при -65°С в атмосфере N₂, смесь перемешивали при -65°С в течение 1,5 часов. К смеси добавляли соединение **5** (156 мг, 429,13 мкмоль, 1 экв.) в 2-МеТГФ (0,5 мл), смесь перемешивали при -65°С в течение дополнительных 3 часов в атмосфере N₂. Смесь выливали в ледяной раствор NH₄Cl (нас. 50 мл) и перемешивали в течение 1 мин. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (40 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (60 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150*25 мм* 10 мкм; мобильная фаза: [вода (ФК)-ACN]; В%: 70%-100%, 8 мин), лиофилизировали, с получением соединения **7** (20 мг, 38,29 мкмоль, 8,92% выход, 99,3% чистоты) в виде белого твердого вещества. **ЖХМС:** $m/z=519,2$ ($M+H$)⁺

К смеси соединения **7** (20 мг, 38,29 мкмоль, 99,3% чистоты, 1 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФК (770,00 мг, 6,75 ммоль, 0,5 мл, 176,37 экв.) при 20 °С. Смесь перемешивали при 20°С в течение 2 часов. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли MeCN (1 мл) и подщелачивали Et₃N до pH около 8. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters xbridge 150*25 мм 10 мкм; мобильная фаза: [вода (NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 50%-80%, 11 мин), лиофилизировали с получением **286** (12,2 мг, 30,47 мкмоль, 79,57% выход, 97% чистоты) в виде не совсем белого твердого вещества. **ЖХМС:** $m/z=389,1$ ($M+H$)⁺ **¹H ЯМР** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=8,09$ -7,94 (м, 1H), 7,56 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,52-7,45 (м, 2H), 7,32-7,28 (м, 1H), 7,27-7,11 (м, 4H), 7,10-6,92 (м, 2H), 4,02 (к, J=6,9 Гц, 2H), 3,44-3,38 (м, 2H), 3,38-3,31 (м, 2H), 1,30 (т, J=6,9 Гц, 3H).

Схема 41



К раствору соединения **1** (5 г, 44,60 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (50 мл) добавляли NIS (10,03 г, 44,60 ммоль, 1 экв.) при 0 °С, реакционную смесь перемешивали при 70°С в течение 12 часов. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (150 мл X3), объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (150 мл X3), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир: этилацетат= от 1/0 до 0/1 (желаемое соединение R_f=0,9). Соединение **2** (9 г, 36,64 ммоль, 82,16% выход, 96,9% чистоты) получали в виде твердого вещества коричневого цвета, **ЖХМС**: R_t=0,328 мин, m/z=238,9 (M+H⁺)

К раствору соединения **2** (9 г, 37,81 ммоль, 1 экв.) в AcOH (90 мл) добавляли NBS (6,73 г, 37,81 ммоль, 1 экв.), реакционную смесь перемешивали при 20°С в течение 12 часов. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (100 мл X3), объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир: этилацетат= от 1/0 до 2/1 (желаемое соединение R_f=0,7). Соединение **3** (7,8 г, 23,14 ммоль, 61,18% выход, 94% чистоты) получали в виде белого твердого вещества. **ЖХМС**: R_t=0,443 мин, m/z=318,7 (M+H⁺)

К раствору соединения **4** (3,13 г, 53,96 ммоль, 1,5 экв.) в 2-МеТГФ (120 мл) добавляли NaH (4,32 г, 107,92 ммоль, 60% чистоты, 3 экв.) при 0 °С, смесь перемешивали при 0°С в течение 0,5 часа. Затем добавляли соединение **3** (11,4 г, 35,97 ммоль, 1 экв.) при 0°С, реакционную смесь перемешивали при 20°С в течение 12 часов. Смесь выливали в насыщенный раствор NH₄Cl (500 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл X3), объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (500 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта.

Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир: этилацетат=от 1:0 до 1:1 (желаемое соединение $R_f=0,9$). Соединение **4** (1,3 г, 2,31 ммоль, 6,41% выход, 63% чистоты) получали в виде коричневого масла **ЖХМС**: $R_t=0,520$ мин, $m/z=354,8$ ($M+H^+$)

К раствору соединения **5** (2 г, 2,82 ммоль, 50% чистоты, 1 экв.) в диоксане (20 мл) добавляли CS_2CO_3 (1,84 г, 5,63 ммоль, 2 экв.), соединение **6** (848,76 мг, 3,38 ммоль, 945,16 мкл, 50% чистоты, 1,2 экв.) и $Pddppf$ $Cl_2CH_2Cl_2$ (230,06 мг, 281,71 мкмоль, 0,1 экв.), реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 часов в атмосфере N_2 . Реакционную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир: этилацетат=от 1:0 до 5:1 (желаемое соединение $R_f=0,6$). Соединение **7** (522 мг, 1,95 ммоль, 69,22% выход, 91% чистоты) получали в виде коричневого масла **ЖХМС**: $R_t=0,298$ мин, $m/z=244,9$ ($M+H^+$)

К раствору соединения **7** (500 мг, 1,85 ммоль, 90% чистоты, 1 экв.) в $AcOH$ (10 мл) и H_2O (1 мл) добавляли $NaNO_2$ (255,43 мг, 3,70 ммоль, 2 экв.), реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 часов. Реакционную смесь экстрагировали $EtOAc$ (100 мл $\times 3$), объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир: этилацетат=от 1:0 до 5:1 (желаемое соединение $R_f=0,3$). Соединение **8** (158 мг, 572,10 мкмоль, 30,91% выход, 92% чистоты) получали в виде желтого твердого вещества. **ЖХМС**: $R_t=0,410$ мин, $m/z=253,9$ ($M+H^+$)

К раствору соединения **8** (150 мг, 590,36 мкмоль, 1 экв.) в $MeOH$ (20 мл) добавляли $DPPF$ (65,46 мг, 118,07 мкмоль, 0,2 экв.), $Pd(OAc)_2$ (26,51 мг, 118,07 мкмоль, 0,2 экв.) и ТЭА (298,69 мг, 2,95 ммоль, 410,85 мкл, 5 экв.), реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 часов в атмосфере CO (590,36 мкмоль, 1 экв.) (50 фунтов на квадратный дюйм). ТСХ (петролейный эфир: этилацетат=1:1) показала завершение реакции. После завершения реакции, смесь фильтровали в атмосфере N_2 и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир: этилацетат=1:1, желаемое соединение $R_f=0,5$). Соединение **9** (113 мг, 477,68 мкмоль, 80,91% выход, 98,59% чистоты) получали в виде белого твердого вещества. **ЖХМС**: $R_t=0,403$ мин, $m/z=234,0$ ($M+H^+$)

К раствору соединения **9** (110 мг, 471,65 мкмоль, 1 экв.) в 2- $MeTHF$ (5 мл) добавляли ЛАН (26,85 мг, 707,48 мкмоль, 1,5 экв.) при 0 °C, реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. ТХС (петролейный эфир: этилацетат=1:1) показала, что исходное вещество полностью израсходовано. Реакционную смесь гасили раствором $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$ (1 г), затем смесь фильтровали, фильтрат концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток использовали на следующей стадии без очистки. Соединение **10** (110 мг, неочищенное) получали в виде желтого твердого вещества.

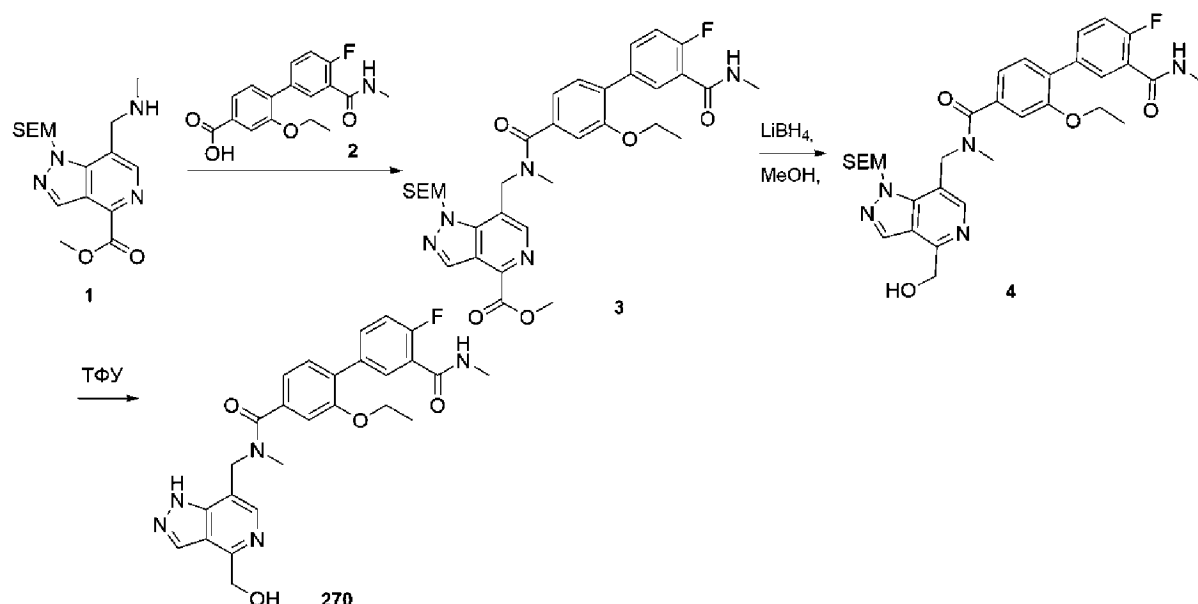
К раствору соединения **10** (90 мг, 438,57 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли MnO_2 (762,56 мг, 8,77 ммоль, 20 экв.), реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир: этилацетат=1:1, желаемое соединение $R_f=0,6$). Соединение **11** (54 мг, неочищенное) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $m/z=204,0$ ($M+H^+$)

К раствору соединения **11** (54 мг, 265,75 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (2 мл) добавляли MeNH_2 в ТГФ (2 М, 797,26 мкл, 6 экв.) и AcOH (1,60 мг, 26,58 мкмоль, 1,52 мкл, 0,1 экв.), реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Затем медленно добавляли NaBH_4 (30,16 мг, 797,26 мкмоль, 3 экв.) при 0 °C, реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (10мл), полученную смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без очистки. Соединение **12** (65 мг, неочищенное) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $R_t=0,532$ мин, $m/z=219,2$ ($M+H^+$)

К раствору соединения **12** (65,00 мг, 297,82 мкмоль, 1,5 экв.) в ДХМ (4 мл) добавляли соединение **13** (63 мг, 198,54 мкмоль, 1 экв.), EDCI (38,06 мг, 198,54 мкмоль, 1 экв.) и DMAP (2,43 мг, 19,85 мкмоль, 0,1 экв.), реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов. ЖХМС (EC2950-181-P1A) показала завершение реакции и была обнаружена желаемая масса. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150*25 мм* 10 мкм; мобильная фаза: [вода (ФК)-ACN]; В%: 34%-64%, 9 мин). После очистки препаративной ВЭЖХ, элюент концентрировали для удаления органических растворителей. Оставшийся водный раствор лиофилизировали с получением белого твердого вещества. **207** (10,97 мг, 21,20 мкмоль, 10,68% выход и 100% чистоты) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $R_t=0,492$ мин, $m/z=518,2$ ($M+H^+$) ¹H ЯМР: ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=12,04$ (ушир. с, 1H), 8,22-8,16 (м, 1H), 8,09-8,05 (м, 1H), 7,84-7,79 (м, 1H), 7,63-7,57 (м, 1H), 7,31-7,26 (м, 1H), 7,11-7,04 (м, 1H), 7,02-6,99 (м, 1H), 6,99-6,97 (м, 1H), 6,76-6,63 (м, 1H), 4,79-4,74 (м, 2H), 4,48-4,39 (м, 1H), 4,02-3,95 (м, 2H), 3,00-2,97 (м, 3H), 2,97-2,93 (м, 3H), 1,31-1,26 (м, 3H), 0,86-0,81 (м, 4H).

Соединение 171 получали аналогично соединению **207** и выделяли в виде белого твердого вещества (13,42 мг, 31,38 мкмоль, 12,48% выход, 99,7% чистоты). ЖХМС: $m/z=427,2$ ($M+H^+$) ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=12,57-11,40$ (м, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,94 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,78-7,73 (м, 1H), 7,71-7,65 (м, 1H), 7,65-7,58 (м, 1H), 7,54-7,45 (м, 1H), 7,39-7,33 (м, 1H), 7,33-7,28 (м, 1H), 7,22-7,16 (м, 1H), 6,92-6,82 (м, 1H), 6,77-6,68 (м, 1H), 4,95-4,87 (м, 2H), 3,89-3,82 (м, 1H), 0,94-0,85 (м, 2H), 0,78-0,70 (м, 2H)

Схема 42

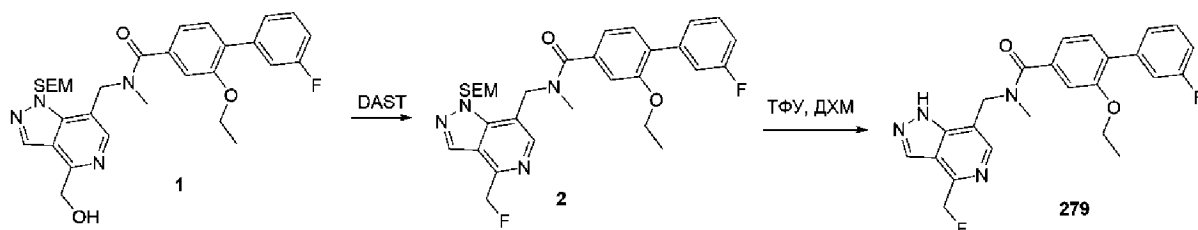


К раствору соединения **1** (100 мг, 285,32 мкмоль, 1 экв.) и соединения **2** (90,53 мг, 285,32 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (2 мл) добавляли EDCI (82,04 мг, 427,98 мкмоль, 1,5 экв.) и DMAP (3,49 мг, 28,53 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов. Реакционную смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл x3), объединенную органическую фазу сушили и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир/этилацетат=1:2, RF=0,2), очищенный раствор концентрировали в вакууме с получением остатка. **Соединение 3** (100 мг, 153,90 мкмоль, 53,94% выход) получали в виде бесцветного масла. **ЖХМС:** $m/z = 650,5$ ($M+H$)⁺

К раствору соединения **3** (100 мг, 153,90 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (2 мл) добавляли LiBH₄ (2 М, 115,42 мкл, 1,5 экв.) в атмосфере 0 °С. Смесь перемешивали при 0~20°C в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl (10 мл), полученную смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. **Соединение 4** (70 мг, 112,58 мкмоль, 73,15% выход) получали в виде желтого масла. **ЖХМС:** $m/z = 622,2$ ($M+H$)⁺

К раствору соединения **6** (70 мг, 112,58 мкмоль, 1 экв.) в ТФК (1 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Реакционную смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл x3), объединенную органическую фазу сушили и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150*25 мм* 10 мкм; мобильная фаза: [вода (ФК)-ACN]; В%: 13%-43%, 15 мин), очищенный раствор лиофилизировали с получением твердого вещества белого цвета. **Соединение 270** (6,5 мг, 12,70 мкмоль, 11,28% выход, 96% чистоты) получали в виде белого твердого вещества. **ЖХМС:** $m/z = 492,3$ ($M+H$)⁺ **1H ЯМР** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ч./млн 12,56-12,97 (м, 1 H) 8,44-8,52 (м, 1 H) 8,33-8,41 (м, 1 H) 8,25-8,31 (м, 1 H) 7,64-7,71 (м, 1 H) 7,36-7,41 (м, 1 H) 7,16 (дд, J=11,51, 8,63 Гц, 1 H) 7,04-7,11 (м, 2 H) 6,73-6,83 (м, 1 H) 5,23-5,35 (м, 2 H) 4,94-5,06 (м, 2 H) 4,07 (к, J=6,84 Гц, 2 H) 3,05-3,10 (м, 6 H) 1,37 (ушир. т, J=6,88 Гц, 3 H).

Схема 43



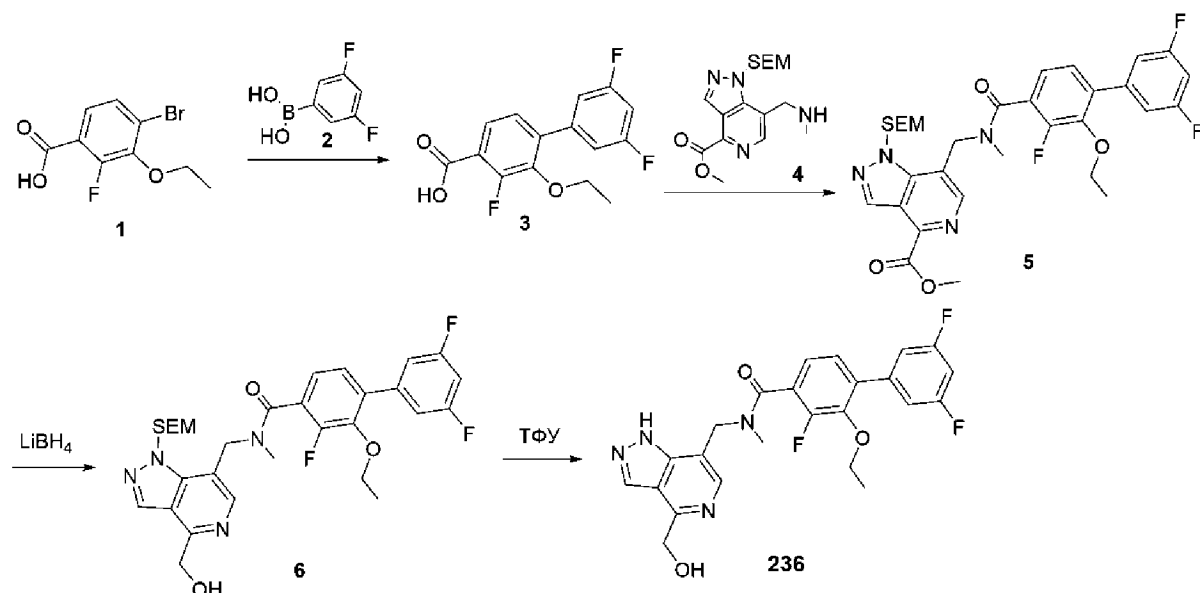
К раствору соединения **1** (100 мг, 177,08 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (2 мл) медленно добавляли DAST (57,09 мг, 354,16 мкмоль, 46,79 мкл, 2 экв.), затем смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор NaHCO_3 (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл x3), объединенную органическую фазу сушили и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир/этилацетат=0:1) с получением соединения **2** (30 мг, 52,94 мкмоль, 29,89% выход) в виде желтого масла. ЖХМС: $m/z=567,2$ ($M+H$)⁺

Смесь соединения **2** (30 мг, 52,94 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (0,5 мл) и ТФК (1 мл) перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 100*30 мм*5 мкм; мобильная фаза: [вода (ФК)-ACN]; В%: 32%-62%, 8 мин), очищенный раствор концентрировали в вакууме с получением соединения **279** (5,1 мг, 11,64 мкмоль, 21,99% выход, 99,6% чистоты) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $m/z=437,1$ ($M+H$)⁺ 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=12,40-12,17$ (м, 1H), 8,43 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,36 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,33-7,28 (м, 2H), 7,10-7,03 (м, 3H), 5,94-5,75 (м, 2H), 4,96 (с, 2H), 4,07 (к, $J=6,9$ Гц, 2H), 3,05 (с, 3H), 1,38 (т, $J=6,9$ Гц, 3H).

Соединение **248** получали аналогично соединению **279** и получали в виде красного твердого вещества (35,2 мг, 80,47 мкмоль, 53,74% выход, 100% чистоты). ЖХМС: $m/z=438,3$ ($M+H$) + 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=12,90-11,57$ (м, 1H), 8,44 (уш. с., 1H), 8,35-8,17 (м, 1H), 7,75 (уш.д., $J=7,5$ Гц, 1H), 7,54-7,46 (м, 1H), 7,42-7,33 (м, 3H), 7,09 (уш., т. $J=8,4$ Гц, 1H), 5,96-5,76 (м, 2H), 5,05-4,88 (м, 2H), 4,42 (кв., $J=7,0$ Гц, 2H), 3,29-3,16 (м, 3H), 1,39 (уш., т. $J=7,0$ Гц, 3H).

Соединение **257** получали аналогично соединению **279** и получали в виде красного твердого вещества (16,6 мг, 37,35 мкмоль, 53,66% выход, 100% чистоты). ЖХМС: $m/z=445,1$ ($M+H$) + 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=8,60$ (уш. с., 1H), 8,38 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,81 (уш.д., $J=8,0$ Гц, 1H), 7,76 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,69 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,60-7,51 (м, 2H), 6,27-6,00 (м, 2H), 5,02 (с, 2H), 4,43 (кв., $J=7,0$ Гц, 2H), 3,27 (с, 3H), 1,39 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

Схема 44



В 40 мл бутылке смешивали **Соединение 1** (1,1 г, 4,18 ммоль, 1 экв.), **Соединение 2** (990,47 мг, 6,27 ммоль, 1,5 экв.), Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂ (341,48 мг, 418,16 мкмоль, 0,1 экв.), K₂CO₃ (1,16 г, 8,36 ммоль, 2 экв.) в диоксане (12 мл) и затем смесь перемешивали при 100°C в течение 12 часов в атмосфере N₂. После завершения и охлаждения реакции, реакционную смесь фильтровали этилацетатом (50 мл) в 100 мл отдельной колбе, объединенную органическую фазу сушили и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: 150 мм*H400 мм Welch Ultimate XB_C18 20-40 мкм, 120 Å; мобильная фаза: [вода (H₂O)-ACN]; B%: 40% 10 мин), очищенный раствор концентрировали в вакууме с получением остатка. **Соединение 3** (1 г, 3,38 ммоль, 80,73% выход) получали в виде желтого твердого вещества. **ЖХМС**: m/z =295,0 (M-H)⁺

К 40 мл бутылке с раствором **Соединения 4** (200 мг, 570,63 мкмоль, 1 экв.), **Соединения 3** (169,05 мг, 570,63 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (6 мл) добавляли EDCI (164,09 мг, 855,95 мкмоль, 1,5 экв.) и DMAP (6,97 мг, 57,06 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов. Реакционную смесь выливали в воду (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (15 мл x3), объединенную органическую фазу сушили и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат= от 100/1 до 1/3). Очищенный раствор концентрировали в вакууме с получением остатка. **Соединение 5** (230 мг, 365,83 мкмоль, 64,11% выход) получали в виде зеленого масла. **ЖХМС**: m/z =629,3 (M+H)⁺

В круглодонную колбу емкостью 100 мл с раствором **Соединения 5** (225 мг, 357,87 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (5 мл) добавляли LiBH₄ в ТГФ (2 М, 536,81 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор NH₄Cl (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл x3), объединенную органическую фазу сушили и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=от 100/1 до 0/1). Очищенный раствор концентрировали в вакууме с получением остатка. **Соединение**

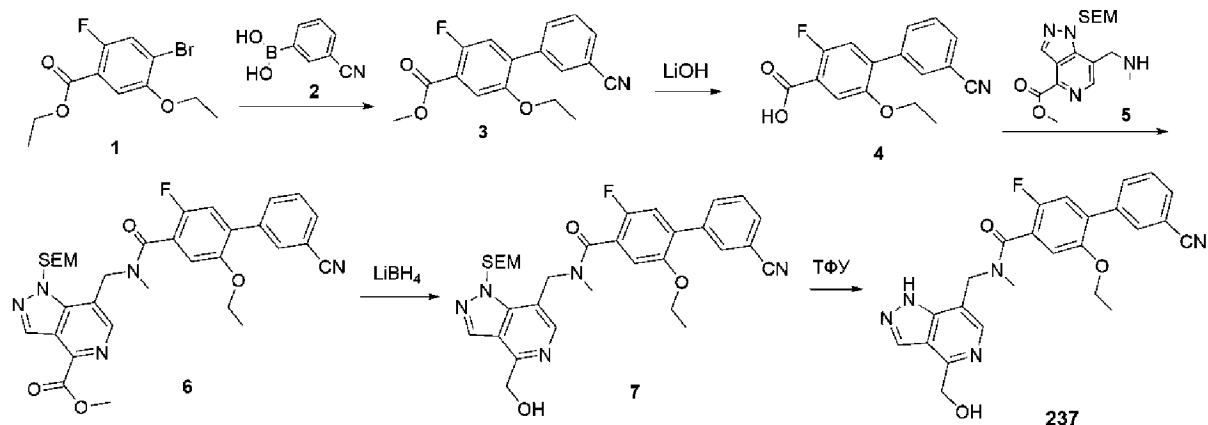
6 (65 мг, 108,21 мкмоль, 30,24% выход) получали в виде зеленого масла. **ЖХМС:** $m/z = 601,3 (M+H)^+$

В круглодонную колбу емкостью 100 мл с раствором **Соединения 6** (65 мг, 108,21 мкмоль, 1 экв.) в ТФК (1 мл) добавляли ДХМ (0,5 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150*25 мм* 10 мкм; мобильная фаза: [вода (ФК)-АСN]; В%: 20%-50%, 10 мин), очищенный раствор лиофилизировали с получением твердого вещества белого цвета. **Соединение 236** (17,1 мг, 36,35 мкмоль, 33,59% выход, 100% чистоты) получали в виде белого твердого вещества. **ЖХМС:** $m/z = 471,1 (M+H)^+$ **1Н ЯМР** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ч./млн 11,88-12,18 (м, 1 Н) 8,24-8,32 (м, 2 Н) 7,14-7,19 (м, 2 Н) 7,11-7,14 (м, 1 Н) 7,09 (дд, $J=8,25, 2,25$ Гц, 2 Н) 6,81-6,88 (м, 1 Н) 5,15 (с, 2 Н) 4,96-5,00 (м, 2 Н) 3,89-3,97 (м, 2 Н) 2,99 (с, 3 Н) 1,21 (т, $J=7,07$ Гц, 3 Н).

Соединение 240 получали таким же способом, как и соединение **236**, используя (3-цианофенил)бороновую кислоту на первой стадии. **Соединение 240** (10,1 мг, 21,08 мкмоль, 63,42% выход, 98,4% чистоты) получали в виде белого твердого вещества. **ЖХМС:** $m/z=472,2 (M+H)^+$ **1Н ЯМР** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=12,49-12,07$ (м, 1Н), 8,33 (с, 2Н), 7,68-7,63 (м, 2Н), 7,61-7,57 (м, 1Н), 7,55-7,50 (м, 1Н), 7,25 (с, 1Н), 6,91 (д, $J=9,0$ Гц, 1Н), 5,19 (с, 2Н), 4,97 (с, 2Н), 3,76 (т.д., $J=2,9, 5,8$ Гц, 1Н), 3,10 (с, 3Н), 0,85-0,78 (м, 2Н), 0,74-0,67 (м, 2Н).

Соединение 241 получали аналогично соединению **236** и получали в виде желтого твердого вещества (26,3 мг, 59,57 мкмоль, 37,84% выход, 100% чистоты). **ЖХМС:** $m/z=442,1 (M+H)^+$ **1Н ЯМР** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=8,32-8,35$ (м, 1 Н) 8,29 (с, 1 Н) 7,84-7,87 (м, 1 Н) 7,75-7,79 (м, 1 Н) 7,63 (д.т., $J=7,72, 1,33$ Гц, 1 Н) 7,49-7,55 (м, 1 Н) 7,33 (д, $J=7,75$ Гц, 1 Н) 7,10 (дд, $J=7,75, 1,50$ Гц, 1 Н) 7,07-7,08 (м, 1 Н) 5,16 (с, 2 Н) 4,96 (с, 2 Н) 4,08 (кв., $J=6,92$ Гц, 2 Н) 3,06 (с, 3 Н) 1,34-1,39 (м, 3 Н).

Схема 45



В 40 мл бутылке смешивали **Соединение 1** (500 мг, 1,72 ммоль, 1 экв.), **Соединение 2** (504,75 мг, 3,44 ммоль, 2 экв.), K₂CO₃ (474,75 мг, 3,44 ммоль, 2 экв.), Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂ (140,26 мг, 171,75 мкмоль, 0,1 экв.) в диоксане (10 мл) при 20°C и затем смесь перемешивали при 100°C в течение 12 часов в атмосфере N₂. После

завершения и охлаждения реакции, реакционную смесь фильтровали этилацетатом (50 мл) в 100 мл отдельной колбе, объединенную органическую фазу сушили и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=от 100/1 до 10/1). Очищенный раствор концентрировали в вакууме с получением остатка. **Соединение 3** (425 мг, 1,36 ммоль, 78,97% выход) получали в виде белого твердого вещества. **¹H ЯМР** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 7,87-7,91 (м, 1 H) 7,75-7,81 (м, 1 H) 7,63-7,68 (м, 1 H) 7,52-7,57 (м, 1 H) 7,48-7,51 (м, 1 H) 7,09-7,14 (м, 1 H) 4,40-4,47 (м, 2 H) 4,07-4,12 (м, 2 H) 1,40-1,46 (м, 3 H) 1,35-1,40 (м, 3 H)

В круглодонную колбу емкостью 100 мл с раствором **Соединения 3** (420 мг, 1,34 ммоль, 1 экв.) в MeOH (6 мл) и H_2O (2 мл) добавляли $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (168,75 мг, 4,02 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 3 часов. Растворители удаляли выпариванием при пониженном давлении, затем смесь доводили с помощью 1 н HCl до pH 4, смесь фильтровали и остаток на фильтре промывали 10 мл MeOH, сушили в вакууме с получением остатка. **Соединение 4** (290 мг, 1,02 ммоль, 75,84% выход) получали в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии. **ЖХМС**: $m/z = 284,0$ (M-H)⁺

В круглодонную колбу емкостью 100 мл с раствором **Соединения 4** (290 мг, 1,02 ммоль, 1 экв.), **Соединения 5** (356,30 мг, 1,02 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (8 мл) добавляли EDCI (292,32 мг, 1,52 ммоль, 1,5 экв.) и DMAP (12,42 мг, 101,66 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 3 часов. Реакционную смесь выливали в воду (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (15 мл x3), объединенную органическую фазу сушили и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=от 10/1 до 0/1). Очищенный раствор концентрировали в вакууме с получением остатка. **Соединение 6** (440 мг, 712,27 мкмоль, 70,07% выход) получали в виде зеленого масла. **ЖХМС**: $m/z = 618,3$ (M+H)⁺

В круглодонную колбу емкостью 100 мл с раствором **Соединения 6** (440 мг, 712,27 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (6 мл) добавляли LiBH_4 в ТГФ (2 М, 1,07 мл, 3 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при 20°C в течение 3 часов. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор NH_4Cl (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 млx3), объединенную органическую фазу сушили и концентрировали в вакууме с получением остатка. **Соединение 7** (390 мг, 661,32 мкмоль, 92,85% выход) получали в виде зеленого масла, которое использовали на следующей стадии. **ЖХМС**: $m/z = 590,3$ (M+H)⁺

В круглодонную колбу емкостью 100 мл с раствором **Соединения 7** (90 мг, 152,61 мкмоль, 1 экв.) в ТФК (1 мл) и ДХМ (0,5 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. ЖХМС (5-95 АВ/0,8 мин) показала основной пик с желаемой массой. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Phenomenex luna C18 150*25 мм* 10 мкм; мобильная фаза: [вода (ФК)-ACN]; В%: 15%-45%, 10 мин), очищенный раствор лиофилизировали с получением твердого вещества белого цвета. **Соединение 237** (32,1 мг, 69,86 мкмоль, 45,78% выход, 100% чистоты) получали в виде белого твердого вещества. **ЖХМС**: $m/z = 460,2$ (M+H)⁺ **¹H**

ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ч./млн 12,10-12,29 (м, 1 Н) 8,32 (ушир. д, J=9,38 Гц, 2 Н) 7,84-7,86 (м, 1 Н) 7,73-7,77 (м, 1 Н) 7,64-7,68 (м, 1 Н) 7,51-7,57 (м, 1 Н) 7,06-7,10 (м, 1 Н) 6,94-6,98 (м, 1 Н) 5,16-5,21 (м, 2 Н) 4,98 (ушир. с, 2 Н) 4,00-4,06 (м, 2 Н) 3,00-3,04 (м, 3 Н) 1,33-1,37 (м, 3 Н).

Соединение 239 получали аналогично соединению **237**, используя (3,5-дифторфенил)бороновую кислоту на первой стадии. **Соединение 239** (24,5 мг, 54,15 мкмоль, 52,59% выход, 100% чистоты) получали в виде не совсем белого твердого вещества. **ЖХМС:** m/z=453,1 (M+H⁺) **¹Н ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =8,69-8,29 (м, 2Н), 7,35 (ушир. д, J=7,1 Гц, 1Н), 7,08 (ушир. д, J=7,1 Гц, 4Н), 6,89-6,73 (м, 1Н), 5,31 (ушир. с, 2Н), 5,00 (ушир. с, 2Н), 4,08 (ушир. д, J=6,5 Гц, 2Н), 3,09 (ушир. с, 3Н), 1,39 (ушир. т, J=5,9 Гц, 3Н).

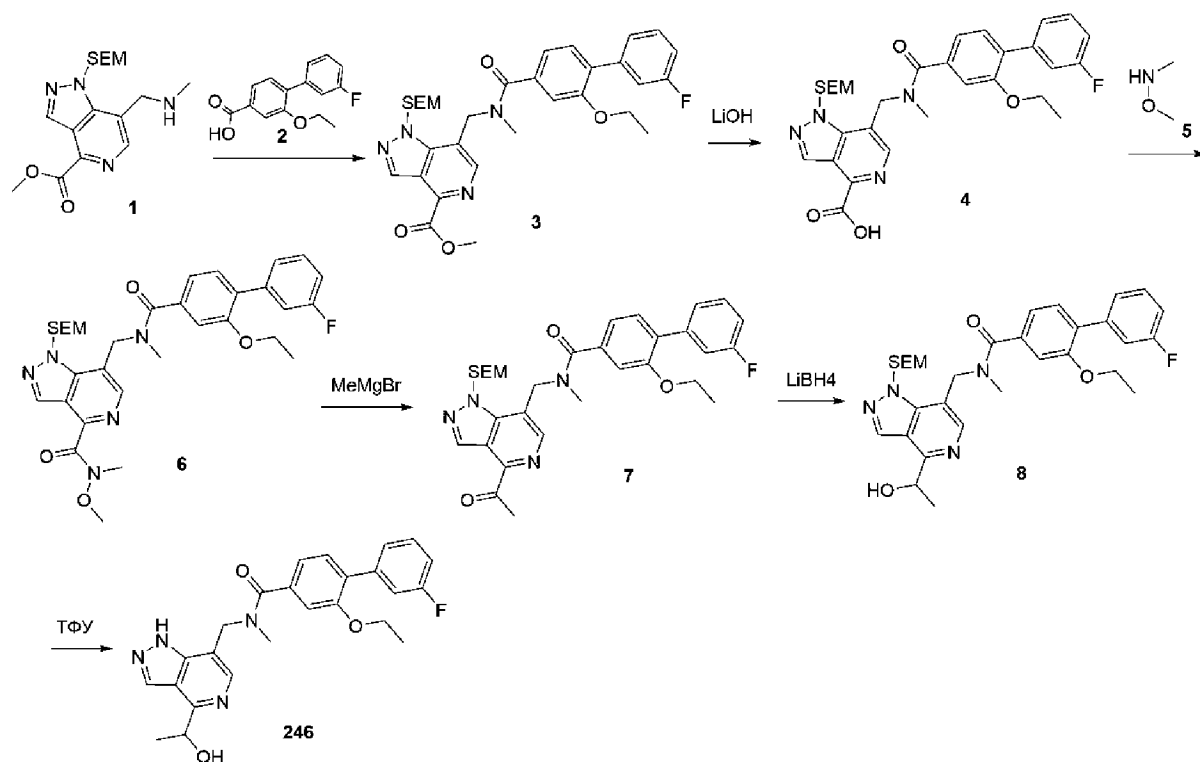
Соединение 243 получали аналогично соединению **237** и получали в виде белого твердого вещества (15,7 мг, 33,30 мкмоль, 66,79% выход, 100% чистоты). **ЖХМС:** m/z=472,2 (M+H⁺) **¹Н ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =12,58-12,07 (м, 1Н), 8,43-8,38 (м, 1Н), 8,38-8,32 (м, 1Н), 7,81-7,76 (м, 1Н), 7,75-7,66 (м, 2Н), 7,59-7,52 (м, 1Н), 7,21-7,15 (м, 2Н), 5,24 (с, 2Н), 5,05-4,97 (м, 2Н), 3,91 (qt, J=2,9, 6,0 Гц, 1Н), 3,03 (д, J=1,5 Гц, 3Н), 0,52-0,43 (м, 4Н).

Соединение 244 получали аналогично соединению **237** и получали в виде светло-красного твердого вещества (10,5 мг, 23,01 мкмоль, 14,93% выход, 99,4% чистоты). **ЖХМС:** m/z=454,2 (M+H⁺) **¹Н ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =12,42-12,09 (м, 1Н), 8,30-8,25 (м, 2Н), 7,79-7,76 (м, 1Н), 7,71-7,67 (м, 1Н), 7,65-7,61 (м, 1Н), 7,54-7,48 (м, 1Н), 7,48-7,45 (м, 1Н), 7,33-7,30 (м, 1Н), 7,16-7,11 (м, 1Н), 5,16-5,13 (м, 2Н), 4,99-4,95 (м, 2Н), 3,82-3,75 (м, 1Н), 3,10-3,05 (м, 3Н), 0,87-0,81 (м, 2Н), 0,78-0,71 (м, 2Н).

Соединение 245 получали аналогично соединению **237** и получали в виде белого твердого вещества (40,7 мг, 91,16 мкмоль, 65,72% выход, 100% чистоты). **ЖХМС:** m/z=447,3 (M+H⁺) **¹Н ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =8,52-8,47 (м, 1Н), 8,43-8,36 (м, 1Н), 7,47-7,43 (м, 1Н), 7,40-7,32 (м, 2Н), 7,26-7,16 (м, 2Н), 7,15-7,09 (м, 1Н), 7,07-7,00 (м, 1Н), 5,34-5,23 (м, 2Н), 5,01 (с, 2Н), 3,81-3,74 (м, 1Н), 3,11 (с, 3Н), 2,03-2,00 (м, 1Н), 0,85-0,79 (м, 2Н), 0,79-0,73 (м, 2Н).

Соединение 247 получали аналогично соединению **237** и получали в виде белого твердого вещества (8 мг, 17,50 мкмоль, 34% выход, 99% чистоты). **ЖХМС:** m/z=453,1 (M+H⁺) **¹Н ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =8,55 (с, 1Н), 8,42 (с, 1Н), 7,38 (дд, J=6,0, 8,0 Гц, 1Н), 7,30 (с, 2Н), 7,13-7,05 (м, 2Н), 6,93 (д, J=5,6 Гц, 1Н), 5,33 (с, 2Н), 5,02 (ушир. с, 2Н), 4,02 (к, J=7,0 Гц, 2Н), 3,06 (д, J=1,4 Гц, 3Н), 1,36 (т, J=7,0 Гц, 3Н).

Схема 46



К раствору соединения **1** (202,00 мг, 576,35 мкмоль, 1,5 экв.) и соединения **2** (100 мг, 384,23 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли EDCI (110,49 мг, 576,35 мкмоль, 1,5 экв.) и DMAP (4,69 мг, 38,42 мкмоль, 0,1 экв.), реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир: этилацетат=0:1, желаемое соединение $R_f=0,6$). Соединение **3** (200 мг, 337,42 мкмоль, 87,82% выход) получали в виде желтого твердого вещества. **ЖХМС:** $m/z=593,2$ ($M+H^+$)

К раствору метильного соединения **3** (200 мг, 337,42 мкмоль, 1 экв.) в H₂O (2 мл), MeOH (2 мл) и ТГФ (2 мл) добавляли LiOH·H₂O (70,80 мг, 1,69 ммоль, 5 экв.), реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов. После завершения реакции, смесь экстрагировали EtOAc (25 мл X3), объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без очистки. Соединение **4** (160 мг, 276,48 мкмоль, 81,94% выход) получали в виде твердого вещества коричневого цвета. **ЖХМС:** $m/z=579,2$ ($M+H^+$)

К раствору соединения **4** (160 мг, 276,48 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (5 мл) добавляли Соединение **5** (40,45 мг, 414,72 мкмоль, 1,5 экв.), DIPEA (71,47 мг, 552,96 мкмоль, 96,32 мкл, 2 экв.) и НАТУ (157,69 мг, 414,72 мкмоль, 1,5 экв.), смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов. После завершения реакции, смесь экстрагировали EtOAc (25 мл X3), объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ТСХ

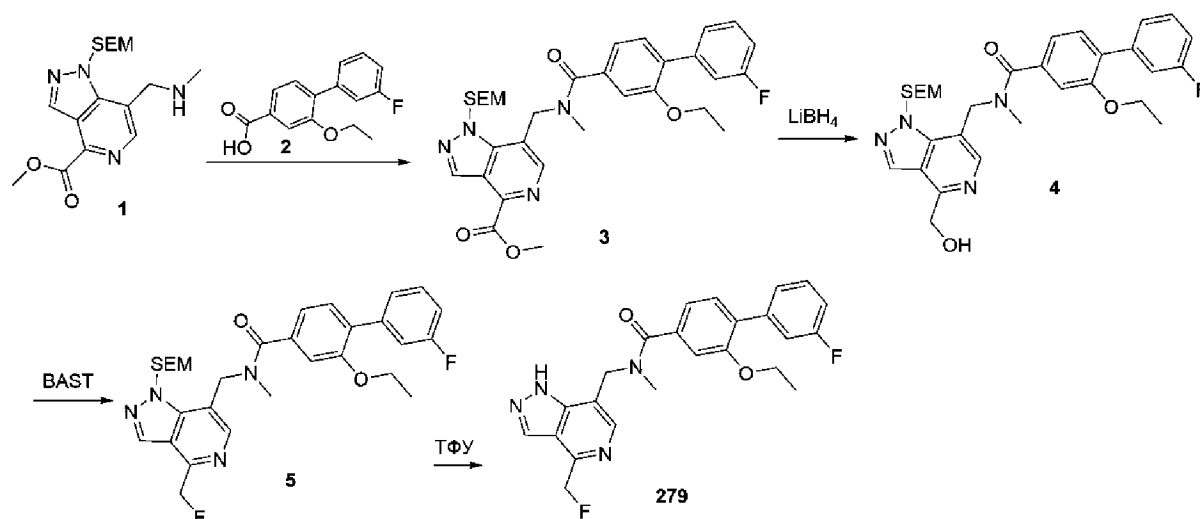
(петролейный эфир: этилацетат=0:1, желаемое соединение $R_f=0,6$. Соединение **6** (200 мг, неочищенное) получали в виде коричневого масла. **ЖХМС**: $m/z=622,2$ ($M+H^+$)

К раствору соединения **6** (200 мг, 321,66 мкмоль, 1 экв.) в 2-МеТГФ (4 мл) медленно добавляли MeMgBr в ТГФ (3 М, 214,44 мкл, 2 экв.) при 0°C в атмосфере N₂, реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов в атмосфере N₂. Смесь выливали в насыщенный раствор NH₄Cl (25 мл) и экстрагировали EtOAc (25 мл X3), объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир: этилацетат=0:1, желаемое соединение $R_f=0,8$). Соединение **7** (146 мг, 253,15 мкмоль, 78,70% выход) получали в виде коричневого масла. **ЖХМС**: $m/z=577,2$ ($M+H^+$)

К раствору соединения **7** (140 мг, 242,75 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (5 мл) медленно добавляли LiBH₄ в ТГФ (2 М, 364,12 мкл, 3 экв.) при 0 °C, реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор NH₄Cl (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 млx3), объединенную органическую фазу сушили и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ТСХ (дихлорметан: метанол=10:1, желаемое соединение $R_f=0,6$). Соединение **8** (110 мг, 190,07 мкмоль, 78,30% выход) получали в виде не совсем белого масла. **ЖХМС**: $m/z=579,2$ ($M+H^+$)

К раствору соединения **8** (110 мг, 190,07 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФК (1,54 г, 13,51 ммоль, 1 мл, 71,06 экв.), реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150*25 мм* 10 мкм; мобильная фаза: [вода (ФК)-ACN]; В%: 18%-48%, 9 мин). После очистки препаративной ВЭЖХ элюент концентрировали для удаления органических растворителей. Остаточный водный раствор лиофилизировали с получением твердого вещества белого цвета. Соединение **246** (51,2 мг, 114,16 мкмоль, 60,06% выход и 100% чистоты) получали в виде белого твердого вещества. **ЖХМС**: $m/z=449,1$ ($M+H^+$) **¹H ЯМР**: (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=13,01-12,49$ (м, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,45-7,36 (м, 2H), 7,35-7,29 (м, 2H), 7,15-7,03 (м, 3H), 5,55-5,42 (м, 1H), 4,99 (ушир. д, J=3,8 Гц, 2H), 4,09 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,11 (с, 3H), 1,78 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,40 (т, J=6,9 Гц, 3H).

Схема 47



К раствору соединения **2** (371,28 мг, 1,43 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли **Соединение 1** (500 мг, 1,43 ммоль, 1 экв.), EDCI (410,22 мг, 2,14 ммоль, 1,5 экв.), DMAP (17,43 мг, 142,66 мкмоль, 0,1 экв.), затем смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=от 1/1 до 0/1), очищенный раствор концентрировали в вакууме с получением **Соединения 3** (600 мг, 1,01 ммоль, 70,96% выход) в виде желтого масла. **ЖХМС:** $m/z=593,9$ (M+H)⁺ **1Н ЯМР** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=8,78$ (с, 1H), 8,64-8,55 (м, 1H), 7,37 (ушир. с, 4H), 7,23-7,05 (м, 3H), 6,09-5,74 (м, 2H), 5,57-5,29 (м, 2H), 4,25-4,15 (м, 5H), 3,74-3,48 (м, 2H), 3,30-3,13 (м, 3H), 1,51-1,36 (м, 3H), 1,08-0,78 (м, 2H), 0,10-0,09 (м, 9H)

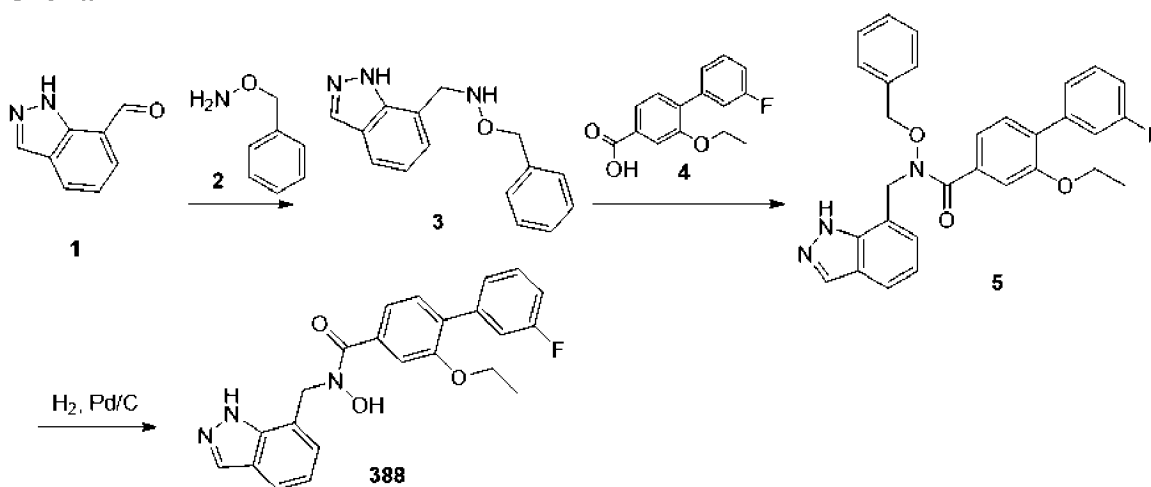
К смеси соединения **3** (400 мг, 674,84 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли LiBH₄ в ТГФ (2 М, 674,84 мкл, 2 экв.), затем реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. К смеси добавляли LiBH₄ в ТГФ (2 М, 674,84 мкл, 2 экв.), затем смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор NH₄Cl (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 млх3), объединенную органическую фазу сушили и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=1/4), очищенный раствор концентрировали в вакууме с получением **Соединения 4** (250 мг, 442,70 мкмоль, 65,60% выход) в виде желтого масла. **ЖХМС:** $m/z=565,5$ (M+H)⁺

К раствору **Соединения 4** (230 мг, 407,28 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (3 мл) добавляли BAST (180,21 мг, 814,56 мкмоль, 178,43 мкл, 2 экв.), смесь перемешивали при 0~20°C в течение 1 часа. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃ (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 млх3), объединенную органическую фазу сушили и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали препаративной ТСХ (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=0/1), очищенный раствор концентрировали в вакууме с получением **Соединения 5** (70 мг, 123,52 мкмоль, 30,33% выход) в виде желтого масла. **ЖХМС:** $m/z=567,2$ (M+H)⁺

Раствор соединения **5** (70 мг, 123,52 мкмоль, 1 экв.) в ТФК (1 мл) перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Реакционную смесь подкисляли с помощью водного раствора

NaHCO₃ (10 мл), затем реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и экстрагировали ЭА (10 мл x3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Phenomenex luna C18 150*25 мм* 10 мкм; мобильная фаза: [вода (ФК)-ACN]; В%: 38%-68%, 9 мин), очищенный раствор лиофилизировали с получением соединения **279** (17 мг, 37,63 мкмоль, 30,46% выход, 96,6% чистоты) в виде оранжевого твердого вещества. **ЖХМС**: m/z=437,1 (M+H)⁺ **1H ЯМР** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=12,47-12,07 (м, 1H), 8,46-8,41 (м, 1H), 8,31-8,23 (м, 1H), 7,41-7,34 (м, 2H), 7,31 (ушир. д, J=7,5 Гц, 2H), 7,12-7,01 (м, 3H), 5,95-5,73 (м, 2H), 5,01-4,89 (м, 2H), 4,11-4,04 (м, 2H), 3,05 (с, 3H), 1,38 (т, J=6,9 Гц, 3H).

Схема 48



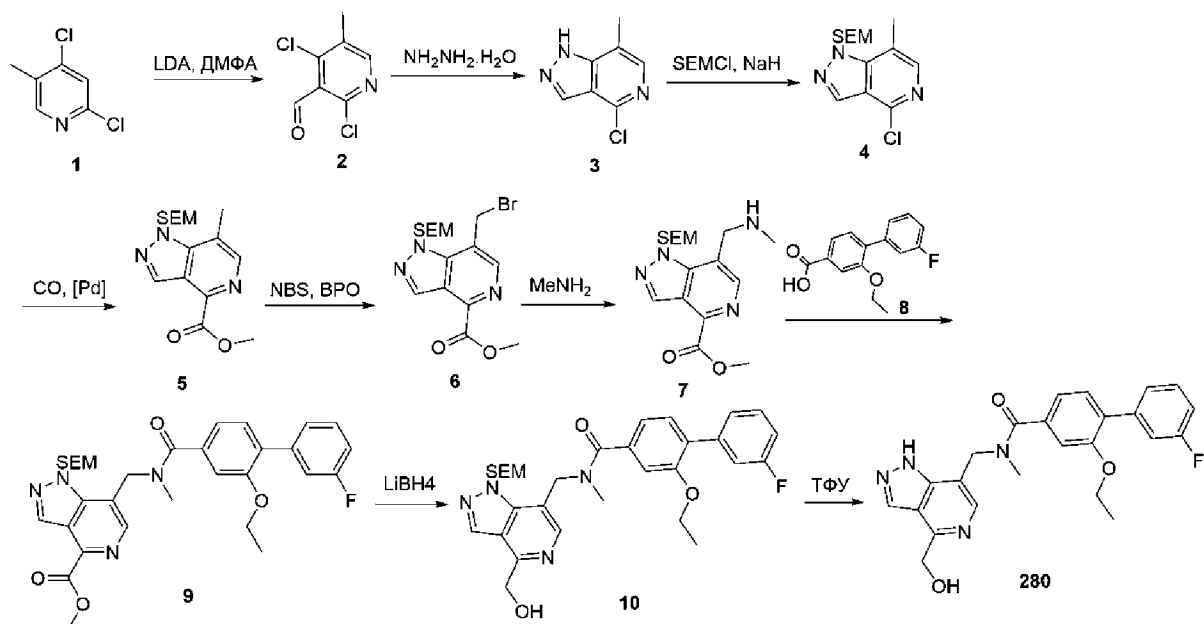
К раствору соединения **1** (500 мг, 3,42 ммоль, 1 экв.) и **2** (505,60 мг, 4,11 ммоль, 1,2 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли в AcOH (20,55 мг, 342,12 мкмоль, 19,57 мкл, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 часов. Смесь добавляли к боран;2-метилпиридину (1,10 г, 10,26 ммоль, 3 экв.) при 0 °С и перемешивали в течение 5 мин. Смесь добавляли в HCl (3 М, 11,40 мл, 10 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 часов. После охлаждения до 0 °С, в смесь добавляли Na₂CO₃ (1 г), раствор фильтровали, смесь экстрагировали этилацетатом (500 мл x3), объединенную органическую фазу сушили и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=от 10/1 до 5/1. Соединение **3** (200 мг, 789,58 мкмоль, 23,08% выход) получали в виде желтого твердого вещества. **ЖХМС**: m/z=254,1 (M+H)⁺

К раствору **3** (180 мг, 710,62 мкмоль, 1 экв.) и **4** (221,94 мг, 852,75 мкмоль, 1,2 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли EDCI (204,34 мг, 1,07 ммоль, 1,5 экв.) и DMAP (8,68 мг, 71,06 мкмоль, 0,1 экв.) в стоячей колбе при 20 °С. Смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 часов. Выпаривали раствор на водяной бане при пониженном давлении с помощью роторного испарителя. Затем неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ. Колонка: Waters xbridge 150*25 мм 10 мкм; мобильная фаза: [вода (NH₄HCO₃)-ACN]; В%:

55%-85%, 8 мин. ЖХМС: $m/z=496,3$ ($M+H^+$)

К раствору в 35 мл гидрогенизированной бутылке **5** (130 мг, 262,34 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (5 мл) добавляли Pd/C (130 мг, 262,34 мкмоль, 10% чистоты, 1 экв.) при 20 °С. Смесь перемешивали при 30°С в течение 1 часа в атмосфере H₂ (528,82 мкг, 262,34 мкмоль, 1 экв.) (15 фунтов на квадратный дюйм). После завершения реакции, смесь фильтровали в атмосфере N₂, фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ. колонка: Welch Xtimate C18 150*25 мм*5 мкм; мобильная фаза: [вода (NH₃H₂O)-ACN]; В%: 35%-65%, 8 мин. Лиофилизировали. Соединение **388** (9,71 мг, 23,70 мкмоль, 9,03% выход, 98,945% чистоты) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $m/z=406,3$ ($M+H^+$). ¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d₆) $\delta=12,95$ (ушир. с, 1H), 10,96-9,47 (м, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,72 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,51-7,31 (м, 7H), 7,21-7,12 (м, 2H), 5,17 (с, 2H), 4,05 (ушир. д, J=6,5 Гц, 2H), 1,26 (ушир. т, J=6,8 Гц, 3H).

Схема 49



К раствору соединения **1** (25 г, 154,31 ммоль, 1 экв.) в 2-МеТГФ (200 мл) добавляли LDA (2 М, 115,73 мл, 1,5 экв.) при -70 °С, затем смесь перемешивали при -70°С в течение 1 часа. В реакционную смесь добавляли ДМФА (22,56 г, 308,61 ммоль, 2 экв.), полученную смесь перемешивали при -70°С в течение 2 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь гасили раствором NH₄Cl (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (500 млх3), объединенную органическую фазу сушили и концентрировали в вакууме с получением соединения **2** (58 г, 305,22 ммоль, 98,90% выход) в виде коричневого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

К раствору соединения **2** (58 г, 305,22 ммоль, 1 экв.) в DME (600 мл) добавляли N₂H₄·H₂O (61,12 г, 1,22 моль, 59,34 мл, 100% чистоты, 4 экв.), затем смесь перемешивали при 80°С в течение 2 часов. Реакционную смесь выливали в воду (1 л) и экстрагировали этилацетатом (1 л х 3), объединенную органическую фазу сушили и концентрировали в вакууме с получением остатка. Неочищенный продукт очищали хроматографией на

колонке с силикагелем, элюируя смесью ПЭ:EtOAc= 5:1-1:1 с получением соединения **3** (40 г, 238,67 ммоль, 78,20% выход) в виде желтого твердого вещества. **ЖХМС:** $m/z=168,0$ (M+H)⁺

К раствору соединения **3** (40 г, 238,67 ммоль, 1 экв.) в 2-МеТГФ (400 мл) медленно добавляли NaNH (14,32 г, 358,01 ммоль, 60% чистоты, 1,5 экв.) в атмосфере 0 °С, затем смесь перемешивали при 0°С в течение 1 часа, медленно в реакционную смесь добавляли SEM-Cl (59,69 г, 358,01 ммоль, 63,36 мл, 1,5 экв.), полученную смесь перемешивали при 20°С в течение 2 ч. ЖХМС (5-95AB/0,8 мин) показала обнаружение желаемой массы. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор NH₄Cl (1 л) и экстрагировали этилацетатом (1 л x 3), объединенную органическую фазу сушили и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя петролевым эфиром/этилацетатом=5:1, очищенный раствор концентрировали в вакууме с получением **Соединения 4** (10 г, 33,57 ммоль, 14,07% выход) в виде желтого масла. **ЖХМС:** $m/z=298,1$ (M+H)⁺

Раствор **Соединения 4** (5 г, 16,79 ммоль, 1 экв.), ТЭА (3,40 г, 33,57 ммоль, 4,67 мл, 2 экв.) и Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂ (685,43 мг, 839,33 мкмоль, 0,05 экв.) в MeOH (50 мл) перемешивали при 80°С в течение 12 часов в атмосфере СО(50 фунтов на квадратный дюйм). Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью петролевым эфир/этилацетат=5:1 с получением зеленого твердого вещества. **Соединение 5** (4,4 г, 13,69 ммоль, 81,54% выход) получали в виде зеленого твердого вещества. **ЖХМС:** $m/z=322,2$ (M+H)⁺

Смесь **Соединения 5** (4,2 г, 13,07 ммоль, 1 экв.), NBS (3,49 г, 19,60 ммоль, 1,5 экв.) и ВРО (316,49 мг, 1,31 ммоль, 0,1 экв.) в трифторметилбензоле (50 мл) перемешивали при 80°С в течение 12 часов. Реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 млx3), объединенную органическую фазу сушили и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя петролевым эфиром/этилацетатом=5:1, очищенный раствор концентрировали с получением **Соединения 6** (1 г, 2,50 ммоль, 19,13% выход) коричневого масла. **ЖХМС:** $m/z=401,9$ (M+H)⁺

К раствору метанамина (2 М, 3,75, 3 экв.) в 2-МеТГФ (10 мл) медленно добавляли **Соединение 6** (1 г, 2,50 ммоль, 1 экв.), затем смесь перемешивали при 20°С в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением соединения **7** (1 г, неочищенное) в виде коричневого масла. **ЖХМС:** $m/z=351,1$ (M+H)⁺

К раствору соединения **7** (300 мг, 855,95 мкмоль, 1 экв.) и **Соединения 8** (222,77 мг, 855,95 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (4 мл) добавляли EDCI (246,13 мг, 1,28 ммоль, 1,5 экв.) и DMAP (10,46 мг, 85,60 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 20°С в течение 12 часов. Реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл

х3), объединенную органическую фазу сушили и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=от 100/1 до 1/1). Очищенный раствор концентрировали в вакууме с получением **Соединения 9** (308 мг, 519,63 мкмоль, 60,71% выход) в виде желтого масла. **ЖХМС:** $m/z=593,5$ ($\text{M}+\text{H}^+$)

К раствору соединения **9** (250 мг, 421,78 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли LiBH_4 (2 М, 316,33 мкл, 1,5 экв.) в атмосфере 0°C , полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (10 мл), полученную смесь концентрировали в вакууме с получением соединения **10** (130 мг, 230,20 мкмоль, 54,58% выход) в виде желтого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии. **ЖХМС:** $m/z=593,4$ ($\text{M}+\text{H}^+$)

Смесь **Соединения 10** (30 мг, 53,12 мкмоль, 1 экв.) в ТФК (1 мл) перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Phenomenex luna C18 150*25 мм* 10 мкм; мобильная фаза: [вода (ФК)-ACN]; В%: 16%-46%, 9 мин), очищенный раствор концентрировали в вакууме с получением Соединения **280** (6,9 мг, 15,41 мкмоль, 29,00% выход, 97% чистоты) в виде белого твердого вещества. **ЖХМС:** $m/z=435,1$ ($\text{M}+\text{H}^+$)
¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) $\delta=12,77$ - $12,17$ (м, 1H), $8,44$ - $8,19$ (м, 2H), $7,36$ (д, $J=7,8$ Гц, 2H), $7,31$ (ушир. д, $J=7,8$ Гц, 2H), $7,11$ - $7,01$ (м, 3H), $5,20$ (с, 2H), $4,96$ (с, 2H), $4,07$ (к, $J=6,9$ Гц, 2H), $3,07$ (с, 3H), $1,37$ (т, $J=6,9$ Гц, 3H).

Пример 2: Анализ активации NLRP3 в клетках THP-1

Клетки THP-1 культивировали в полной среде (CM) до тех пор, пока они не достигали логарифмического роста и не достигали жизнеспособности $> 90\%$. CM состоит из RPMI-1640(+Глутамакс)/10% фетальной бычьей сыворотки/55мкМ βмеркаптоэтанола/пен/стрептококка. Клетки центрифугировали и ресуспендировали до концентрации 1000000 клеток/мл в CM, содержащей либо 20 нМ, либо 500 нМ РМА. Затем в каждую лунку 96-луночного ТС-планшета добавляли 150000 клеток (150 мкл) и инкубировали в течение 24 часов или 3 часов соответственно в стандартном инкубаторе для клеточных культур (37°C ; $5\% \text{CO}_2$). После инкубации планшет наклоняли и осторожно удаляли среду. Затем в лунки добавляли 200 мкл CM, содержащей 100 нг/мл LPS, и клетки инкубировали еще 3 часа. Среду снова удаляли и заменяли средой Opti-Mem, содержащей заранее определенные разведения тестируемых соединений в повторных лунках. После 30-минутной предварительной инкубации с тестируемым соединением в лунки еще на 1 час добавляли 10 мкМ нигерицина (конечная концентрация) в среде Opti-Mem с соответствующей концентрацией соединения. Лунки положительного контроля содержали 10 мкМ нигерицина в Opti-Mem в отсутствие тестируемого соединения, тогда как лунки отрицательного контроля содержали только Opti-Mem. Затем супернатанты переносили в свежий 96-луночный планшет для хранения и анализировали на уровне IL-1β (человека; DuoSet; R&D) и TNFα (человека; DuoSet; R&D) и относительный пироптоз с использованием набора CytoTox 96 (не замораживая

перед тестированием; Promega). После удаления супернатантов относительную жизнеспособность прикрепившихся клеток в 96-луночном планшете TC определяли с помощью люминесцентного анализа жизнеспособности клеток CellTiter-Glo® (Promega).

В таблице 1 ниже представлены данные IC_{50} для соединений, раскрытых в данном документе, причем «+» указывает на значение $IC_{50} < 50$ мкМ, «++» указывает на значение $IC_{50} < 10$ мкМ, а «+++» указывает на значение $IC_{50} < 1$ мкМ.

№ соединения	IC_{50}	№ соединения	IC_{50}
001	+	200	+
002	++	201	+
003	++	202	++
004	++	203	+
005	++	204	+
006	+	205	++
007	++	206	++
008	+	207	+
009	++	208	+
010	++	209	+++
011	++	210	+++
012	++	211	+++
013	++	212	++
014	++	213	+
015	+	214	+
016	+	215	++
017	+	216	+
018	+	217	++
019	+	218	+
020	++	219	++
021	++	220	+
022	++	221	++
028	+	222	+
029	+++	223	+
030	++	224	++
031	++	225	+++
032	+	226	+++
033	+++	227	+++

034	++	228	++
035	++	229	++
036	+++	230	+
037	+	231	++
038	+++	232	++
039	+	233	+++
040	+	234	+++
041	+	235	++
042	+	236	++
043	+++	237	++
044	+++	238	++
045	+	239	+++
046	+++	240	+++
047	+++	241	+++
048	++	242	+++
049	+++	243	+++
050	++	244	+++
051	+	245	+++
052	++	246	+++
053	++	247	+++
054	+	248	+++
055	+	249	+++
056	+	250	++
057	+	251	++
058	++	252	+++
059	++	253	++
060	+	254	++
061	++	255	++
062	++	256	+++
063	+++	257	+++
064	+++	258	++
065	+	259	+
066	+	260	++
067	+	261	+

068	+	262	++
069	+	263	+
070	+	264	+++
071	++	265	+++
072	+++	266	+++
073	+	267	+++
074	+	268	+++
075	+++	269	+++
076	+++	270	+
077	+	271	+
078	+	272	++
079	+	273	+++
080	+++	274	+
081	+	275	++
082	+++	276	+++
083	++	277	+++
084	+	278	+++
085	+++	279	+++
086	+	280	+++
087	+	281	+++
088	+	282	+++
089	+	283	+++
090	+	284	+++
091	+	285	+++
092	+	286	+
093	+	287	+++
094	+	288	+
095	+	289	+++
096	+	290	+
097	+	291	+++
099	+	292	+
100	+	293	++
101	++	294	+++
102	+	295	++

103	+	296	+
104	+	297	+++
105	+	298	+++
106	+	299	+++
107	+	300	+
108	+	301	+++
109	+	302	+++
110	+	303	+
111	+	304	+
112	+	305	+++
113	+	306	+++
114	++	307	+
115	+	308	+++
116	++	309	++
117	+++	310	+
118	++	311	+
119	++	312	+++
120	++	313	+++
121	+	314	+++
122	+	315	+
123	+	316	+
124	++	317	+++
125	+	318	++
126	++	319	++
127	++	320	+++
128	+++	321	+++
129	+	322	+++
130	++	323	+
131	++	324	++
132	+++	325	++
133	+++	326	+++
134	+++	327	+++
135	+	328	+++
136	++	329	+++

137	++	330	+++
138	+++	331	+++
139	+	332	+
140	+	333	+++
141	+	334	+++
142	+	335	+
143	+	336	+
144	+++	337	+
145	++	338	++
146	+	339	+++
147	+++	340	+++
148	+	341	+
149	+	342	++
150	+	343	+
151	+++	344	+
152	+	345	+
153	+	346	+
154	+++	347	+
155	+++	348	+
156	+	349	+
157	+	350	+
158	+	351	+++
151	+++	352	+++
152	+	353	+
153	+	354	+++
154	+++	355	+++
155	+++	356	+++
156	+	357	+++
157	+	358	+
158	+	359	+
159	+	360	+++
160	+	361	+++
161	+	362	+++
162	+	363	++

163	+	364	+
164	+++	365	+
165	+	366	++
166	+++	367	+
167	++	368	+
168	+	369	+
169	++	370	+
170	+	371	+
171	++	372	+
172	+	373	+
173	+	374	+
174	+	375	+
175	+	376	+
176	++	377	+
177	++	378	+++
178	++	379	+++
179	++	380	+
180	++	381	+
181	+	382	+
182	+	383	+
183	+	384	+
184	+	385	+++
185	+	386	+++
186	+	387	+++
187	++	388	+++
188	++	389	+
189	++		
190	++		
191	++		
192	+		
193	+		
194	++		
195	++		
196	++		

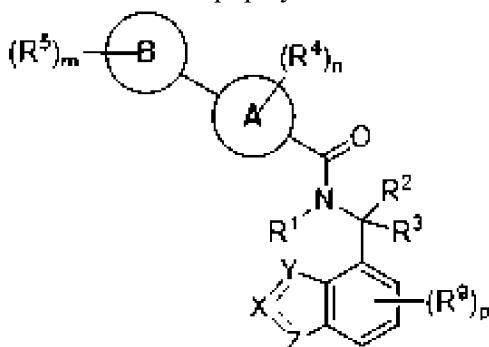
197	++		
198	+		
199	+		

Раскрытое изобретение не ограничивается конкретными вариантами осуществления и примерами, описанными в настоящем документе. Действительно, из приведенного выше описания и сопровождающих фигур специалистам в данной области техники станут очевидными различные модификации данного изобретения в дополнение к описанным. Предполагается, что такие модификации попадают в объем прилагаемой формулы изобретения.

Все ссылки (*например*, публикации, патенты или заявки на патент), процитированные в данном документе, включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте и для всех целей в той же степени, как если бы каждая отдельная ссылка (*например*, публикация или патент или заявка на патент) была специально и индивидуально указана для включения посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей. Другие варианты осуществления находятся в пределах следующей формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I:



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль;

где

== представляет собой необязательную двойную связь;

X представляет собой CH или N;

Y и Z каждый независимо выбран из группы, состоящей из NH, NR⁹, O, S, N, CH и CR⁹;

кольцо A выбрано из группы, состоящей из C₆₋₁₀ арила, 5-6-членного гетероарила, C₄₋₁₀ циклоалкила и 4-10-членного гетероциклоалкила;

кольцо B выбрано из группы, состоящей из фенила, 5-6-членного гетероарила, C₃₋₆ циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила;

альтернативно, кольцо B отсутствует и m равно 0;

R¹ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₆ алкила и C₃₋₆ циклоалкила, где алкил и циклоалкил каждый необязательно замещен R⁶;

R² и R³ каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₆ алкила, C₃₋₆ циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила;

альтернативно, R² и R³, вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из группы, состоящей из C₃₋₇ циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила;

каждый R⁴ независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила, галогена, OH, OR⁶, NH₂, NH(C₁₋₆ алкил), N(C₁₋₆ алкил)₂, NHCOR⁶, CN, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₇ циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила и COR⁶;

альтернативно, два R⁴, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо, выбранное из группы, состоящей из фенила, 5-6-членного гетероарила, C₄₋₆ циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, все из которых необязательно замещены одним, двумя или тремя R⁷;

каждый R⁵ независимо выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, галогена, OH, OR⁶, NH₂, NH(C₁₋₆ алкил), N(C₁₋₆ алкил)₂, NHCOR⁶, CN, C₃₋₇ циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, COR⁶ и SO₂R⁶;

альтернативно, два R⁵, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют

кольцо, выбранное из группы, состоящей из фенила, 5-6-членного гетероарила, C_{4-6} циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, все из которых необязательно замещены одним, двумя или тремя R^7 ;

каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{0-6} алкил- C_{6-10} арила, C_{0-6} алкил-5-10-членного гетероарила, OC_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, галогена, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкил) и $N(C_{1-6}$ алкил) $_2$;

каждый R^7 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, OH , OC_{1-6} алкила, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкил), $N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, CN , COR^8 и SO_2R^8 ;

каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, OC_{1-6} алкила, галогена, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкил) и $N(C_{1-6}$ алкил) $_2$;

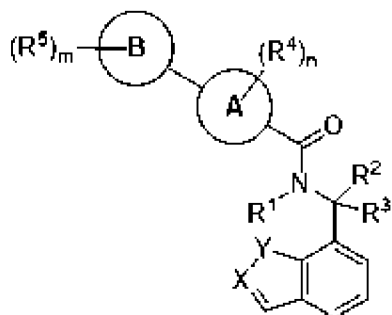
каждый R^9 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, OC_{1-6} алкила, галогена, CN , OH , NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкил) и $N(C_{1-6}$ алкил) $_2$;

m равно 0, 1, 2 или 3;

n равно 1, 2 или 3; и

p равно 0, 1, 2 или 3.

2. Соединение по п. 1, где соединение формулы I представляет собой соединение формулы Ia:



(Ia)

или его фармацевтически приемлемую соль;

где

X представляет собой CH или N ;

Y представляет собой NH , O или S ;

кольцо A представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил;

кольцо B выбрано из группы, состоящей из фенила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-6} циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила;

R^1 представляет собой H или C_{1-6} алкил;

R^2 и R^3 каждый независимо представляют собой H или C_{1-6} алкил;

каждый R^4 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, галогена, OH , OC_{1-6} алкила, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкил), $N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, C_{1-6} галогеналкила и COR^6 ;

каждый R^5 независимо выбран из группы, состоящей из H , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, OH , NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкил), $N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, CN , COR^6 и SO_2R^6 ;

каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, OC_{1-6} алкила,

галогена, NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})$ и $\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})_2$;

m равно 1, 2 или 3; и

n равно 0, 1, 2 или 3.

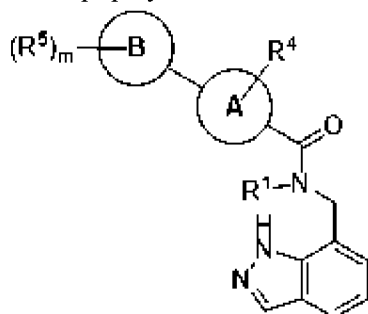
3. Соединение по п. 1 или 2, где кольцо А выбрано из группы, состоящей из фенила, пиридина, пиримидина и пиразина.

4. Соединение по любому из пп. 1-3, где кольцо А выбрано из группы, состоящей из фенила, пиридина, пиридазина, пиримидина, имидазола, пиразола и C_{3-6} циклоалкила.

5. Соединение по любому из пп. 1-4, где R^1 представляет собой C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный C_{1-6} алкилом.

6. Соединение по любому из пп. 1-5, где Y представляет собой NH, X представляет собой N и Z представляет собой CH.

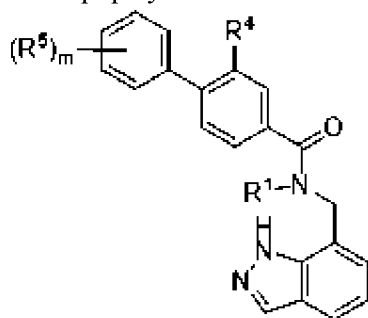
7. Соединение по любому из пп. 1-6, где соединение формулы I представляет собой соединение формулы Ib:



(Ib)

или его фармацевтически приемлемую соль.

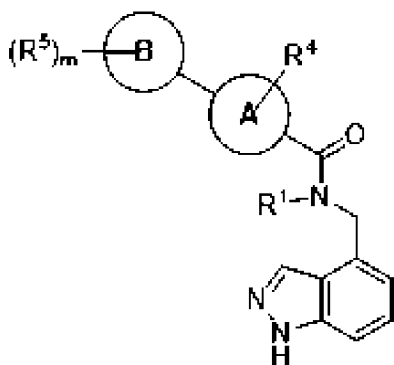
8. Соединение по любому из пп. 1-7, где соединение формулы I представляет собой соединение формулы Ic:



(Ic)

или его фармацевтически приемлемую соль.

9. Соединение по п. 1, где соединение формулы I представляет собой соединение формулы Id:

**(Id)**

или его фармацевтически приемлемую соль.

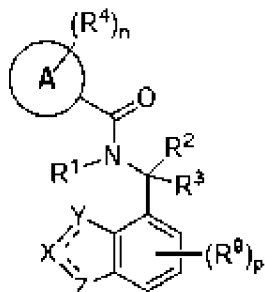
10. Соединение по любому из пп. 1-9, где R^4 представляет собой OC_{1-6} алкил.

11. Соединение по любому из пп. 1-10, где R^5 выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, NH_2 , CN , $CONH_2$, $CONH(C_{1-6}$ алкил) и SO_2NH_2 .

12. Соединение по любому из пп. 1-11, где соединение формулы I выбрано из группы, состоящей из соединения из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемой соли.

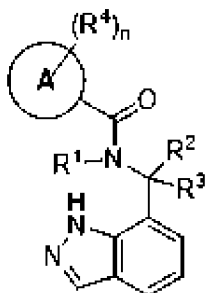
13. Соединение по любому из пп. 1-11, где соединение формулы I выбрано из группы, состоящей из соединения из таблицы 2, или его фармацевтически приемлемой соли.

14. Соединение по п. 1, где соединение формулы I представляет собой соединение формулы II:

**(II)**

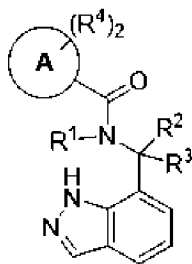
или его фармацевтически приемлемую соль.

15. Соединение по п. 14, где соединение формулы II представляет собой соединение формулы IIa:

**(IIa)**

или его фармацевтически приемлемую соль.

16. Соединение по п. 14, где соединение формулы II представляет собой соединение формулы IIb:



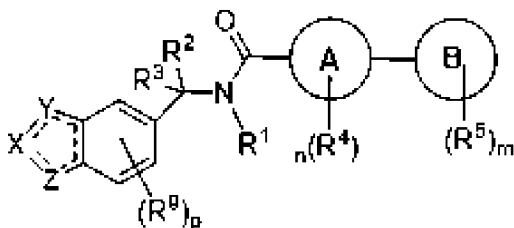
(IIb)

или его фармацевтически приемлемую соль;

где два R^4 , вместе с кольцом A, образуют кольцо, выбранное из группы, состоящей из дигидробензооксазина, дигидробензодиоксина, индазола и индола, все из которых необязательно замещены одним, двумя или тремя R^7 .

17. Соединение по любому из пп. 14-16, где соединение формулы II выбрано из группы, состоящей из соединения из таблицы 3 и таблицы 4, или его фармацевтически приемлемой соли.

18. Соединение формулы III:



(III)

или его фармацевтически приемлемая соль;

где

== представляет собой необязательную двойную связь;

X представляет собой CH, N, NH или $N(C_{1-6} \text{ алкил})$;

Y и Z каждый независимо выбран из группы, состоящей из NH, NR^9 , O, S, N, CH и CR^9 ;

кольцо A выбрано из группы, состоящей из C_{6-10} арила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкила и 4-10-членного гетероциклоалкила;

кольцо B выбрано из группы, состоящей из фенила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-6} циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила;

альтернативно, кольцо B отсутствует и m равно 0;

R^1 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила и C_{3-6} циклоалкила, где алкил и циклоалкил каждый необязательно замещен R^6 ;

R^2 и R^3 каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила;

альтернативно, R^2 и R^3 , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из группы, состоящей из C_{3-7} циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила;

каждый R^4 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, галогена, OH, OR^6 , NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкил), $N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, $NHCOR^6$, CN, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила и COR^6 ;

альтернативно, два R^4 , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо, выбранное из группы, состоящей из фенила, 5-6-членного гетероарила, C_{4-6} циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, все из которых необязательно замещены одним, двумя или тремя R^7 ;

каждый R^5 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, OH, OR^6 , NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкил), $N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, $NHCOR^6$, CN, C_{3-7} циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, COR^6 и SO_2R^6 ;

альтернативно, два R^5 , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо, выбранное из группы, состоящей из фенила, 5-6-членного гетероарила, C_{4-6} циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, все из которых необязательно замещены одним, двумя или тремя R^7 ;

каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{0-6} алкил- C_{6-10} арила, C_{0-6} алкил-5-10-членного гетероарила, OC_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, галогена, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкил) и $N(C_{1-6}$ алкил) $_2$;

каждый R^7 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, OH, OC_{1-6} алкила, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкил), $N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, CN, COR^8 и SO_2R^8 ;

каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, OC_{1-6} алкила, галогена, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкил) и $N(C_{1-6}$ алкил) $_2$;

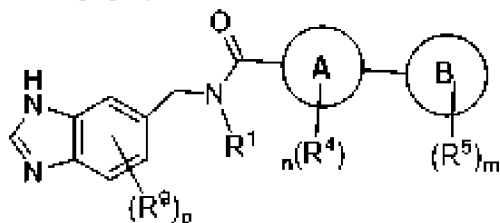
каждый R^9 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, OC_{1-6} алкила, галогена, CN, OH, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкил) и $N(C_{1-6}$ алкил) $_2$;

m равно 0, 1, 2 или 3;

n равно 1, 2 или 3; и

p равно 0, 1, 2 или 3.

19. Соединение по п. 18, где соединение формулы III представляет собой соединение формулы IIIa:

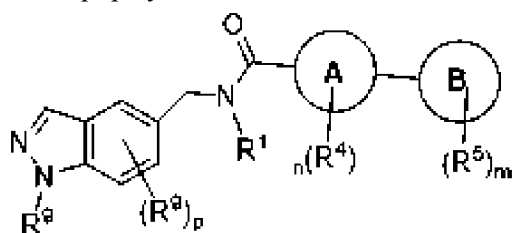


(IIIa)

или его фармацевтически приемлемую соль.

20. Соединение по п. 18, где соединение формулы III представляет собой

соединение формулы IIIb:

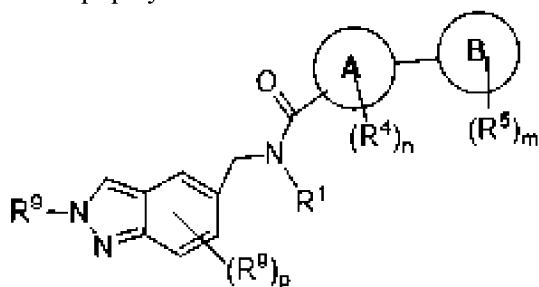


(IIIb)

где p равно 0, 1 или 2;

или его фармацевтически приемлемую соль.

21. Соединение по п. 18, где соединение формулы III представляет собой соединение формулы IIIc:



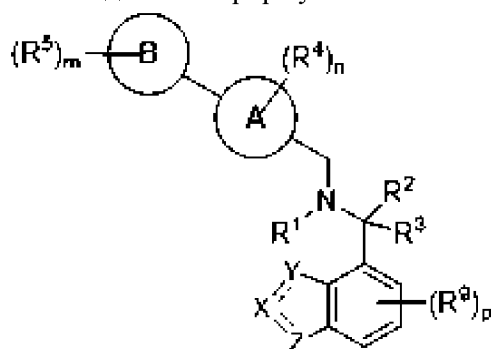
(IIIc)

где p равно 0, 1 или 2;

или его фармацевтически приемлемую соль.

22. Соединение по любому из пп. 18-21, где соединение формулы III выбрано из группы, состоящей из соединения из таблицы 5, или его фармацевтически приемлемой соли.

23. Соединение формулы IV:



(IV)

или его фармацевтически приемлемая соль;

где

== представляет собой необязательную двойную связь;

X представляет собой CH, N, NH или N(C₁₋₆ алкил);

Y и Z каждый независимо выбран из группы, состоящей из NH, NR⁹, O, S, N, CH и CR⁹;

кольцо А выбрано из группы, состоящей из C_{6-10} арила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкила и 4-10-членного гетероциклоалкила;

кольцо В выбрано из группы, состоящей из фенила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-6} циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила;

альтернативно, кольцо В отсутствует и m равно 0;

R^1 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила и C_{3-6} циклоалкила, причем алкил и циклоалкил каждый необязательно замещен R^6 ;

R^2 и R^3 каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила;

альтернативно, R^2 и R^3 , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из группы, состоящей из C_{3-7} циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила;

каждый R^4 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, галогена, OH, OR^6 , NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкил), $N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, $NHCOR^6$, CN, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила и COR^6 ;

альтернативно, два R^4 , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо, выбранное из группы, состоящей из фенила, 5-6-членного гетероарила, C_{4-6} циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, все из которых необязательно замещены одним, двумя или тремя R^7 ;

каждый R^5 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, OH, OR^6 , NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкил), $N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, $NHCOR^6$, CN, C_{3-7} циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, COR^6 и SO_2R^6 ;

альтернативно, два R^5 , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо, выбранное из группы, состоящей из фенила, 5-6-членного гетероарила, C_{4-6} циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, все из которых необязательно замещены одним, двумя или тремя R^7 ;

каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{0-6} алкил- C_{6-10} арила, C_{0-6} алкил-5-10-членного гетероарила, OC_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, галогена, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкил) и $N(C_{1-6}$ алкил) $_2$;

каждый R^7 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, OH, OC_{1-6} алкила, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкил), $N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, CN, COR^8 и SO_2R^8 ;

каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, OC_{1-6} алкила, галогена, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкил) и $N(C_{1-6}$ алкил) $_2$;

каждый R^9 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, OC_{1-6} алкила, галогена, CN, OH, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкил) и $N(C_{1-6}$ алкил) $_2$;

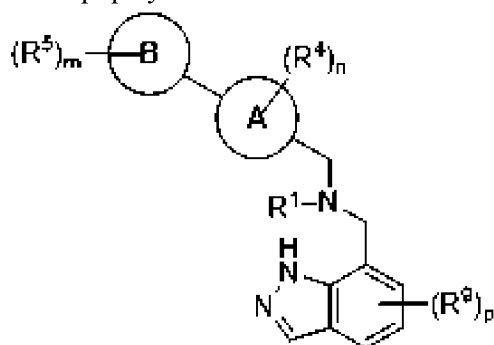
m равно 0, 1, 2 или 3;

n равно 1, 2 или 3; и

p равно 0, 1, 2 или 3.

24. Соединение по п. 23, где соединение формулы IV представляет собой

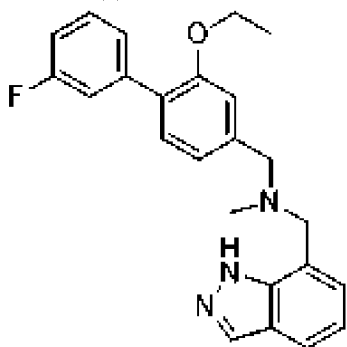
соединение формулы IVa:



(IVa)

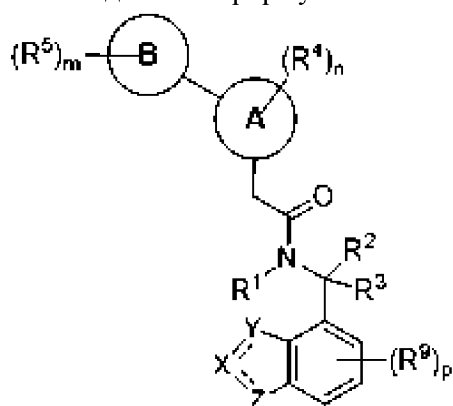
или его фармацевтически приемлемую соль.

25. Соединение по п. 23 или 24, где соединение формулы IV представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

26. Соединение формулы V:



(V)

или его фармацевтически приемлемая соль;

где

== представляет собой необязательную двойную связь;

X представляет собой CH, N, NH или N(C₁₋₆ алкил);

Y и Z каждый независимо выбран из группы, состоящей из NH, NR⁹, O, S, N, CH и CR⁹;

кольцо A выбрано из группы, состоящей из C₆₋₁₀ арила, 5-6-членного гетероарила, C₃₋₁₀ циклоалкила и 4-10-членного гетероциклоалкила;

кольцо B выбрано из группы, состоящей из фенила, 5-6-членного гетероарила, C₃₋₆

циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила;

альтернативно, кольцо В отсутствует и m равно 0;

R^1 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила и C_{3-6} циклоалкила, где алкил и циклоалкил каждый необязательно замещен R^6 ;

R^2 и R^3 каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила;

альтернативно, R^2 и R^3 , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из группы, состоящей из C_{3-7} циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила;

каждый R^4 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, галогена, OH, OR^6 , NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкил), $N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, $NHCOR^6$, CN, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила и COR^6 ;

альтернативно, два R^4 , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо, выбранное из группы, состоящей из фенила, 5-6-членного гетероарила, C_{4-6} циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, все из которых необязательно замещены одним, двумя или тремя R^7 ;

каждый R^5 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, OH, OR^6 , NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкил), $N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, $NHCOR^6$, CN, C_{3-7} циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, COR^6 и SO_2R^6 ;

альтернативно, два R^5 , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо, выбранное из группы, состоящей из фенила, 5-6-членного гетероарила, C_{4-6} циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, все из которых необязательно замещены одним, двумя или тремя R^7 ;

каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{0-6} алкил- C_{6-10} арила, C_{0-6} алкил-5-10-членного гетероарила, OC_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, галогена, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкил) и $N(C_{1-6}$ алкил) $_2$;

каждый R^7 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, OH, OC_{1-6} алкила, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкил), $N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, CN, COR^8 и SO_2R^8 ;

каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, OC_{1-6} алкила, галогена, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкил) и $N(C_{1-6}$ алкил) $_2$;

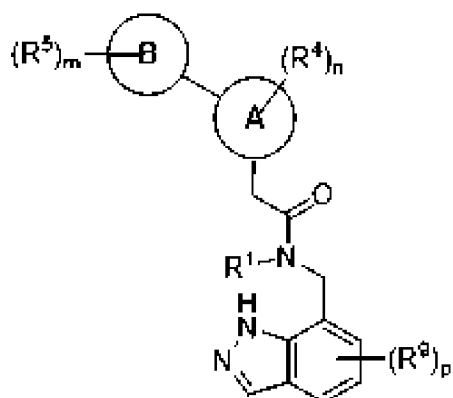
каждый R^9 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, OC_{1-6} алкила, галогена, CN, OH, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкил) и $N(C_{1-6}$ алкил) $_2$;

m равно 0, 1, 2 или 3;

n равно 1, 2 или 3; и

p равно 0, 1, 2 или 3.

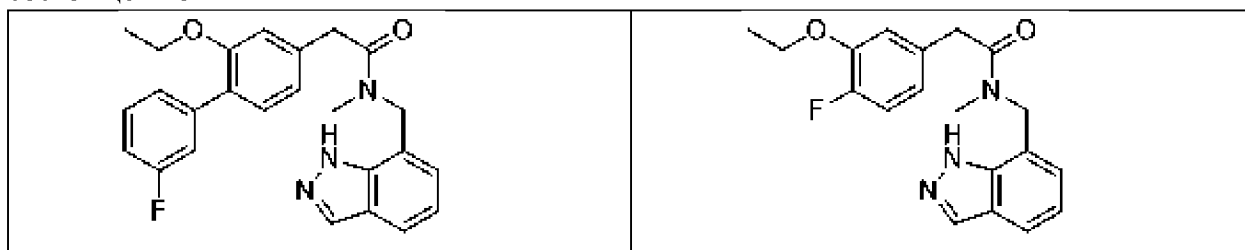
27. Соединение по п. 26, где соединение формулы V представляет собой соединение формулы Va:



(Va)

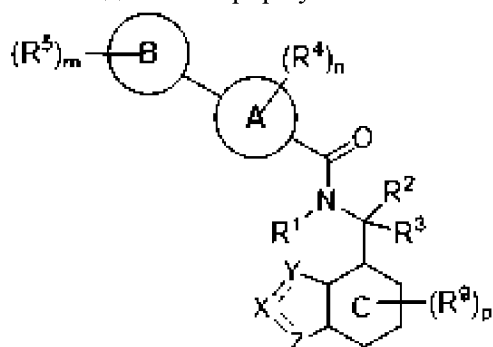
или его фармацевтически приемлемую соль.

28. Соединение по п. 26 или 27, где соединение формулы V выбрано из группы, состоящей из



или его фармацевтически приемлемой соли.

29. Соединение формулы VI:



(VI)

или его фармацевтически приемлемая соль;

где

== представляет собой необязательную двойную связь;

X представляет собой CH, N, NH или N(C₁₋₆ алкил);

Y и Z каждый независимо выбран из группы, состоящей из NH, NR⁹, O, S, N, CH и CR⁹;

кольцо A выбрано из группы, состоящей из C₆₋₁₀ арила, 5-6-членного гетероарила, C₃₋₁₀ циклоалкила и 4-10-членного гетероциклоалкила;

кольцо B выбрано из группы, состоящей из фенила, 5-6-членного гетероарила, C₃₋₆ циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила;

альтернативно, кольцо B отсутствует и m равно 0;

кольцо С представляет собой пиридин;

R^1 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила и C_{3-6} циклоалкила, где алкил и циклоалкил каждый необязательно замещен R^6 ;

R^2 и R^3 каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила;

альтернативно, R^2 и R^3 , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из группы, состоящей из C_{3-7} циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила;

каждый R^4 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, галогена, OH, OR^6 , NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкил), $N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, $NHCOR^6$, CN, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила и COR^6 ;

альтернативно, два R^4 , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо, выбранное из группы, состоящей из фенила, 5-6-членного гетероарила, C_{4-6} циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, все из которых необязательно замещены одним, двумя или тремя R^7 ;

каждый R^5 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, OH, OR^6 , NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкил), $N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, $NHCOR^6$, CN, C_{3-7} циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, COR^6 и SO_2R^6 ;

альтернативно, два R^5 , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо, выбранное из группы, состоящей из фенила, 5-6-членного гетероарила, C_{4-6} циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, все из которых необязательно замещены одним, двумя или тремя R^7 ;

каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{0-6} алкил- C_{6-10} арила, C_{0-6} алкил-5-10-членного гетероарила, OC_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, галогена, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкил) и $N(C_{1-6}$ алкил) $_2$;

каждый R^7 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, OH, OC_{1-6} алкила, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкил), $N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, CN, COR^8 и SO_2R^8 ;

каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, OC_{1-6} алкила, галогена, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкил) и $N(C_{1-6}$ алкил) $_2$;

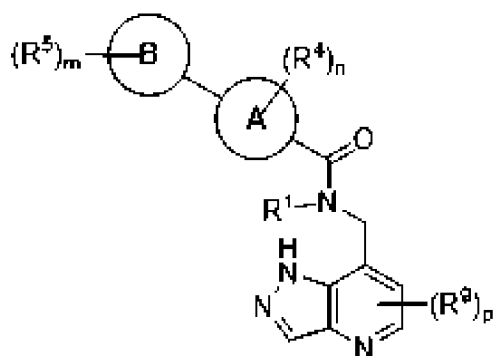
каждый R^9 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, OC_{1-6} алкила, галогена, CN, OH, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкил) и $N(C_{1-6}$ алкил) $_2$;

m равно 0, 1, 2 или 3;

n равно 1, 2 или 3; и

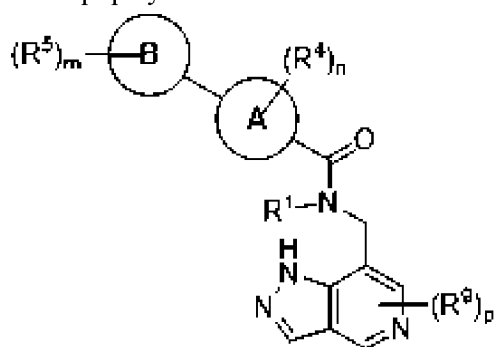
p равно 0, 1, 2 или 3.

30. Соединение по п. 29, где соединение формулы VI представляет собой соединение формулы VIa:

**(VIa)**

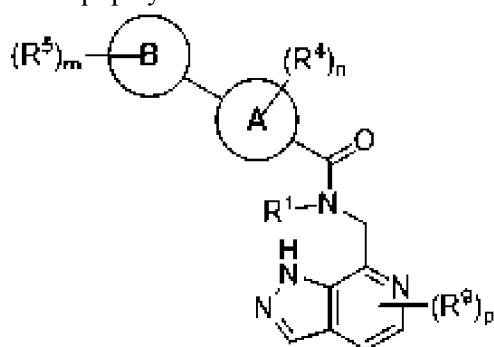
или его фармацевтически приемлемую соль.

31. Соединение по п. 29, где соединение формулы VI представляет собой соединение формулы VIb:

**(VIb)**

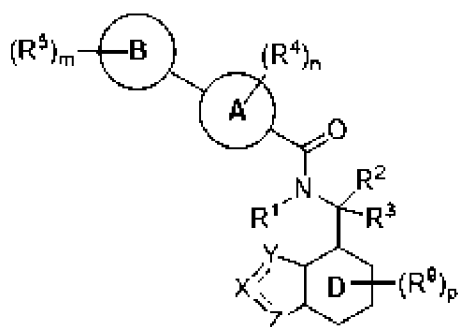
или его фармацевтически приемлемую соль.

32. Соединение по п. 29, где соединение формулы VI представляет собой соединение формулы VIc:

**(VIc)**

или его фармацевтически приемлемую соль.

33. Соединение формулы VII:



(VII)

или его фармацевтически приемлемая соль, где

== представляет собой необязательную двойную связь;

X представляет собой CH, N, NH или N(C₁₋₆ алкил);

Y и Z каждый независимо выбран из группы, состоящей из NH, NR⁹, O, S, N, CH и CR⁹;

кольцо A выбрано из группы, состоящей из C₆₋₁₀ арила, 5-10-членного гетероарила, C₃₋₁₀ циклоалкила и 4-10-членного гетероциклоалкила;

кольцо B выбрано из группы, состоящей из фенила, 5-6-членного гетероарила, C₃₋₆ циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила;

альтернативно, кольцо B отсутствует и m равно 0;

кольцо D представляет собой фенил или пиридин;

R¹ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₆ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, OC₁₋₆ алкила, OC₃₋₆ циклоалкила, O(C₀₋₆ алкил-C₆₋₁₀ арил), C₀₋₆ алкил-C₆₋₁₀ арила и OH, где алкил, арил и циклоалкил каждый необязательно замещен R⁶;

R² и R³ каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₆ алкила, C₃₋₆ циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила;

альтернативно, R² и R³, вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из группы, состоящей из C₃₋₇ циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила;

каждый R⁴ независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, галогена, OH, OR⁶, NH₂, NH(C₁₋₆ алкил), N(C₁₋₆ алкил)₂, C₁₋₆ алкил-NHCOR⁶, NHCOR⁶, CN, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₇ циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила и COR⁶;

альтернативно, два R⁴, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо, выбранное из группы, состоящей из фенила, 5-6-членного гетероарила, C₄₋₆ циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, все из которых необязательно замещены одним, двумя или тремя R⁷;

каждый R⁵ независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, галогена, OH, OR⁶, NH₂, NH(C₁₋₆ алкил), N(C₁₋₆ алкил)₂, NHCOR⁶, CN, C₃₋₇ циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, COR⁶ и SO₂R⁶;

альтернативно, два R⁵, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо, выбранное из группы, состоящей из фенила, 5-6-членного гетероарила, C₄₋₆

циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, все из которых необязательно замещены одним, двумя или тремя R^7 ;

каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{0-6} алкил- C_{6-10} арила, C_{0-6} алкил-5-10-членного гетероарила, OC_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, галогена, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкил) и $N(C_{1-6}$ алкил) $_2$;

каждый R^7 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, OH , OC_{1-6} алкила, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкил), $N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, CN , COR^8 и SO_2R^8 ;

каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, OC_{1-6} алкила, галогена, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкил) и $N(C_{1-6}$ алкил) $_2$;

каждый R^9 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкил- OH , OC_{1-6} алкила, C_{1-6} алкил- $O-C_{1-6}$ алкила, $O(C_{3-6}$ циклоалкил), галогена, CN , OH , NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкил) и $N(C_{1-6}$ алкил) $_2$;

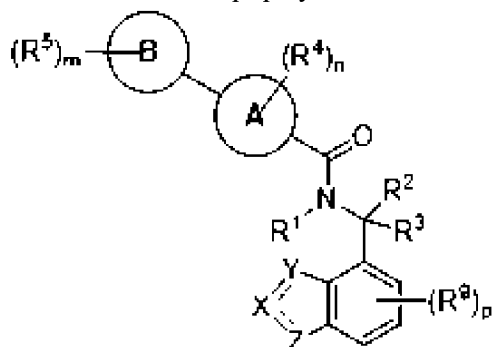
m равно 0, 1, 2 или 3;

n равно 0, 1, 2 или 3; и

p равно 0, 1, 2 или 3.

34. Соединение по любому из пп. 39-33, где соединение формулы VI выбрано из группы, состоящей из соединения из таблицы 6 или таблицы 8, или его фармацевтически приемлемой соли.

35. Соединение формулы X:



(X)

или его фармацевтически приемлемая соль;

где

$\equiv$ представляет собой необязательную двойную связь;

X представляет собой CH , N , NH или $N(C_{1-6}$ алкил);

Y и Z каждый независимо выбран из группы, состоящей из NH , NR^9 , O , S , N , CH и CR^9 ;

кольцо A выбрано из группы, состоящей из C_{6-10} арила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкила и 4-10-членного гетероциклоалкила;

кольцо B выбрано из группы, состоящей из фенила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-6} циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила;

альтернативно, кольцо В отсутствует и m равно 0;

R^1 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила и C_{3-6} циклоалкила, где алкил и циклоалкил каждый необязательно замещен R^6 ;

R^2 и R^3 каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила и 4-10-членного гетероциклоалкила, где алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил каждый необязательно замещен R^6 ;

альтернативно, R^2 и R^3 , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из группы, состоящей из C_{3-7} циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила;

каждый R^4 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкил-О- C_{1-6} алкила, галогена, OH, OR^6 , NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкил), $N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, $NHCOR^6$, CN, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила и COR^6 , где алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил каждый необязательно замещен R^6 ;

альтернативно, два R^4 , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо, выбранное из группы, состоящей из фенила, 5-6-членного гетероарила, C_{4-6} циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, все из которых необязательно замещены одним, двумя или тремя R^7 ;

каждый R^5 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, OH, OR^6 , NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкил), $N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, $NHCOR^6$, CN, C_{3-7} циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, COR^6 и SO_2R^6 ;

альтернативно, два R^5 , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо, выбранное из группы, состоящей из фенила, 5-6-членного гетероарила, C_{4-6} циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, все из которых необязательно замещены одним, двумя или тремя R^7 ;

каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{0-6} алкил- C_{6-10} арила, C_{0-6} алкил-5-10-членного гетероарила, OC_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, галогена, OH, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкил) и $N(C_{1-6}$ алкил) $_2$;

каждый R^7 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, OH, OC_{1-6} алкила, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкил), $N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, CN, COR^8 и SO_2R^8 ;

каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, OC_{1-6} алкила, галогена, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкил) и $N(C_{1-6}$ алкил) $_2$;

каждый R^9 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, OC_{1-6} алкила, галогена, CN, OH, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкил), $N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, $C(O)NHR^8$, $C(O)N(R^8)_2$ и $NHC(O)R^8$;

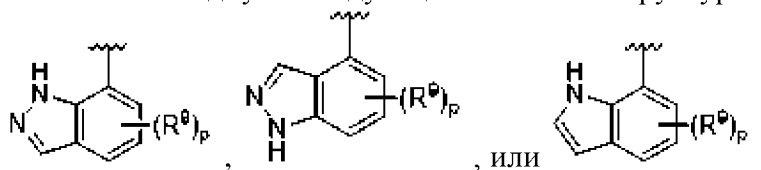
m равно 0, 1, 2 или 3;

n равно 1, 2 или 3; и

p равно 0, 1, 2 или 3.

36. Соединение по п. 35, где соединение формулы X выбрано из группы, состоящей из соединения из таблицы 7, или его фармацевтически приемлемой соли.

37. Соединение по любому из пп. 1, 14, 23, 26, 33 и 35, где соединение формулы I, II, IV, VII и X имеет одну из следующих основных структур:



38. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-37 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

39. Способ ингибирования инфламмасомы NLRP3 у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-37 или фармацевтической композиции по п. 38.

40. Способ лечения воспаления у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-37 или фармацевтической композиции по п. 38.

41. Способ лечения воспалительного старения у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-37 или фармацевтической композиции по п. 38.

42. Способ лечения криопирин-ассоциированного периодического синдрома (CAPS) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-37 или фармацевтической композиции по п. 38.

43. Способ лечения заболевания или расстройства внутреннего уха у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-37 или фармацевтической композиции по п. 38.

44. Способ по п. 43, в котором заболевание или расстройство внутреннего уха выбрано из группы, состоящей из потери слуха, нарушения слуха, головокружения, болезни Меньера и шума в ушах.

По доверенности