

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392841 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.03.01

(22) Дата подачи заявки
2022.05.12

(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) СУЛЬФОКСИМИНСОДЕРЖАЩЕЕ СОЕДИНЕНИЕ-ИНГИБИТОР ATR

(31) 202110517129.X

(32) 2021.05.12

(33) CN

(86) PCT/CN2022/092494

(87) WO 2022/237875 2022.11.17

(71) Заявитель:

ЧИА ТАЙ ТЯНЦИН
ФАРМАСЬЮТИКАЛ ГРУП КО.,
ЛТД. (CN)

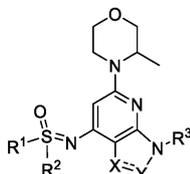
(72) Изобретатель:

Чжан Иньшэн, Чжу Янь, Лю Баоминь,
Гай Ко, Чэнь Шаовэй, Ши Вэй (CN)

(74) Представитель:

Билык А.В., Поликарпов А.В.,
Соколова М.В., Путинцев А.И.,
Черкас Д.А., Игнатъев А.В., Дмитриев
А.В., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Сульфоксиминсодержащее соединение-ингибитор ATR, как представлено формулой (I), способ его получения, фармацевтическая композиция, содержащая данное соединение, и их применение в лечении связанных с ATR или опосредованных ATR заболеваний и/или расстройств.



A1

202392841

202392841

A1

СУЛЬФОКСИМИНСОДЕРЖАЩЕЕ СОЕДИНЕНИЕ-ИНГИБИТОР ATR

Область техники

Настоящее изобретение относится к сульфоксиминсодержащему соединению-ингибитору ATR, способу его получения, фармацевтической композиции, содержащей данное соединение, и их применению в лечении связанного с ATR или опосредованного ATR заболевания и/или расстройства.

Предшествующий уровень техники

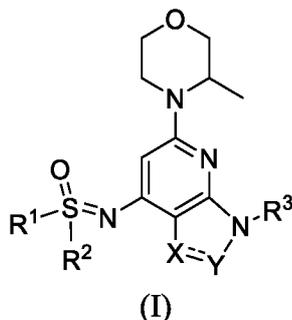
Киназа ATR (атаксия-телеангиэктазия и Rad3-родственный белок) представляет собой протеинкиназу, которая реагирует на клетки с повреждением ДНК. При активации ATR может регулировать, посредством различных сигналов, жизненные процессы клетки, включая остановку клеточного цикла, ингибирование ориджинов репликации, инициацию репликационных вилок и репарацию дуплексов ДНК. Киназа ATR работает с киназой ATM (мутированная атаксия-телеангиэктазия) и многими другими белками для модуляции клеточных реакций на повреждение ДНК, обычно называемых ответом на повреждение ДНК (DNA damage response, DDR). Когда клетка распознает повреждение ДНК посредством DDR, она немедленно активирует программу репарации ДНК и активирует контрольные точки клеточного цикла для остановки нормального клеточного цикла, тем самым предоставляя время для репарации ДНК. В отсутствие DDR клетки были бы более восприимчивы к эндогенному повреждению клеток или к повреждению ДНК, возникающему в результате химиотерапии и лучевой терапии для лечения рака, и быстрее бы погибали.

Многие раковые клетки имеют дефекты в пути репарации ДНК, демонстрируя сильную зависимость от остающихся интактными белков репарации ДНК, включая ATR. ATR является ключевым элементом DDR, который реагирует на репликацию поврежденной ДНК. Он имеет решающее значение для поддержания стабильности и целостности генома и способствует выживанию клеток. Многие раковые клетки в большей степени, чем нормальные клетки, опираются на путь ATR для регуляции репарации повреждений клеточной ДНК, способствующей выживанию клеток, что делает ATR многообещающей мишенью для лечения рака. Таким образом, ингибиторы ATR оказывают потенциальное терапевтическое воздействие на такие опухолевые клетки.

В продаже не имеется ингибиторов АТР. Поиск и разработка более безопасных и эффективных ингибиторов АТР представляют огромное значение.

Краткое изложение сущности изобретения

В одном аспекте настоящего изобретения предложено соединение формулы (I), его стереоизомер или их фармацевтически приемлемая соль:



где

==== представляет собой двойную связь, X выбран из CR^a, и Y выбран из N; или
 ===== представляет собой одинарную связь, X выбран из C=O, и Y выбран из NR^b;

R^a выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксид, циано, галогена, C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆-алкиламино, C₃₋₁₀-циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и C₃₋₁₀-циклоалкил-C₂₋₆-алкинила, где указанные C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆-алкиламино, C₃₋₁₀-циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил и C₃₋₁₀-циклоалкил-C₂₋₆-алкинил возможно замещены одним или более заместителями галогена, гидроксид или циано;

R^b выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₆-алкила;

R¹ и R² каждый независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₁₀-алкила, C₃₋₁₀-циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀-членного арила и 5-10-членного гетероарила, где указанные C₃₋₁₀-циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀-членный арил и 5-10-членный гетероарил возможно замещены одним или более R^c;

или R¹ и R², вместе с атомом серы, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероцикл, и указанный 3-10-членный гетероцикл возможно замещен одним или более R^d;

R^c и R^d каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид, амино, C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆-алкил-C(O)-, C₁₋₆-алкил-S(O)₂-, C₃₋₁₀-циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀-членного арила и 5-10-членного гетероарила;

R³ выбран из 5-10-членного гетероарила, возможно замещенного одним или более R^e;

R^e выбран из группы, состоящей из гидроксигруппы, аминогруппы, галогенной, C_{1-6} -алкильной, C_{1-3} -галогеналкильной, C_{3-6} -циклоалкильной и 3-6-членного гетероциклоалкильного.

В некоторых воплощениях R^a выбран из группы, состоящей из водорода, галогенной, C_{1-6} -алкильной, C_{1-6} -алкоксигруппы, C_{3-10} -циклоалкильной и C_{3-10} -циклоалкил- C_{2-6} -алкинильной, где указанные C_{1-6} -алкил-, C_{1-6} -алкоксигруппы, C_{3-10} -циклоалкил- и C_{3-10} -циклоалкил- C_{2-6} -алкинил-группы возможно замещены одним или более галогенами.

В некоторых воплощениях R^a выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксигруппы, галогенной и C_{1-6} -алкильной, где указанный C_{1-6} -алкил-группы возможно замещены одним или более галогенами. В некоторых воплощениях R^a выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксигруппы, галогенной и C_{1-3} -алкильной, где указанный C_{1-3} -алкил-группы возможно замещены одним или более галогенами.

В некоторых воплощениях R^a выбран из группы, состоящей из водорода, галогенной, C_{1-4} -алкильной, C_{1-4} -алкоксигруппы, C_{3-6} -циклоалкильной и C_{3-6} -циклоалкил- C_{2-4} -алкинильной, где указанные C_{1-4} -алкил-, C_{1-4} -алкоксигруппы, C_{3-6} -циклоалкил- и C_{3-6} -циклоалкил- C_{2-4} -алкинил-группы возможно замещены одним или более галогенами.

В некоторых воплощениях R^a выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, брома, йода, метила, этила, *n*-пропила, изопрпила, *n*-бутила, изобутила, *трет*-бутила, метокси-, этокси-, *n*-пропокси-, изопрпокси-, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклопропилэтинила и циклопропилпропина, где указанные метил-, этил-, *n*-пропил-, изопрпил-, *n*-бутил-, изобутил-, *трет*-бутил-, метокси-, этокси-, *n*-пропокси-, изопрпокси-, циклопропил-, циклобутил-, циклопентил-, циклогексил-, циклопропилэтил- и циклопропилпропил-группы возможно замещены одним или более галогенами.

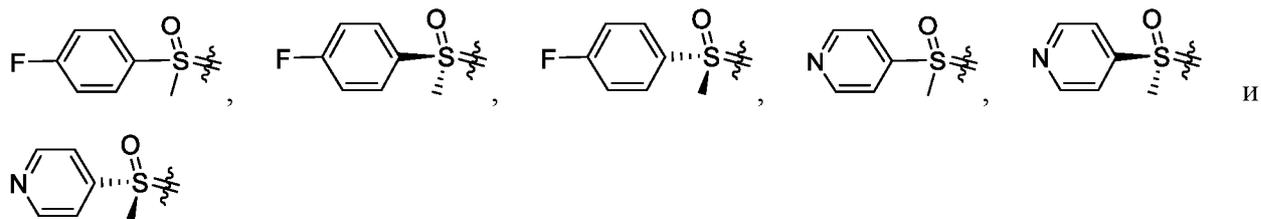
В некоторых воплощениях R^a выбран из группы, состоящей из водорода, брома, метила, *n*-пропила, изобутила, *трет*-бутила, метокси-, циклопропила и циклопропилэтинила, где указанные метил-, *n*-пропил-, изобутил-, *трет*-бутил-, метокси-, циклопропил- и циклопропилэтил-группы возможно замещены одним или более галогенами.

В некоторых воплощениях R^a выбран из группы, состоящей из водорода, брома, метила, трифторметила, 3,3,3-трифторпропила, изобутила, *трет*-бутила, дифторметокси-, циклопропила и циклопропилэтинила.

В некоторых воплощениях R^a выбран из группы, состоящей из водорода и галогенной.

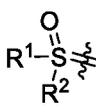
В некоторых воплощениях R^a выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора и брома.

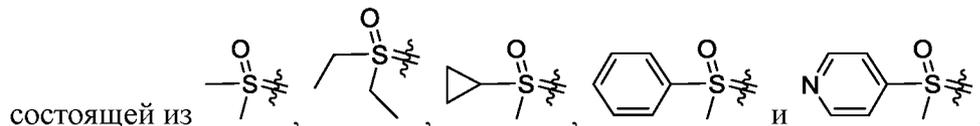
В некоторых воплощениях R^a выбран из группы, состоящей из водорода и брома.



В некоторых воплощениях R^1 и R^2 каждый независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} -алкила, C_{3-4} -циклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила, где указанные C_{3-4} -циклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил возможно замещены одним или более R^c .

В некоторых воплощениях R^1 и R^2 каждый независимо выбран из группы, состоящей из метила, этила, циклопропила, фенила и пиридинила.

В некоторых воплощениях структурный элемент  выбран из группы,



В некоторых воплощениях R^c и R^d каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксидной, амино-, C_{1-4} -алкил-, C_{1-4} -алкокси-, C_{1-4} -алкил- $C(O)-$, C_{1-4} -алкил- $S(O)_2-$, C_{3-8} -циклоалкил-, 3-8-членного гетероциклоалкил-, C_{6-8} -членного арила и 5-8-членного гетероарила.

В некоторых воплощениях R^c и R^d каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксидной, амино-, C_{1-3} -алкил-, C_{1-3} -алкокси-, C_{1-3} -алкил- $C(O)-$, C_{1-3} -алкил- $S(O)_2-$, C_{3-6} -циклоалкил-, 3-6-членного гетероциклоалкил-, фенила и 5-6-членного гетероарила.

В некоторых воплощениях R^c и R^d каждый независимо выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, брома, гидроксидной, амино-, метила, этила, *n*-пропила, изопропила, метокси-, этокси-, *n*-пропокси-, изопропокси-, $CH_3C(O)-$, $CH_3CH_2C(O)-$, $CH_3CH_2CH_2C(O)-$, $(CH_3)_2CH(O)-$, $CH_3S(O)_2-$, $CH_3CH_2S(O)_2-$, $CH_3CH_2CH_2S(O)_2-$, $(CH_3)_2CHS(O)_2-$, циклопропила, циклопентила, циклогексила, тетрагидрофуранила, тетрагидропирролила, пиперазинила, пиперидинила, фенила, фуранила, пирролила, тиенила, пиридинила и пиримидинила.

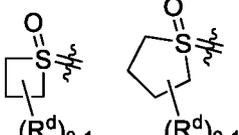
В некоторых воплощениях R^c и R^d каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксидной, амино-, C_{1-4} -алкил- и C_{1-4} -алкокси-. В некоторых воплощениях R^c и R^d каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксидной, амино-, C_{1-3} -алкил- и C_{1-3} -алкокси-. В некоторых воплощениях R^c и R^d каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C_{1-3} -алкила.

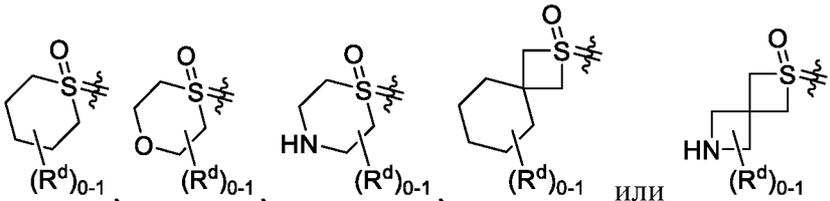
В некоторых воплощениях R^c выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид, амино, C_{1-3} -алкила, C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -алкил- $C(O)-$ и C_{1-3} -алкил- $S(O)_2-$. В некоторых воплощениях R^c выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид и амино. В некоторых воплощениях R^c выбран из группы, состоящей из фтора, хлора и брома. В некоторых воплощениях R^c выбран из брома.

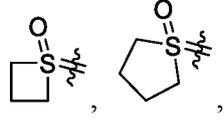
В некоторых воплощениях R^1 и R^2 , вместе с атомом серы, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членный гетероциклоалкил, и указанный гетероциклоалкил возможно замещен одним или более R^d .

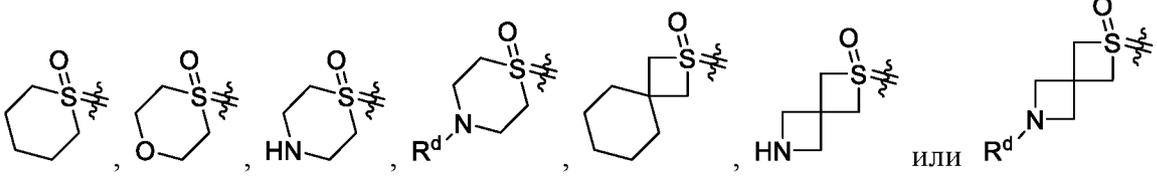
В некоторых воплощениях R^1 и R^2 , вместе с атомом серы, к которому они присоединены, образуют 4-6-членный моногетероциклоалкил или 7-10-членный спирогетероциклоалкил, и указанные моногетероциклоалкил и спирогетероциклоалкил возможно замещены одним или более R^d .

В некоторых воплощениях R^1 и R^2 , вместе с атомом серы, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членный моногетероциклоалкил или 7- или 9-членный спирогетероциклоалкил, и указанные моногетероциклоалкил и спирогетероциклоалкил возможно замещены 1, 2 или 3 R^d . В некоторых воплощениях R^1 и

R^2 , вместе с атомом серы, к которому они присоединены, образуют  $(R^d)_{0-1}$, $(R^d)_{0-1}$,

 $(R^d)_{0-1}$, $(R^d)_{0-1}$, $(R^d)_{0-1}$, $(R^d)_{0-1}$ или $(R^d)_{0-1}$. В некоторых воплощениях R^1

и R^2 , вместе с атомом серы, к которому они присоединены, образуют  $(R^d)_{0-1}$, $(R^d)_{0-1}$,

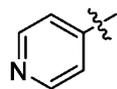
 $(R^d)_{0-1}$, $(R^d)_{0-1}$, $(R^d)_{0-1}$, $(R^d)_{0-1}$, $(R^d)_{0-1}$ или $(R^d)_{0-1}$.

В некоторых воплощениях R^d выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид, амино, C_{1-3} -алкила, C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -алкил- $C(O)-$, C_{1-3} -алкил- $S(O)_2-$, C_{3-6} -циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила (например 3-, 4-, 5- или 6-членного), фенила и 5-6-членного гетероарила. В некоторых воплощениях R^d выбран из группы, состоящей из галогена,

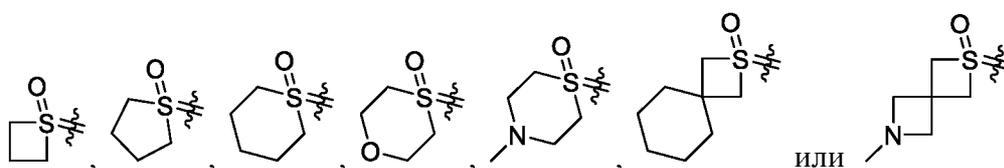
гидрокси, амина, C₁₋₃-алкила и C₁₋₃-алкокси. В некоторых воплощениях R^d выбран из группы, состоящей из C₁₋₃-алкила и C₁₋₃-алкокси.

В некоторых воплощениях R^d выбран из C₁₋₆-алкила. В некоторых воплощениях R^d выбран из C₁₋₃-алкила. В некоторых воплощениях R^d выбран из группы, состоящей из метила, этила, *n*-пропила и изопропила. В некоторых воплощениях R^d выбран из метила.

В некоторых воплощениях R¹ и R² каждый независимо выбран из группы, состоящей из метила, этила, *трет*-бутила, циклопропила, циклопентила, циклогексила, фенила и



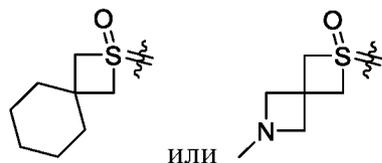
; или R¹ и R², вместе с атомом серы, к которому они присоединены, образуют



В некоторых воплощениях R¹ и R² каждый независимо выбран из группы, состоящей

из метила, этила, циклопропила, фенила и ; или R¹ и R², вместе с атомом серы, к

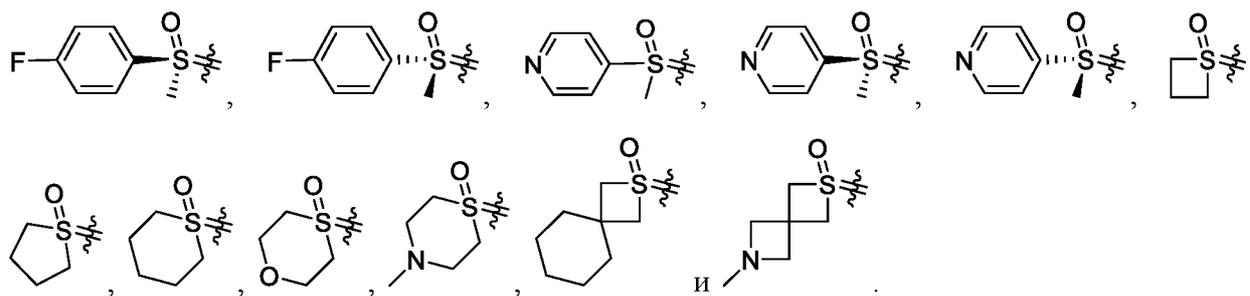
которому они присоединены, образуют ,



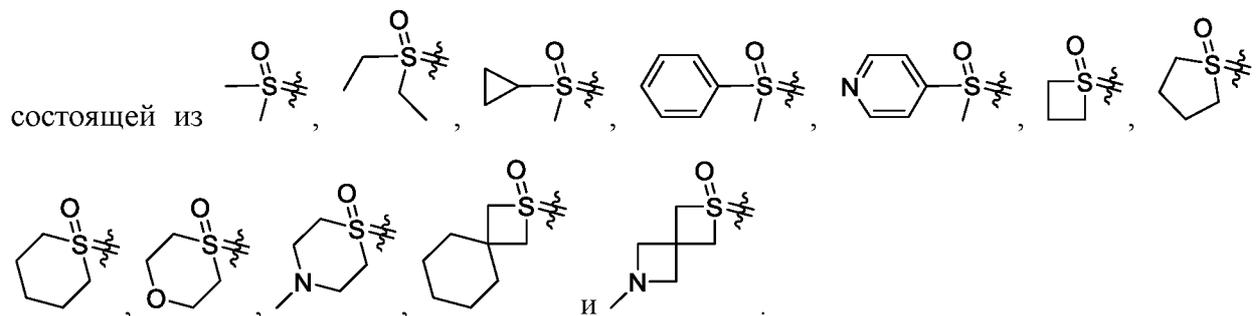
или

В некоторых воплощениях структурный элемент выбран из группы,

состоящей из ,



В некоторых воплощениях структурный элемент $\begin{matrix} \text{R}^1 \\ | \\ \text{S} \\ | \\ \text{R}^2 \end{matrix}$ выбран из группы,



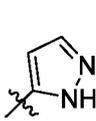
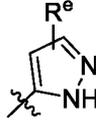
В некоторых воплощениях R^3 выбран из 5-6-членного гетероарила, возможно замещенного одним или более R^e .

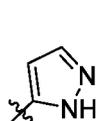
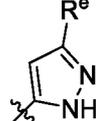
В некоторых воплощениях R^3 выбран из 5-членного гетероарила, возможно замещенного одним или более R^e .

В некоторых воплощениях R^3 выбран из 5-членного N-содержащего гетероарила, возможно замещенного одним или более R^e .

В некоторых воплощениях R^3 выбран из пиразолила, возможно замещенного одним или более R^e .

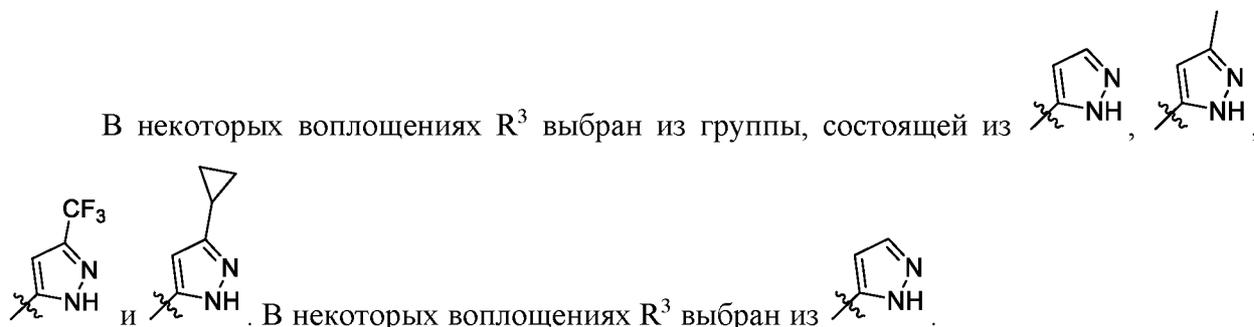
В некоторых воплощениях R^3 выбран из пиразолила, возможно замещенного одним R^e .

В некоторых воплощениях R^3 выбран из группы, состоящей из  и .

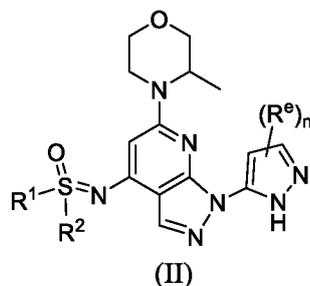
В некоторых воплощениях R^3 выбран из группы, состоящей из  и .

В некоторых воплощениях R^e выбран из группы, состоящей из гидроксидной, аминной, галогенной, C_1 -алкильной, C_1 -галогеналкильной, C_{3-6} -циклоалкильной и 3-6-членного гетероциклоалкильной.

В некоторых воплощениях R^e выбран из группы, состоящей из C_1 -алкила, C_1 -галогеналкила и C_3 -циклоалкила. В некоторых воплощениях R^e выбран из группы, состоящей из метила, трифторметила и циклопропила.

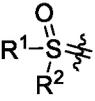


В некоторых воплощениях соединение формулы (I), его стереоизомер или их фармацевтически приемлемая соль по настоящему изобретению выбраны из соединения формулы (II), его стереоизомера или их фармацевтически приемлемой соли

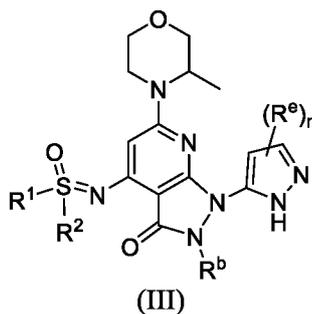


где R^1 , R^2 и R^e являются такими, как определено выше;

n выбран из группы, состоящей из 0, 1 и 2. В некоторых воплощениях n выбран из группы, состоящей из 0 и 1.

В некоторых воплощениях структурный элемент  является таким, как определено выше.

В некоторых воплощениях соединение формулы (I), его стереоизомер или их фармацевтически приемлемая соль по настоящему изобретению выбраны из соединения формулы (III), его стереоизомера или их фармацевтически приемлемой соли

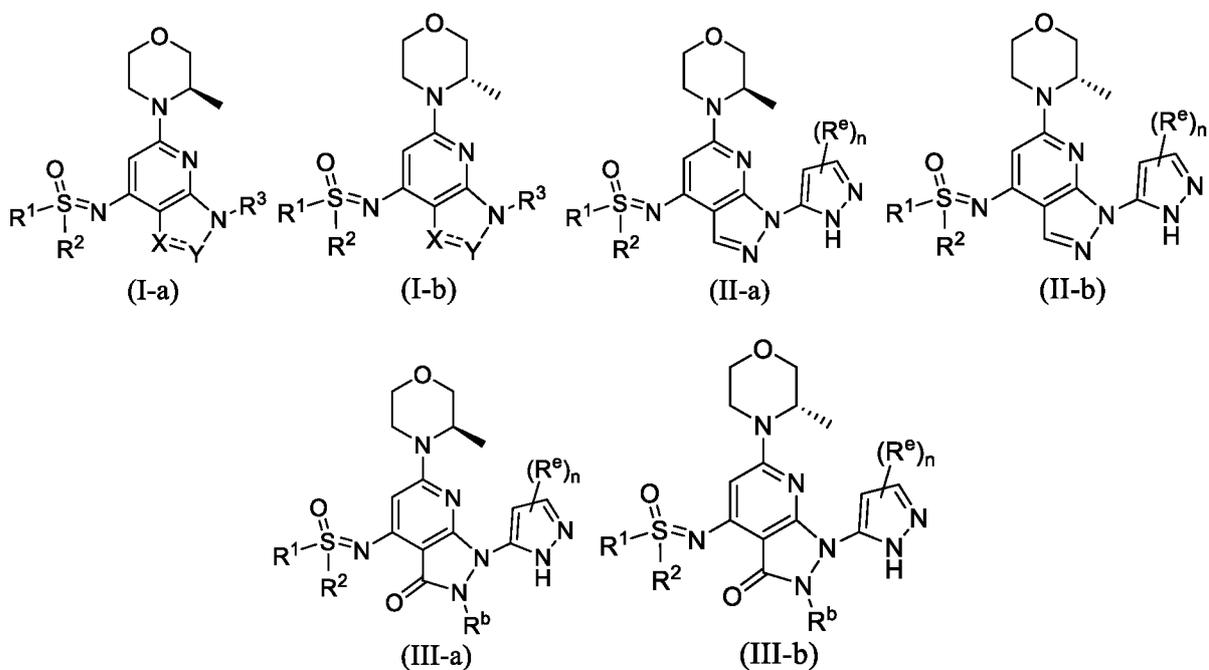


где R^1 , R^2 , R^b и R^e являются такими, как определено выше;

n выбран из группы, состоящей из 0, 1 и 2. В некоторых воплощениях n выбран из группы, состоящей из 0 и 1.

В некоторых воплощениях структурный элемент  является таким, как определено выше.

В некоторых воплощениях соединение формулы (I), его стереоизомер или их фармацевтически приемлемая соль по настоящему изобретению выбраны из группы, состоящей из соединения формулы (I-a), соединения формулы (I-b), соединения формулы (II-a), соединения формулы (II-b), соединения формулы (III-a), соединения формулы (III-b), его стереоизомера или их фармацевтически приемлемой соли

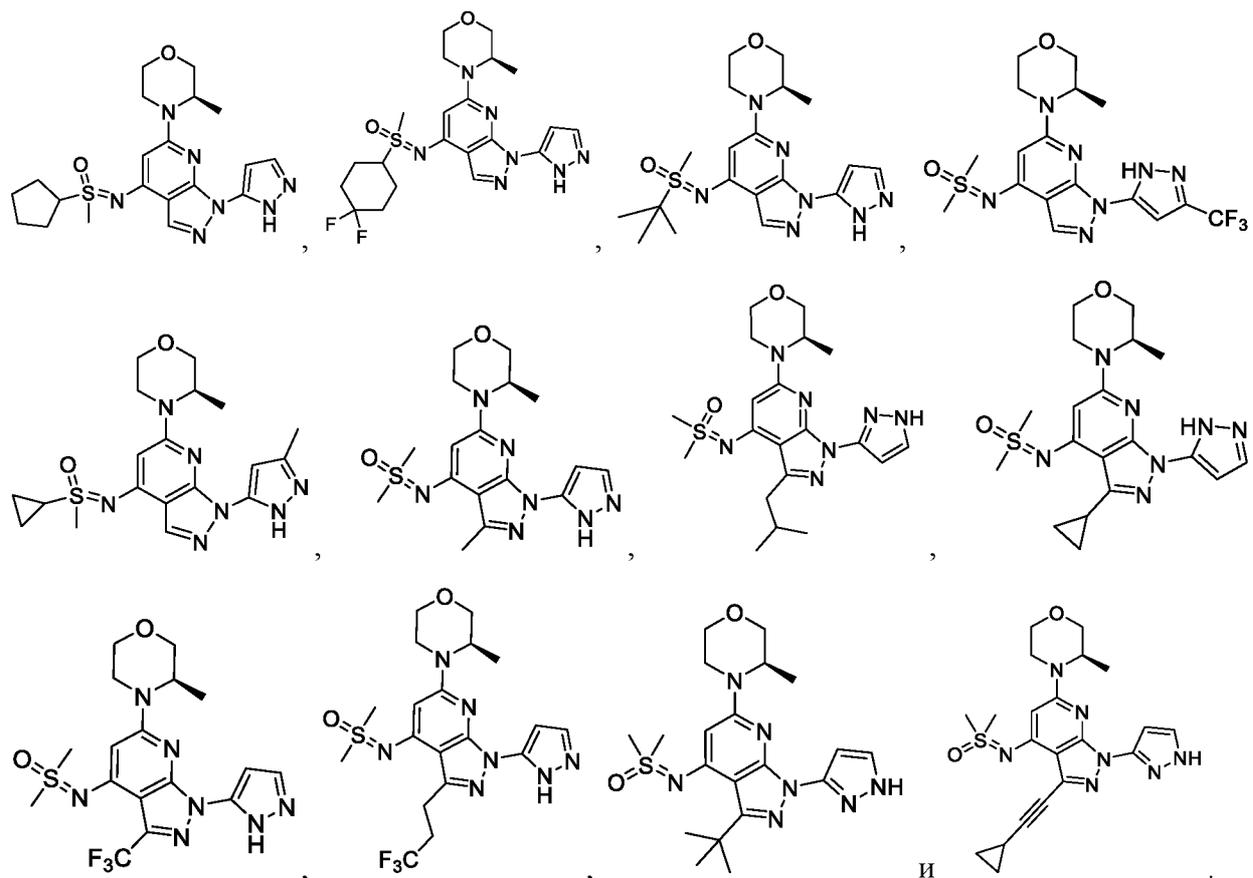


где X , Y , R^1 , R^2 , R^3 , R^b и R^e являются такими, как определено выше;

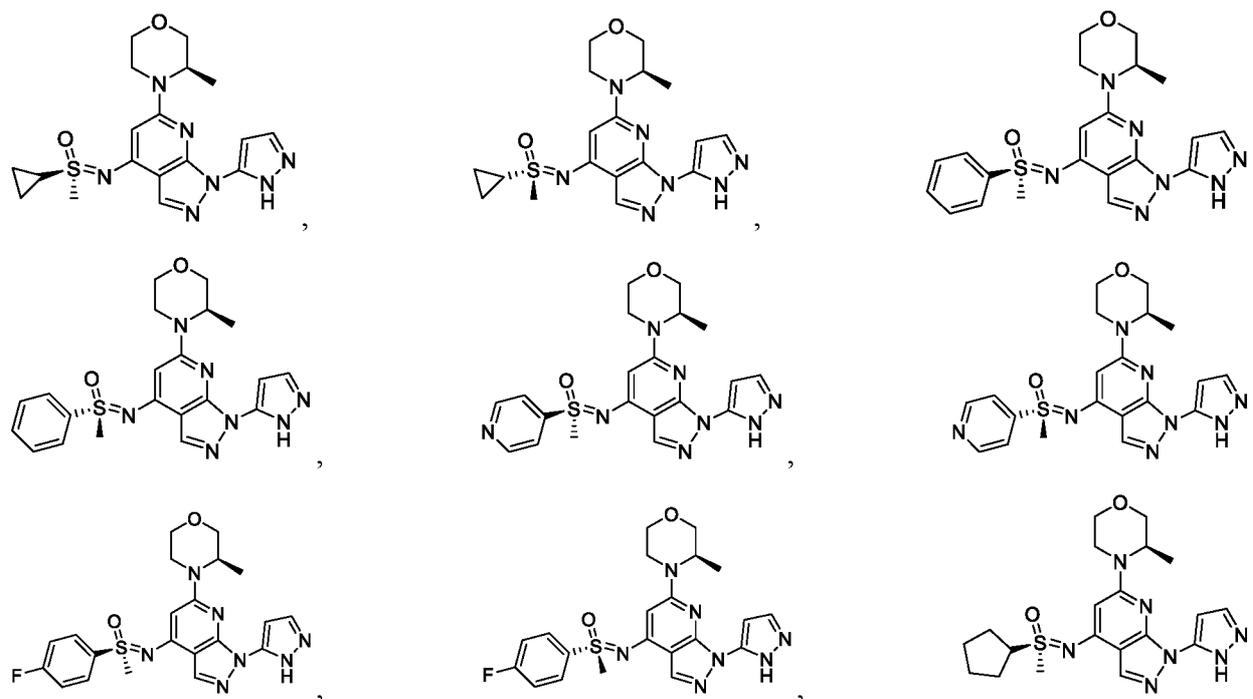
n выбран из группы, состоящей из 0, 1 и 2. В некоторых воплощениях n выбран из группы, состоящей из 0 и 1.

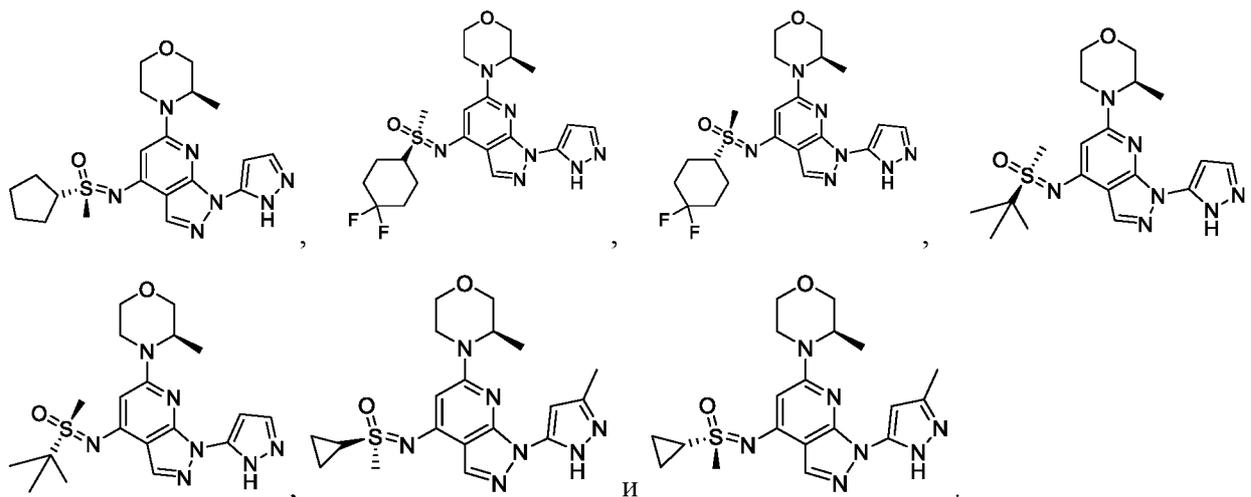
В некоторых воплощениях структурный элемент  является таким, как определено выше.

В некоторых воплощениях гетероатомы в гетероциклиле, гетероциклоалкиле и гетероариле выбраны из группы, состоящей из N, O и S; кроме того, число гетероатомов может быть выбрано из группы, состоящей из 1, 2 и 3.



В некоторых воплощениях соединение формулы (I) по настоящему изобретению выбрано из группы, состоящей из следующих соединений, их стереоизомеров и их фармацевтически приемлемых солей:





В еще одном аспекте в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, его стереоизомер или их фармацевтически приемлемую соль по настоящему изобретению. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция по настоящему изобретению дополнительно содержит фармацевтически приемлемый эксципиент.

В еще одном аспекте в настоящем изобретении предложен способ ингибирования ATR-киназы у млекопитающего, включающий введение млекопитающему, предпочтительно человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения, его стереоизомера или их фармацевтически приемлемой соли или их фармацевтической композиции, описанной выше.

В еще одном аспекте в настоящем изобретении предложено применение соединения, его стереоизомера или их фармацевтически приемлемой соли или их фармацевтической композиции, описанной выше, для изготовления лекарственного средства для ингибирования ATR-киназы.

В еще одном аспекте в настоящем изобретении предложено применение соединения, его стереоизомера или их фармацевтически приемлемой соли или их фармацевтической композиции, описанной выше, в ингибировании ATR-киназы.

В еще одном аспекте в настоящем изобретении предложено соединение, его стереоизомер или их фармацевтически приемлемая соль или их фармацевтическая композиция, описанная выше, для ингибирования ATR-киназы.

В еще одном аспекте в настоящем изобретении предложен способ лечения связанного с ATR или опосредованного ATR заболевания и/или расстройства у млекопитающего, включающий введение млекопитающему, предпочтительно человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения, его

стереоизомера или их фармацевтически приемлемой соли или их фармацевтической композиции, описанной выше.

В еще одном аспекте в настоящем изобретении предложено применение соединения, его стереоизомера или их фармацевтически приемлемой соли или их фармацевтической композиции, описанной выше, для изготовления лекарственного средства для лечения связанного с ATR или опосредованного ATR заболевания и/или расстройства.

В еще одном аспекте в настоящем изобретении предложено применение соединения, его стереоизомера или их фармацевтически приемлемой соли или их фармацевтической композиции, описанной выше, в лечении связанного с ATR или опосредованного ATR заболевания и/или расстройства.

В еще одном аспекте в настоящем изобретении предложено соединение, его стереоизомер или их фармацевтически приемлемая соль или их фармацевтическая композиция, описанная выше, для применения в лечении связанного с ATR или опосредованного ATR заболевания и/или расстройства.

В некоторых воплощениях связанное с ATR или опосредованное ATR заболевание и/или расстройство выбрано из гиперпролиферативного заболевания, такого как рак. В некоторых воплощениях рак выбран из группы, состоящей из рака печени, рака яичников, рака молочной железы, рака кожи, колоректального рака, рака легких, лимфомы и тому подобное.

Соединение по настоящему изобретению обладает хорошей ингибирующей активностью *in vitro* в отношении киназ и клеточной пролиферации, демонстрирует стабильный метаболизм *in vivo* и *in vitro*, а также имеет относительно хорошую экспозицию *in vivo*, период полувыведения и биодоступность.

Определения

Если не указано иное, следующие термины, используемые в настоящей заявке, должны иметь следующие значения. Определенный термин, если специально не определено иное, не следует считать неопределенным или неясным, но толковать в соответствии с его общепринятым значением в данной области. При упоминании торгового названия подразумевается ссылка на соответствующий коммерческий продукт или его активный ингредиент.

Химическая связь « \equiv » представляет собой одинарную или двойную связь в зависимости от групп, присоединенных к двум концам химической связи. Например, химическая связь « \equiv » представляет собой двойную связь, когда X и Y, присоединенные к двум концам химической связи, представляют собой CR^a или N,

соответственно; химическая связь «~~=====~~» представляет собой одинарную связь, когда один из X и Y, присоединенных к двум концам химической связи, представляет собой CO или NR^a. Специалистам в данной области техники будет понятно, что выбор X и Y не нарушает правил валентности.

Термин «замещенный» означает, что любой один или более атомов водорода по определенному атому замещены заместителями, при условии что валентность конкретного атома нормальная и образуемое в результате соединение является стабильным. Когда заместителем является оксо (т.е. =O), это означает, что замещены два атома водорода, и оксо не доступно в ароматической группе.

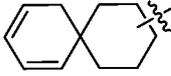
Термины «возможный» или «возможно» означают, что описанное впоследствии событие или обстоятельство может иметь место, но не обязательно. Описание включает случаи, когда событие или обстоятельство имеет место, и случаи, когда этого не происходит. Например, быть возможно замещенной группой означает быть незамещенной или замещенной одной или более такими группами. В частности, например, этильная группа, которая является «возможно» замещенной галогеном, означает, что данная этильная группа может быть незамещенной (CH₂CH₃), монозамещенной (например, CH₂CH₂F), полизамещенной (например, CHFCH₂F, CH₂CHF₂, и т.д.) или полностью замещенной (CF₂CF₃). Специалистам в данной области техники будет понятно, что для любых групп, содержащих один или более заместителей, не вводят какие-либо замены или замещающие структуры, которые не могут существовать или не могут быть синтезированы пространственно.

C_{m-n}, как используют здесь, означает, что данный фрагмент имеет целое число атомов углерода в заданном диапазоне. Например, «C₁₋₆» означает, что группа может содержать 1 атом углерода, 2 атома углерода, 3 атома углерода, 4 атома углерода, 5 атомов углерода или 6 атомов углерода; «C₁₋₃» означает, что группа может содержать 1 атом углерода, 2 атома углерода или 3 атома углерода.

Когда какая-либо переменная (например R) встречается один или более раз в составе или структуре соединения, определение переменной в каждом случае является независимым. Следовательно, например, если группа замещена двумя R, определение каждого R является независимым.

Когда переменная выбрана из ковалентной связи, это означает, что две группы связаны напрямую. Например, в A-L-Z, когда L представляет собой ковалентную связь, это означает, что данная структура фактически представляет собой A-Z.

Когда связь заместителя изображена пересекающей линией между двумя атомами в кольце, заместитель может быть связан с любыми атомами в кольце. Например,

структурный элемент  или  представляет собой то, что замещение может происходить в любом положении циклогексила или циклогексадиенила.

Термин «галогено» или «галоген» относится к фтору, хлору, бром и йоду.

Термин «гидрокси» относится к группе -ОН.

Термин «амино» относится к группе -NH₂.

Термин «алкил» относится к углеводороду общей формулы C_nH_{2n+1}. Алкил может быть линейным или разветвленным. Например, термин «C₁₋₆алкил» относится к алкилу, содержащему от 1 до 6 атомов углерода (например, метилу, этилу, *n*-пропилу, изопропилу, *n*-бутилу, изобутилу, втор-бутилу, *трет*-бутилу, *n*-пентилу, 1-метилбутилу, 2-метилбутилу, 3-метилбутилу, неопентилу, гексилу, 2-метилпентилу и тому подобное). Подобным образом, алкильные группировки (т.е. алкил) в группах алкокси, алкиламино, диалкиламино, алкилсульфонил и алкилтио имеют такое же определение, как описано выше.

Термин «алкокси» относится к группе -О-алкил.

Термин «алкиламино» относится к группе -NH-алкил.

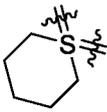
Термин «алкинил» относится к линейной или разветвленной углеводородной цепи, содержащей от 2 до 12 атомов углерода и имеющей одну или более тройных связей. Примеры алкинила включают, но не ограничиваются ими, этинил, пропирил, пропаргил и 3-гексинил.

Термин «галогеналкил» относится к алкильной группе, в которой атомы водорода замещены одним или более атомами галогена. Неограничивающие примеры галогеналкила включают CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CCl₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CF₂CF₃ и им подобные.

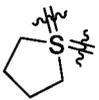
Термин «циклоалкил» относится к полностью насыщенному карбоциклу, который может существовать в виде моноциклической, мостиковой циклической или спироциклической структуры. Если не указано иное, карбоцикл обычно представляет собой 3-10-членное кольцо. Неограничивающие примеры циклоалкила включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, норборнил (бицикло[2.2.1]гептил), бицикло[2.2.2]октил, адамантил и тому подобное.

Термин «гетероциклил» относится к полностью насыщенному или частично ненасыщенному (но не полностью ненасыщенной гетероароматической группе)

неароматическому кольцу, которое может существовать в виде моноциклической, мостиковой циклической или спироциклической структуры. Если не указано иное, гетероцикл обычно представляет собой 3-7-членное кольцо, содержащее от 1 до 3 гетероатомов (предпочтительно 1 или 2 гетероатома), независимо выбранных из группы, состоящей из серы, кислорода, фосфора и/или азота. Неограничивающие примеры гетероциклила включают оксиранил, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, пирролидинил, N-метилпирролидинил, дигидропирролил, пиперидинил, пиперазинил, пиразолидинил, 4Н-

пиранил, морфолинил, сульфоморфолинил, тетрагидротиенил , или тому подобное.

Термин «гетероциклоалкил» относится к полностью насыщенному циклической группе, которая может существовать в виде моноциклической, мостиковой циклической или спироциклической структуры. Если не указано иное, гетероцикл обычно представляет собой 3-7-членное кольцо, содержащее от 1 до 3 гетероатомов (предпочтительно 1 или 2 гетероатома), независимо выбранных из группы, состоящей из серы, кислорода, фосфора и/или азота. Примеры 3-членного гетероциклоалкила включают, но не ограничиваются ими, оксиранил, тиранил и азиранил. Неограничивающие примеры 4-членного гетероциклоалкила включают, но не ограничиваются ими, азетидинил, оксетанил и тиетанил. Примеры 5-членного гетероциклоалкила включают, но не ограничиваются ими, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, пирролидинил, изоксазолидинил, оксазолидинил,

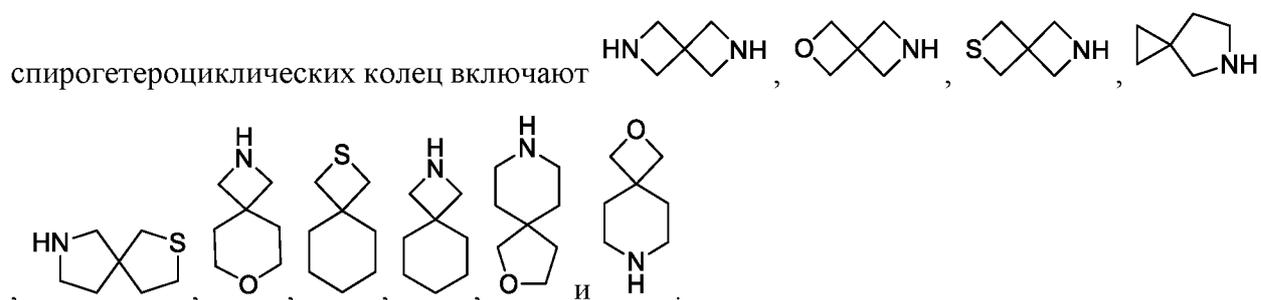
изотиазолидинил, тиазолидинил, имидазолидинил, тетрагидропиразол и .

Примеры 6-членного гетероциклоалкила включают, но не ограничиваются ими, пиперидинил, тетрагидропиранил, тетрагидротиапиранил, морфолинил, пиперазинил, 1,4-оксатианил, 1,4-диоксанил, сульфоморфолинил, 1,3-дитианил и 1,4-дитианил. Примеры 7-членного гетероциклоалкила включают, но не ограничиваются ими, азациклогептанил, оксациклогептанил и тиоциклогептанил. Моноциклический гетероциклоалкил, имеющий 5 или 6 кольцевых атомов, является предпочтительным.

Термин «моногогетероциклоалкил» относится к гетероциклоалкильной группе, которая существует в виде одного кольца.

Термин «спирогетероциклоалкил» относится к полностью насыщенному 5-20-членному полициклическому кольцу, в котором моноциклические кольца имеют один общий атом углерода (называемый спироатомом), где один или более атомов кольца в полициклическом кольце выбраны из группы, состоящей из гетероатомов

(предпочтительно 1 или 2 гетероатома) серы, кремния, фосфора, кислорода и/или азота, а остальные кольцевые атомы являются атомами углерода. Предпочтительно, когда он является 6-14-членным и, более предпочтительно, 6-10-членным. В зависимости от числа спироатомов, объединяющих кольца, спирогетероциклическое кольцо может быть моноспирогетероциклическим кольцом, биспирогетероциклическим кольцом или полиспирогетероциклическим кольцом, предпочтительно моноспирогетероциклическим кольцом или биспирогетероциклическим кольцом, и более предпочтительно 4-членным/4-членным, 4-членным/5-членным, 4-членным/6-членным, 5-членным/5-членным или 5-членным/6-членным моноспирогетероциклическим кольцом. Неограничивающие примеры



Термин «арил» относится к полностью углеродной ароматической моноциклической или конденсированной полициклической группе, имеющей сопряженную систему π -электронов. Например, арил может содержать 6-20 атомов углерода, 6-14 атомов углерода или 6-12 атомов углерода. Неограничивающие примеры арила включают фенил, нафтил, антрил, 1,2,3,4-тетрагидронафталин и тому подобное.

Термин «гетероарил» относится к моноциклической или конденсированной полициклической системе, которая содержит по меньшей мере один кольцевой атом, выбранный из группы, состоящей из N, O и S, при этом остальные кольцевые атомы представляют собой C, и которая имеет по меньшей мере одно ароматическое кольцо. Предпочтительно гетероарил имеет одно 5-8-членное кольцо или несколько конденсированных колец, содержащих от 6 до 14 кольцевых атомов, в частности от 6 до 10 кольцевых атомов. Неограничивающие примеры гетероарила включают пирролил, фуранил, тиенил, имидазолил, оксазолил, пиразолил, пиридинил, пиримидинил, пирозинил, хинолил, изохинолил, тетразолил, триазолил, триазинил, бензофуранил, бензотиенил, индолил, изоиндолил и тому подобное.

Термин «лечить» или «лечение» означает введение соединения или композиции по настоящему изобретению для облегчения или устранения заболевания или одного или более симптомов, связанных с заболеванием, включая:

(1) подавление заболевания или болезненного состояния, т.е. остановку его развития; и

(2) облегчение заболевания или болезненного состояния, т.е. вызывание его регрессии.

Термин «предупреждать» или «предупреждение» означает введение соединения или композиции по настоящему изобретению для предотвращения заболевания или одного или более симптомов, связанных с заболеванием, включая: предотвращение возникновения заболевания или болезненного состояния у млекопитающего, в частности, когда такое млекопитающее предрасположено к болезненному состоянию, но диагноз еще не был поставлен.

Термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству соединения по настоящему изобретению для (1) лечения или предупреждения конкретного заболевания, состояния или расстройства, или (2) облегчения, улучшения или устранения одного или более симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства. Количество соединения по настоящему изобретению, составляющее «терапевтически эффективное количество», варьирует в зависимости от соединения, состояния заболевания и его тяжести, схемы введения и возраста млекопитающего, подлежащего лечению, но может быть определено в рутинном порядке специалистами в данной области техники в соответствии с их знаниями и настоящим описанием.

Термин «фармацевтически приемлемый» используют здесь для тех соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые, в пределах здравого медицинского суждения, подходят для использования в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, и соизмерим с разумным соотношением польза/риск.

Фармацевтически приемлемая соль, например, может представлять собой соль металла, соль аммония, соль, образуемую с органическим основанием, соль, образуемую с неорганической кислотой, соль, образуемую с органической кислотой, соль, образуемую с основной или кислой аминокислотой и тому подобное.

Термин «фармацевтическая композиция» относится к смеси, состоящей из одного или более соединений или их солей по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемого эксципиента. Фармацевтическая композиция предназначена для облегчения введения соединения по настоящему изобретения в организм.

Термин «фармацевтически приемлемый эксципиент» относится к тем веществам, которые не оказывают существенного раздражающего действия на организм и не ухудшают

биологическую активность и свойства активного соединения. Подходящие эксципиенты хорошо известны специалистам в данной области техники, такие как углеводы, воск, водорастворимые и/или набухающие в воде полимеры, гидрофильный или гидрофобный материал, желатин, масло, растворитель, вода и тому подобное.

Термин «содержать» и его варианты, такие как «содержит» или «содержащий», будут пониматься в открытом, неисключительном смысле, т.е. «включая, но не ограничиваясь этим».

Соединения по настоящему изобретению могут существовать в форме конкретного геометрического изомера или стереоизомера. Здесь предусмотрены все такие соединения, включая цис- и транс-изомеры, (-)- и (+)-энантиомеры, (*R*)- и (*S*)-энантиомеры, диастереоизомеры, (*D*)-изомеры, (*L*)-изомеры и рацемические смеси и другие их смеси, такие как смеси, обогащенные энантиомером или диастереомером, все из которых включены в объем настоящего изобретения. Заместители, такие как алкил, могут иметь дополнительный асимметрический атом углерода. Все эти изомеры и их смеси включены в объем настоящего изобретения.

Если не указано иное, «(*D*)» или «(+))» означает правое вращение, «(*L*)» или «(-))» означает левое вращение, а «(*DL*)» или «(±))» означает рацемизацию.

Если не указано иное, абсолютная конфигурация стереогенного центра представлена клиновидной сплошной связью () и клиновидной пунктирной связью (), а относительная конфигурация стереогенного центра представлена прямой сплошной связью () и прямой пунктирной связью ()

Оптически активные (*R*)- и (*S*)-изомеры и *D*- и *L*-изомеры могут быть получены хиральным синтезом или с использованием хиральных реагентов или другими традиционными методами. Если необходимо получить один энантиомер определенного соединения по настоящему изобретению, желаемый чистый энантиомер можно получить путем асимметрического синтеза или дериватизации с использованием хирального вспомогательного агента, где получаемую в результате диастереоизомерную смесь разделяют и вспомогательную группу отщепляют. Альтернативно, когда молекула содержит основную функциональную группу (такую как амина) или кислотную функциональную группу (такую как карбоксил), соединение подвергают взаимодействию с соответствующей оптически активной кислотой или основанием с образованием соли диастереоизомера, которую затем подвергают разделению диастереоизомеров обычными методами, хорошо известными в данной области техники, с получением чистого энантиомера. Кроме того, энантиомер и диастереоизомер обычно выделяют

хроматографией с использованием хиральной неподвижной фазы, возможно в сочетании с химической дериватизацией (например, карбаматом, получаемым из аминов).

Настоящее изобретение также включает меченые изотопами соединения, которые идентичны соединениям, перечисленным здесь, но имеют один или более атомов, замененных атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, йода и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{123}I , ^{125}I и ^{36}Cl .

Определенные меченые изотопами соединения по настоящему изобретению (например, меченые ^3H и ^{14}C) можно использовать для анализа соединений и/или распределения субстрата в тканях. Изотопы трития (т.е. ^3H) и углерода-14 (т.е. ^{14}C) особенно предпочтительны в виду простоты их получения и возможности обнаружения. Позитронно-эмиссионные изотопы, такие как ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C и ^{18}F , можно использовать в исследованиях позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для определения занятости рецептора субстратом. Меченые изотопами соединения по настоящему изобретению, как правило, могут быть получены с использованием методик, аналогичных тем, которые раскрыты в схемах и/или примерах ниже, с заменой не меченого изотопом реагента на меченый изотопом реагент.

Кроме того, замена более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (т.е. ^2H и D), может обеспечить определенные терапевтические преимущества (например, увеличение периода полувыведения *in vivo* или снижение дозировки) в результате большей метаболической стабильности и, следовательно, может быть предпочтительнее в некоторых обстоятельствах, при которых замещение дейтерием может быть частичным или полным, где частичное замещение дейтерием означает замену по меньшей мере одного водорода по меньшей мере одним дейтерием.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть получена путем объединения соединения по настоящему изобретению с подходящим фармацевтически приемлемым эксципиентом и может быть приготовлена, например, в виде твердого, полутвердого, жидкого или газообразного препарата, такого как таблетка, пилюля, капсула, порошок, гранула, мазь, эмульсия, суспензия, суппозиторий, инъекционный препарат, ингалируемый препарат, гель, микросферы, аэрозоль и тому подобное.

Типичные пути введения соединения или их фармацевтически приемлемой соли или их фармацевтической композиции по настоящему изобретению включают, без ограничения, ректальное, местное, ингаляционное, парентеральное, сублингвальное, интравагинальное, интраназальное, внутриглазное, внутрибрюшинное, внутримышечное, подкожное и внутривенное введение.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть изготовлена с использованием способов, хорошо известных в данной области техники, таких как обычное смешивание, растворение, гранулирование, приготовление драже, растирание в порошок, эмульгирование, лиофилизация и тому подобное.

В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция находится в пероральной форме. Для перорального введения фармацевтическую композицию можно приготовить путем смешивания активных соединений с фармацевтически приемлемыми эксципиентами, хорошо известными в данной области техники. Эти эксципиенты позволяют включать соединения по настоящему изобретению в таблетки, пилюли, пастилки, драже, капсулы, жидкости, гели, суспензии и т.д. для перорального введения пациенту.

Твердую пероральную композицию можно приготовить обычным смешиванием, заполнением или таблетированием. Например, ее можно получить следующим способом: смешивание активных соединений с твердыми эксципиентами, возможно измельчение полученной смеси, добавление дополнительных подходящих эксципиентов при желании и переработка смеси в гранулы для получения ядер таблеток или драже. Подходящие эксципиенты включают, без ограничения: связующие вещества, разбавители, разрыхлители, смазывающие вещества, вещества, способствующие скольжению, подсластители или корригенты и тому подобное.

Фармацевтическая композиция также может быть подходящей для парентерального введения, например, в виде стерильного раствора, суспензии или лиофилизованного продукта в подходящей стандартной лекарственной форме.

Во всех способах введения соединения общей формулы (I), описанных здесь, вводимая суточная доза составляет от 0,01 до 200 мг/кг массы тела, вводимая в индивидуальных или разделенных дозах.

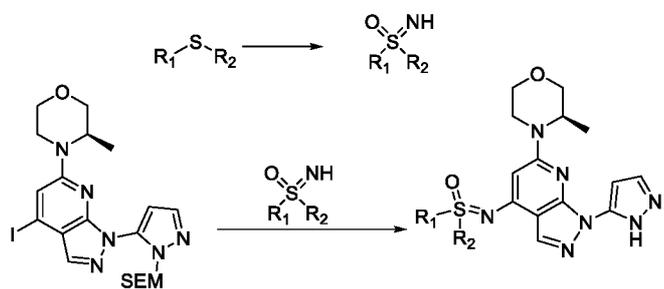
Соединения по настоящему изобретению могут быть получены с использованием множества методов синтеза, хорошо известных специалистам в данной области техники, включая конкретные воплощения, перечисленные ниже, воплощения, образуемые путем их комбинаций с другими методами химического синтеза, и их эквиваленты, известные

специалистам в данной области техники. Предпочтительные воплощения включают, без ограничения, примеры настоящего изобретения.

Химические реакции конкретных воплощений настоящего изобретения проводят в подходящем растворителе, который должен быть подходящим для химических изменений в настоящем изобретении, а также с необходимыми реагентами и материалами. Для получения соединений по настоящему изобретению специалистам в данной области техники иногда необходимо модифицировать или выбрать процедуру синтеза или реакционный процесс на основе имеющихся воплощений.

Важным фактором при планировании пути синтеза в данной области техники является выбор подходящих защитных групп для реакционноспособных функциональных групп (например, амина в настоящем изобретении). Например, можно сделать ссылку на *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* (4th Ed.) Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc. Все источники информации, цитируемые в настоящем документе, включены в данное описание посредством ссылки во всей своей полноте.

В некоторых воплощениях соединения по настоящему изобретению могут быть получены специалистами в области органического синтеза по следующей схеме:



где R^1 и R^2 являются такими, как описано выше.

В настоящем описании использованы следующие сокращения:

HEPES для обозначения 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновой кислоты; $MgCl_2$ для хлорида магния; DTT для дитиотреитола; EGTA для этиленгликоль-бис(2-аминоэтилового эфира)тетрауксусной кислоты; DMSO для диметилсульфоксида; EDTA для этилендиаминтетрауксусной кислоты; HU для гидроксимочевины; и SEM для (триметилсилил)этоксиметила.

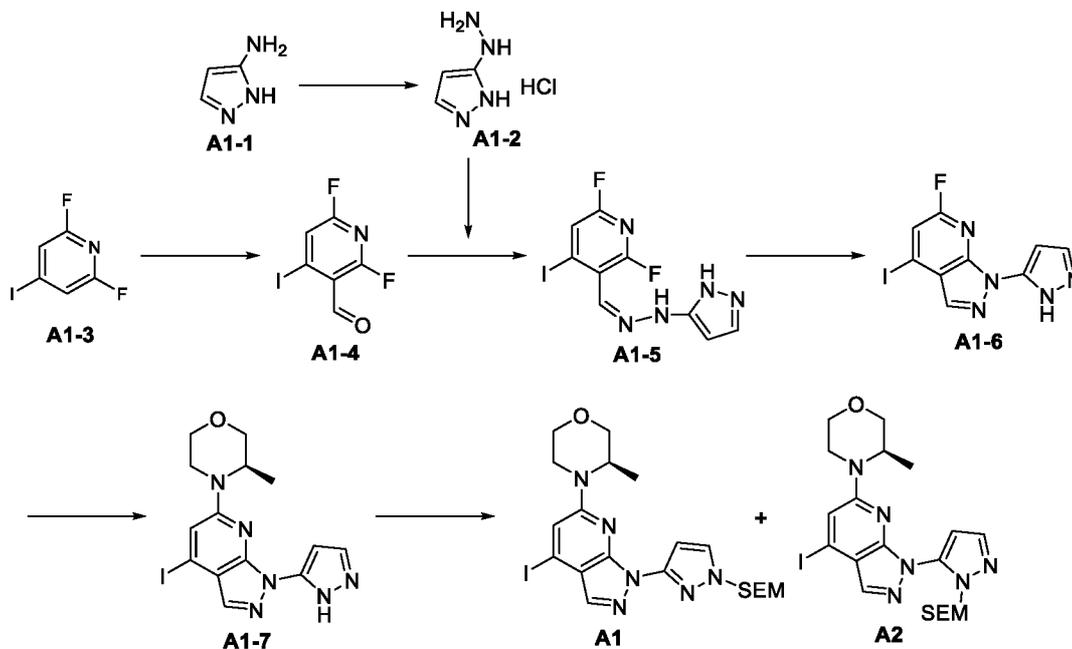
ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Для ясности настоящее изобретение дополнительно описано с помощью следующих примеров, которые, однако, не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения. Специалистам в данной области техники будет очевидно, что в конкретные примеры настоящего изобретения могут быть внесены различные изменения и

модификации без отклонения от сущности и объема настоящего изобретения. Все реагенты, используемые в настоящем изобретении, коммерчески доступны и могут быть использованы без дополнительной очистки.

Синтез промежуточных соединений:

Промежуточное соединение 1: Синтез соединения A1 и соединения A2



Стадия 1: Синтез соединения A1-2

Соединение A1-1 (20 г) растворяли в 6 М разбавленной соляной кислоте (140 мл). Смесь охлаждали до 5°C и добавляли по каплям 1 М водный раствор нитрита натрия (241 мл). После 1 часа взаимодействия к этой смеси добавляли по каплям 1 М раствор хлорида олова в водной соляной кислоте (480 мл). Смесь оставляли взаимодействовать в течение ночи при комнатной температуре. Реакционный раствор концентрировали и полученный неочищенный продукт суспендировали с этилацетатом (100 мл), затем фильтровали и осадок на фильтре сушили с получением соединения A1-2 (62,9 г, неочищенное). Этот продукт использовали непосредственно на следующей стадии.

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 99,07.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.88 (s, 3H), 7.64 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 5.82 (d, $J=2,4$ Гц, 1H).

Стадия 2: Синтез соединения A1-4

Соединение A1-3 (14 г), толуол (105 мл) и диэтиловый эфир (105 мл) смешивали и охлаждали до -78°C и добавляли по каплям 2 М раствор диизопропиламида лития в смеси тетрагидрофуран/*n*-гексан (35 мл). Смесь оставляли взаимодействовать при -78°C в течение 1 ч. К этому реакционному раствору добавляли этилформиат (6,46 г) и смесь оставляли

взаимодействовать при -78°C в течение дополнительных 30 мин. Затем добавляли муравьиную кислоту (5,35 г) и этилацетат (100 мл) и реакционный раствор нагревали до комнатной температуры. Органическую фазу промывали последовательно водой и насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования и концентрирования неочищенный продукт выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир : этилацетат 5:1) с получением соединения **A1-4** (11,2 г).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 10.11 (s, 1H), 7.54 (d, $J=3,0$ Гц, 1H).

Стадия 3: Синтез соединения A1-5

Соединение **A1-2** (15 г), соединение **A1-4** (6 г) и этанол (100 мл) смешивали и оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционный раствор концентрировали и остаток растворяли в этилацетате. Раствор промывали последовательно насыщенным бикарбонатом натрия, водой и насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением соединения **A1-5** (6,02 г).

MS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 349,87.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.01 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.81 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 7.53 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 5.97 (s, 1H).

Стадия 4: Синтез соединения A1-6

Соединение **A1-5** (10 г) и *N*-метилпирролидон (140 мл) смешивали, нагревали в микроволновой печи до 200°C и оставляли взаимодействовать в течение 20 мин. К этому реакционному раствору добавляли воду, и твердое вещество выпадало в осадок. Это твердое вещество собирали посредством фильтрования, промывали и сушили с получением соединения **A1-6** (7,4 г).

MS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 329,83.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.10 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.93 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.67 (d, $J=2,3$ Гц, 1H).

Стадия 5: Синтез соединения A1-7

Соединение **A1-6** (7 г), (*R*)-3-метилморфолин (4,3 г) и диметилсульфоксид (30 мл) смешивали, нагревали до 120°C и оставляли взаимодействовать в течение 4 ч. К этому реакционному раствору добавляли воду, и твердое вещество выпадало в осадок. Это твердое вещество собирали посредством фильтрования, промывали и сушили с получением соединения **A1-7** (6,8 г).

MS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 411,00.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.87 (s, 1H), 7.84 (d, $J=11,2$ Гц, 2H), 7.28 (s, 1H), 6.76 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 4.45 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 4.08-3.99 (m, 1H), 3.95 (dd, $J=11,4, 3,4$ Гц, 1H), 3.74 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 3.63 (dd, $J=11,4, 2,9$ Гц, 1H), 3.48 (td, $J=11,9, 2,9$ Гц, 1H), 3.17 (td, $J=12,8, 3,6$ Гц, 1H), 1.19 (d, $J=6,7$ Гц, 3H).

Стадия 6: Синтез соединения А1 и соединения А2

Соединение **A1-7** (4 г), диизопропилэтиламин (3,78 г) и дихлорметан (60 мл) смешивали и добавляли по каплям 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид (3,25 г). Смесь оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение 30 мин. К этому реакционному раствору добавляли дихлорметан (20 мл) и насыщенный бикарбонат натрия (20 мл). Органическую фазу разделяли и концентрировали и полученный неочищенный продукт выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир : этилацетат 1:1) с получением соединения **A1** (2,02 г) и соединения **A2** (1,13 г).

Соединение А1:

MS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z: 541,02.

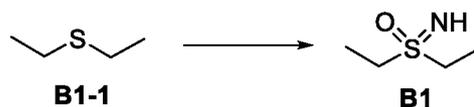
^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7.83 (s, 1H), 7.64 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.59 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 5.72-5.65 (m, 2H), 4.34-4.27 (m, 1H), 4.01 (dd, $J=11,5, 3,7$ Гц, 1H), 3.95 (dd, $J=13,3, 2,5$ Гц, 1H), 3.79 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 3.71 (dd, $J=11,5, 3,1$ Гц, 1H), 3.56 (td, $J=12,0, 3,1$ Гц, 1H), 3.47-3.38 (m, 2H), 3.25 (td, $J=12,8, 3,9$ Гц, 1H), 1.29 (d, $J=6,8$ Гц, 3H), 0.78-0.72 (m, 2H), -0.15 (s, 9H).

Соединение А2:

MS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z: 541,02.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.02 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.86 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.51-4.41 (m, 1H), 4.05-4.01 (m, 1H), 3.94 (dd, $J=11,4, 3,5$ Гц, 1H), 3.73 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 3.66-3.57 (m, 3H), 3.48 (td, $J=11,9, 3,0$ Гц, 1H), 3.17 (td, $J=12,8, 3,7$ Гц, 1H), 1.19 (d, $J=6,7$ Гц, 3H), 0.88-0.82 (m, 2H), -0.05 (s, 9H).

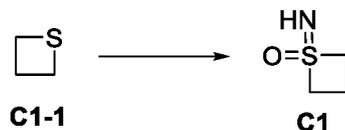
Промежуточное соединение 2: Синтез соединения В1



Соединение **B1-1** (1 г), диацетат йодбензола (10,71 г), карбамат аммония (3,46 г) и метанол (10 мл) смешивали и оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционный раствор фильтровали и концентрировали и неочищенный продукт выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан : метанол 50:1) с получением соединения **B1** (750 мг).

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 3.01-2.88 (m, 4H), 1.20 (t, $J=7,4$ Гц, 6H).

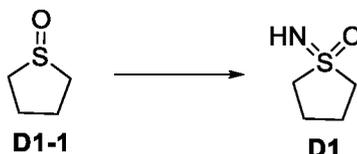
Промежуточное соединение 3: Синтез соединения C1



Соединение **C1-1** (0,8 г), диацетат йодбензола (10,43 г), карбамат аммония (3,37 г) и метанол (10 мл) смешивали и оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционный раствор фильтровали и концентрировали и неочищенный продукт выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан : метанол 50:1) с получением соединения **C1** (450 мг).

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 4.01-3.80 (m, 4H), 2.13-1.96 (m, 2H).

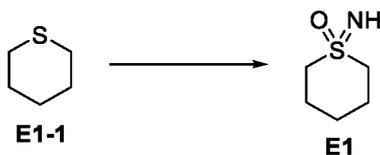
Промежуточное соединение 4: Синтез соединения D1



Соединение **D1-1** (1 г), диацетат йодбензола (3 г), карбамат аммония (9,28 г) и метанол (20 мл) смешивали и оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционный раствор фильтровали и концентрировали и неочищенный продукт выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан : метанол 20:1) с получением соединения **D1** (1,12 г).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 3.15-3.12 (m, 4H), 2.28-2.24 (m, 4H).

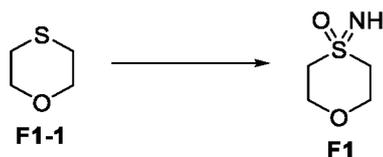
Промежуточное соединение 5: Синтез соединения E1



Соединение **E1-1** (тиоциклопентан) (0,5 г), метанол (10 мл), карбамат аммония (0,57 г) и диацетат йодбензола (3,31 г) смешивали и оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Реакционный раствор фильтровали и концентрировали и полученный неочищенный продукт выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан : метанол 20:1) с получением соединения **E1** (0,48 г).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 3.32 (s, 1H), 3.10-3.02 (m, 4H), 2.09-2.06 (m, 4H), 1.64 (qd, $J=5,8, 4,9, 3,2$ Гц, 2H).

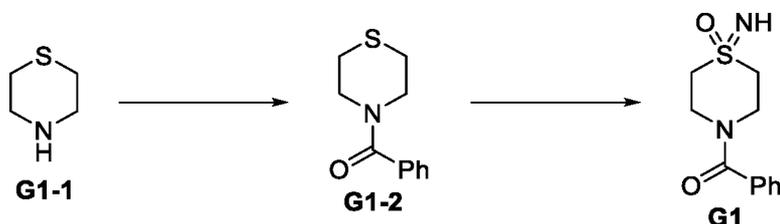
Промежуточное соединение 6: Синтез соединения F1



Соединение **F1-1** (0,5 г), метанол (10 мл), карбамат аммония (0,56 г) и диацетат йодбензола (3,09 г) смешивали и оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционный раствор фильтровали и концентрировали и полученный неочищенный продукт выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан : метанол 20:1) с получением соединения **F1** (0,605 г).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 4.17-4.08 (m, 4H), 3.21-3.12 (m, 4H).

Промежуточное соединение 7: Синтез соединения **G1**



Стадия 1: Синтез соединения **G1-2**

Соединение **G1-1** (2,064 г) растворяли в дихлорметане (20 мл), добавляли триэтиламин (3,04 г) и добавляли по каплям бензоилхлорид (2,81 г) в условиях ледяной бани. По окончании добавления смесь оставляли взаимодействовать в течение ночи при комнатной температуре. Реакционный раствор разбавляли дихлорметаном, промывали последовательно насыщенным раствором бикарбоната натрия, водой и насыщенным раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования и концентрирования получили соединение **G1-2** (4,1 г).

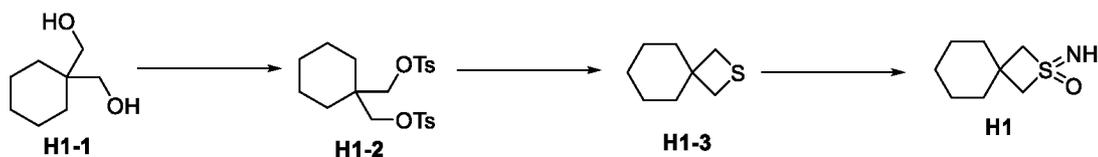
^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.45-7.43 (m, 3H), 7.38 (dd, $J=6,7$, 3,1 Гц, 2H), 3.86-3.54 (m, 4H), 2.72-2.54 (m, 4H).

Стадия 2: Синтез соединения **G1**

Соединение **G1-2** (1 г) растворяли в метаноле (15 мл) и добавляли карбамат аммония (0,565 г) и диацетат йодбензола (3,26 г). Смесь оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Реакционный раствор фильтровали и концентрировали и полученный неочищенный продукт выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан : метанол 19:1) с получением соединения **G1** (0,82 г).

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.56-7.37 (m, 5H), 4.29-4.07 (brs, 1H), 3.86-3.54 (m, 4H), 3.22-2.90 (m, 4H).

Промежуточное соединение 8: Синтез соединения **H1**



Стадия 1: Синтез соединения H1-2

Соединение **H1-1** (2 г) растворяли в пиридине (5 мл) и добавляли по каплям раствор *para*-толуолсульфонилхлорида (5,82 г) в пиридине (56 мл) в условиях ледяной бани. Смесь оставляли взаимодействовать в течение ночи при комнатной температуре. К этому реакционному раствору добавляли дихлорметан. Смесь промывали последовательно 1 М разбавленной соляной кислотой, водой и насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования и концентрирования полученный неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат 1:1) с получением соединения **H1-2** (3,1 г).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7.73 (d, $J=8,3$ Гц, 4H), 7.35 (d, $J=8,0$ Гц, 4H), 3.83 (s, 4H), 2.46 (s, 6H), 1.32 (s, 10H).

Стадия 2: Синтез соединения H1-3

Соединение **H1-2** (3 г) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (50 мл) и добавляли нонагидрат сульфида натрия (3,18 г). Эту смесь нагревали до 100°C и оставляли взаимодействовать в течение 7 ч. К этому реакционному раствору добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали последовательно водой и насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования и концентрирования полученный неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат 19:1) с получением соединения **H1-3** (0,22 г).

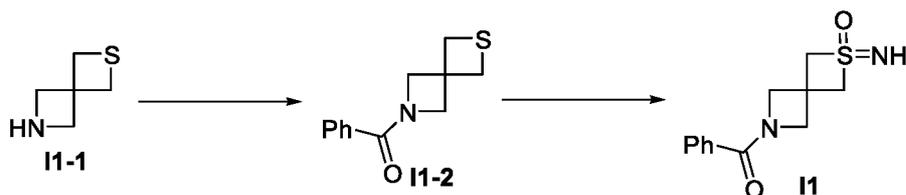
^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 2.90 (s, 4H), 1.68 (s, 4H), 1.40 (q, $J=5,7$ Гц, 4H), 1.35-1.29 (m, 2H).

Стадия 3: Синтез соединения H1

Соединение **H1-3** (200 мг) растворяли в метаноле (10 мл) и добавляли карбамат аммония (165 мг) и диацетат йодбензола (951 мг). Смесь оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Реакционный раствор фильтровали и концентрировали и полученный неочищенный продукт выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан : метанол 19:1) с получением соединения **H1** (0,27 г).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 3.84-3.74 (m, 4H), 1.79 (dt, $J=19,5, 5,5$ Гц, 4H), 1.48-1.42 (m 6H).

Промежуточное соединение 9: Синтез соединения II



Стадия 1: Синтез соединения II-2

Соединение II-1 (500 мг) и триэтиламин (790 мг) растворяли в дихлорметане (20 мл) и добавляли по каплям раствор бензоилхлорида (439 мг) в дихлорметане (2 мл) в условиях ледяной бани. Смесь оставляли взаимодействовать в течение ночи при комнатной температуре. К этому реакционному раствору добавляли дихлорметан. Смесь промывали последовательно насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, водой и насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования и концентрирования получили соединение II-2 (0,52 г) и использовали непосредственно на следующей стадии.

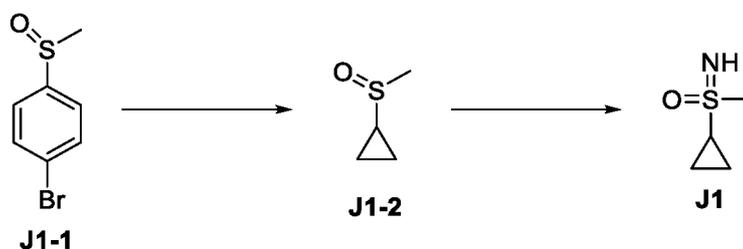
^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7.70-7.57 (m, 2H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.41 (dd, $J=8,2, 6,6$ Гц, 2H), 4.34-4.23 (m, 4H), 3.51-3.21 (m, 4H).

Стадия 2: Синтез соединения II

Соединение II-2 растворяли в метаноле (10 мл) и добавляли карбамат аммония (160 мг) и диацетат йодбензола (925 мг). Смесь оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Реакционный раствор фильтровали и концентрировали и полученный неочищенный продукт выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан : метанол 10:1) с получением соединения II (0,25 г).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7.67-7.57 (m, 2H), 7.55-7.46 (m, 1H), 7.43 (dd, $J=8,2, 6,8$ Гц, 2H), 4.48 (s, 4H), 4.30 (s, 4H), 3.20 (s, 1H).

Промежуточное соединение 10: Соединение J1



Стадия 1: Синтез соединения J1-2

Соединение J1-1 (1,5 г) растворяли в тетрагидрофуране (30 мл). Раствор охлаждали до 0°C и добавляли по каплям в атмосфере азота 1 М раствор бромида циклопропилмагния в тетрагидрофуране (10,27 мл). Смесь затем оставляли взаимодействовать при комнатной

температуре в течение 0,5 ч. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (60 мл) и смесь экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования и концентрирования полученный неочищенный продукт выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир : этилацетат 0:1) с получением соединения **J1-2** (0,4 г).

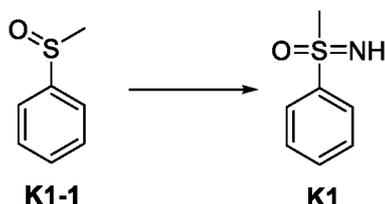
^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 2.65 (s, 3H), 2.16 (tt, $J=8,0, 4,9$ Гц, 1H), 1.21-1.12 (m, 1H), 1.04-0.91 (m, 2H), 0.88-0.75 (m, 1H).

Стадия 2: Синтез соединения J1

Соединение **J1-2** (0,4 г) растворяли в метаноле (10 мл) и добавляли карбамат аммония (0,45 г) и диацетат йодбензола (3,31 г). Смесь оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Реакционный раствор фильтровали и концентрировали и полученный неочищенный продукт выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан : метанол 19:1) с получением соединения **J1** (0,42 г).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 3.04 (s, 3H), 2.81 (brs, 1H), 2.56 (tt, $J=7,9, 4,7$ Гц, 1H), 1.28-1.11 (m, 2H), 1.09-0.97 (m, 2H).

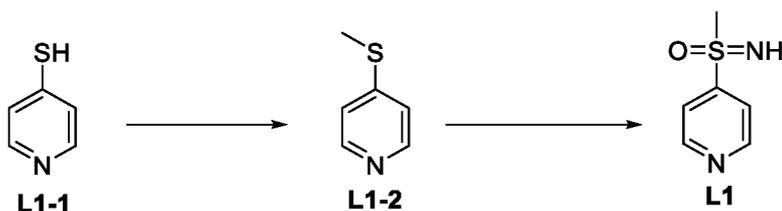
Промежуточное соединение 11: Синтез соединения K1

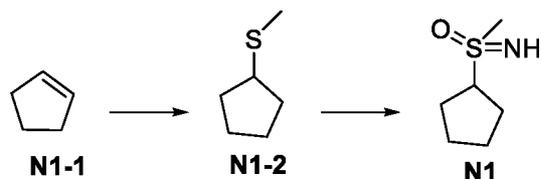


Соединение **K1-1** (1 г), ацетат йодбензола (6,89 г), карбамат аммония (2,22 г) и метанол (10 мл) смешивали и оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционный раствор фильтровали и концентрировали и полученный неочищенный продукт выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан : метанол 49:1) с получением соединения **K1** (600 мг).

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.98-7.88 (m, 2H), 7.66 (t, $J=7,3$ Гц, 1H), 7.60 (t, $J=7,4$ Гц, 2H), 3.06 (s, 3H), 1.91 (s, 1H).

Промежуточное соединение 12: Соединение L1





Стадия 1: Синтез соединения N1-2

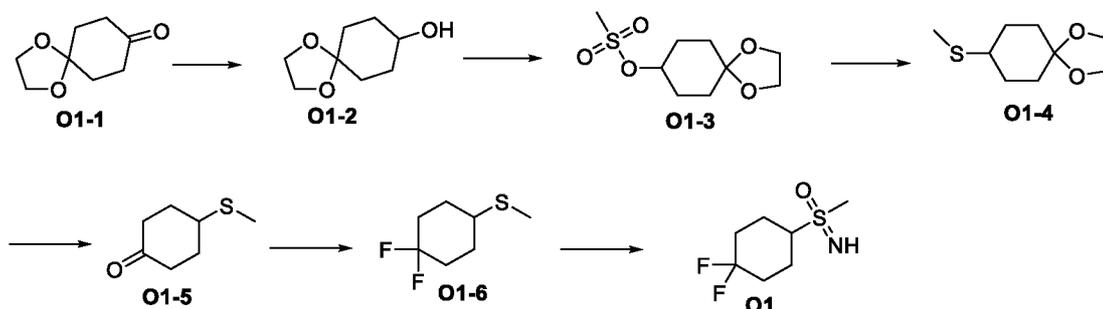
Соединение N1-1 (150 мг), 1,2-диметилдисульфид (415 мг), бис(гексафторфосфат) бис[2-(2,4-дифторфенил)-5-трифторметилпиридин][2-2'-бис(4-*tert*-бутилпиридин)]иридия (49,4 мг) и дихлорэтан (22 мл) смешивали и оставляли взаимодействовать под воздействием света (5 Вт, 450 нм) при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционный раствор фильтровали и концентрировали и полученный неочищенный продукт выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир : этилацетат 3:1). Этот эксперимент повторяли дважды. Было использовано всего 450 мг исходного вещества, и было получено суммарно 150 мг соединения N1-2.

Стадия 2: Синтез соединения N1

Соединение N1-2 (150 мг) растворяли в метаноле (5 мл) и добавляли карбамат аммония (403 мг) и диацетат йодбензола (1,24 г). Смесь оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Реакционный раствор фильтровали и концентрировали и полученный неочищенный продукт выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан : метанол 10:1) с получением соединения N1 (100 мг).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 3.48 (dd, J=15,9, 8,1 Гц, 1H), 2.81 (s, 3H), 1.96-1.80 (m, 4H), 1.71-1.61 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 2H).

Промежуточное соединение 15: Соединение O1



Стадия 1: Синтез соединения O1-2

Соединение O1-1 (30 г) растворяли в метаноле (182 мл). Раствор охлаждали до 5°C и добавляли порциями боргидрид натрия (2,1 г). Смесь оставляли взаимодействовать при 5°C в течение 1 ч. К этому реакционному раствору добавляли воду (100 мл). Водную фазу

экстрагировали дихлорметаном и органическую фазу промывали последовательно водой и насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования и концентрирования полученный неочищенный продукт выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир : этилацетат 5:1) с получением соединения **O1-2** (28 г).

$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 4.46 (d, $J=4,1$ Гц, 1H), 3.83 (m, 4H), 3.55 (s, 1H), 1.72-1.60 (m, 4H), 1.54-1.38 (m, 4H).

Стадия 2: Синтез соединения O1-3

Соединение **O1-2** (9 г) растворяли в дихлорметане (80 мл). Раствор охлаждали до 5°C и добавляли триэтиламин (17,27 г) и метансульфонилхлорид (7,82 г). Смесь оставляли взаимодействовать при 5°C в течение 30 мин. К этому реакционному раствору добавляли воду (100 мл). Водную фазу экстрагировали дихлорметаном и органическую фазу промывали последовательно водой и насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования и концентрирования полученный неочищенный продукт выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир : этилацетат 10:1) с получением соединения **O1-3** (12 г).

$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 4.76 (m, 1H), 3.94 -3.71 (m, 4H), 3.18 (s, 3H), 1.89 (m, 2H), 1.84-1.74 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.60 (m, 2H).

Стадия 3: Синтез соединения O1-4

Соединение **O1-3** (12,2 г) растворяли в N,N -диметилформамиде (100 мл). Раствор охлаждали до 5°C и добавляли порциями тиометоксид натрия (4,16 г). Смесь медленно нагревали до комнатной температуры и оставляли взаимодействовать в течение ночи. Добавляли воду (200 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали последовательно водой и насыщенным хлоридом натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт затем выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир : этилацетат 5:1) с получением соединения **O1-4** (9 г).

MS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 189,22.

Стадия 4: Синтез соединения O1-5

Соединение **O1-4** (9 г) растворяли в этилацетате (85 мл) и добавляли по каплям 3 н. соляную кислоту (9 мл). Смесь оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли воду (50 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали последовательно водой и насыщенным хлоридом натрия,

сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением соединения **O1-5** (5,6 г).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 3.07 (m, 1H), 2.38 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.21-2.14 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.73 (m, 2H).

Стадия 5: Синтез Соединения O1-6

Соединение **O1-5** (5 г) растворяли в дихлорметане (50 мл). Раствор охлаждали до 0°C и к этому реакционному раствору добавляли по каплям трифторид диэтиламиносеры (11,18 г). Смесь оставляли взаимодействовать при 0°C в течение 3 ч. Добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (50 мл) и смесь экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу промывали последовательно водой и насыщенным хлоридом натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт затем выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир : этилацетат 5:1) с получением соединения **O1-6** (3,5 г).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 3.13 (t, $J=10,1$ Гц, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.93-1.79 (m, 3H), 1.60 (dd, $J=20,3, 10,4$ Гц, 3H), 1.13 (m, 2H).

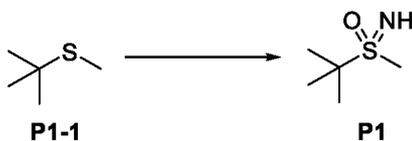
Стадия 6: Синтез соединения O1

Соединение **O1-6** (250 мг) растворяли в метаноле (5 мл) и добавляли карбамат аммония (470 мг) и диацетат йодбензола (1,45 г). Смесь оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционный раствор фильтровали и концентрировали и полученный неочищенный продукт выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан : метанол 15:1) с получением соединения **O1** (200 мг).

MS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 198,02.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 3.11 (dd, $J=21,0, 9,2$ Гц, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.20-2.11 (m, 4H), 1.95 (d, $J=15,0$ Гц, 1H), 1.84 (d, $J=21,8$ Гц, 1H), 1.74-1.55 (m, 3H).

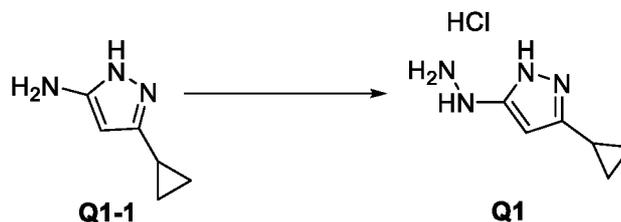
Промежуточное соединение 16: Синтез соединения P1



Соединение **P1-1** (0,5 г), метанол (10 мл), карбамат аммония (0,56 г) и диацетат йодбензола (3,09 г) смешивали и оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционный раствор фильтровали и концентрировали и полученный неочищенный продукт выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан : метанол 16:1) с получением соединения **P1** (0,416 г).

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 2.77 (s, 3H), 1.90 (s, 1H), 1.30 (s, 9H).

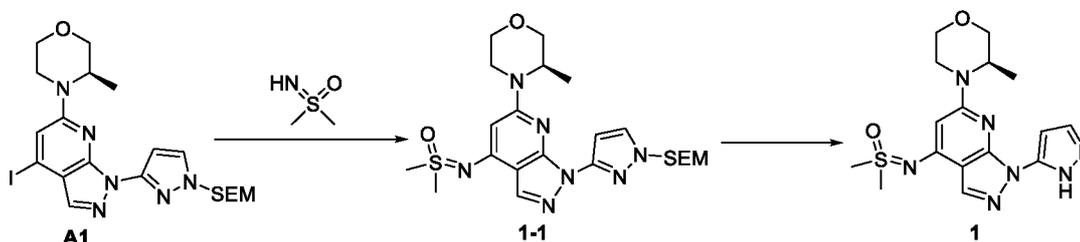
Промежуточное соединение 17: Синтез соединения Q1



Соединение **Q1-1** (54 г) растворяли в водном растворе соляной кислоты (6 М, 160 мл). Смесь охлаждали до 5°C и добавляли по каплям водный раствор нитрита натрия (1 М, 45 мл). После 1 часа взаимодействия к этой смеси добавляли по каплям раствор хлорида олова в водной соляной кислоте (1 М, 74 мл). Смесь оставляли взаимодействовать в течение ночи при комнатной температуре. Реакционный раствор концентрировали и полученный неочищенный продукт суспендировали с этилацетатом (100 мл), затем фильтровали и осадок на фильтре сушили с получением гидрохлорида соединения **Q1** (40 г, неочищенное). Этот продукт использовали непосредственно на следующей стадии.

MS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 139,10.

Пример 1: Синтез Соединения 1



Стадия 1: Синтез Соединения 1-1

Соединение **A1** (100 мг), диметилсульфоксимин (20,68 мг), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (8,47 мг), 4,5-бисдифенилфосфино-9,9-диметилксантен (10,71 мг), карбонат цезия (121 мг) и 1,4-диоксан (5 мл) смешивали и оставляли взаимодействовать при 80°C в течение 1 ч в атмосфере азота. Реакционный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт затем выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан : метанол 9:1) с получением соединения **1-1** (71 мг).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 8.07 (s, 1H), 7.63 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 6.60 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.76-5.70 (m, 2H), 4.32-4.30 (m, 1H), 4.00-3.91 (m, 2H), 3.78-3.70 (m, 2H), 3.59-3.54 (m, 1H), 3.46-3.42 (m, 2H), 3.28 (d, $J=1,5$ Гц, 6H), 3.25-3.19 (m, 1H), 1.26 (d, $J=7,0$ Гц, 3H), 0.79-0.75 (m, 2H), -0.14 (s, 9H).

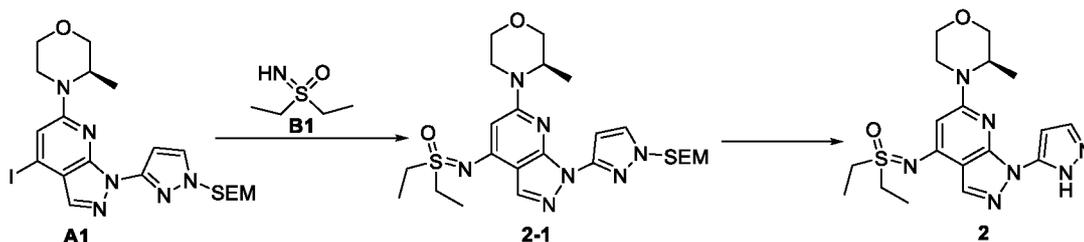
Стадия 2: Синтез соединения 1

Соединение **1-1** (350 мг) растворяли в дихлорметане (4 мл). Раствор охлаждали до 0°C и добавляли триэтилсилан (805 мг) и трифторуксусную кислоту (1 мл). Смесь оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение 1 ч. Дихлорметан добавляли для разбавления реакционного раствора и значение pH доводили до 8 насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу промывали последовательно водой и насыщенным раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования и концентрирования неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан : метанол 9:1) с получением соединения **1** (212 мг).

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 376,30.

1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$): δ 12.73 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.33 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 3.97-3.91 (m, 2H), 3.75 (d, $J=11,5$ Гц, 1H), 3.64 (dd, $J=11,3, 2,8$ Гц, 1H), 3.49 (td, $J=11,8, 2,8$ Гц, 1H), 3.41 (s, 6H), 3.13 (td, $J=12,5, 3,5$ Гц, 1H), 1.18 (d, $J=7,0$ Гц, 3H).

Пример 2: Синтез Соединения 2

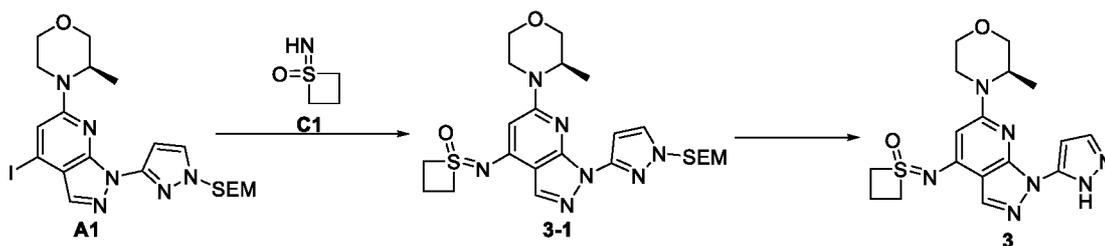


Соединение **2** (90 мг) синтезировали таким же образом, как описано в Примере 1, с использованием соединения **B1** вместо диметилсульфоксимиона на стадии 1 в Примере 1.

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 404,27.

1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$): δ 12.73 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.29 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 3.97-3.89 (m, 2H), 3.74 (d, $J=11,3$ Гц, 1H), 3.64 (d, $J=11,3$ Гц, 1H), 3.48 (dd, $J=14,7, 7,5$ Гц, 5H), 3.11 (t, $J=12,6$ Гц, 1H), 1.32 (td, $J=7,3, 2,8$ Гц, 6H), 1.16 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).

Пример 3: Синтез Соединения 3

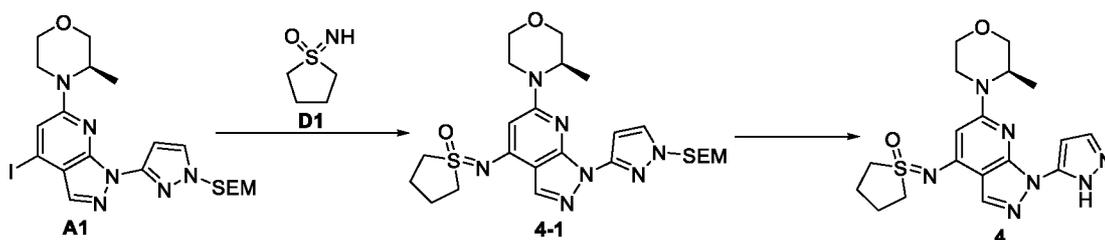


Соединение **3** (80 мг) синтезировали таким же образом, как описано в Примере 1, с использованием соединения **C1** вместо диметилсульфоксимины на стадии 1 в Примере 1.

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 388,12.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 12.75 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.54-4.39 (m, 2H), 4.39-4.27 (m, 3H), 3.99-3.83 (m, 2H), 3.74 (d, $J=11,3$ Гц, 1H), 3.64 (dd, $J=11,3, 2,4$ Гц, 1H), 3.49 (td, $J=11,7, 2,4$ Гц, 1H), 3.12 (td, $J=12,5, 2,8$ Гц, 1H), 2.45-2.33 (m, 1H), 2.28 (dd, $J=18,9, 9,2$ Гц, 1H), 1.17 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).

Пример 4: Синтез Соединения 4

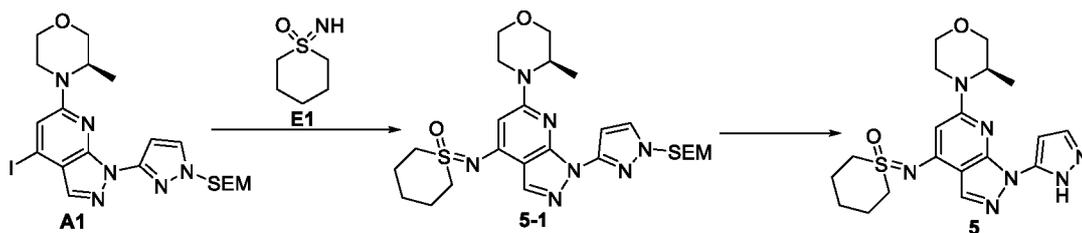


Соединение **4** (46 мг) синтезировали таким же образом, как описано в Примере 1, с использованием соединения **D1** вместо диметилсульфоксимины на стадии 1 в Примере 1.

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 402,15.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8.03 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.34-4.33 (m, 1H), 4.03-4.00 (m, 1H), 3.93-3.91 (m, 1H), 3.81-3.73 (m, 2H), 3.60-3.58 (m, 1H), 3.52-3.48 (m, 2H), 3.31-3.25 (m, 3H), 2.36-2.31 (m, 4H), 1.27 (d, $J=7,0$ Гц, 3H).

Пример 5: Синтез Соединения 5

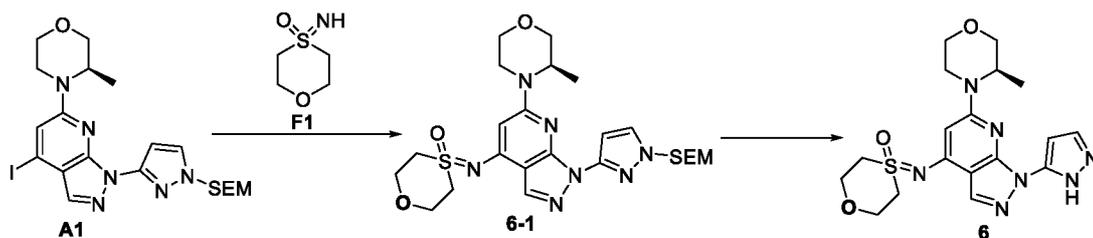


Соединение **5** (94 мг) синтезировали таким же образом, как описано в Примере 1, с использованием соединения **E1** вместо диметилсульфоксимины на стадии 1 в Примере 1.

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 416,17.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 11.84 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.66 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.42-4.31 (m, 1H), 4.04 (dd, $J=11,4, 3,7$ Гц, 1H), 4.00-3.91 (m, 1H), 3.87-3.75 (m, 2H), 3.63 (td, $J=11,8, 3,1$ Гц, 1H), 3.56-3.44 (m, 2H), 3.32 (td, $J=12,7, 3,9$ Гц, 1H), 3.21-3.16 (m, 2H), 2.14-2.10 (m, 4H), 1.84-1.79 (m, 1H), 1.66-1.59 (m, 1H), 1.32 (d, $J=6,8$ Гц, 3H).

Пример 6: Синтез Соединения 6

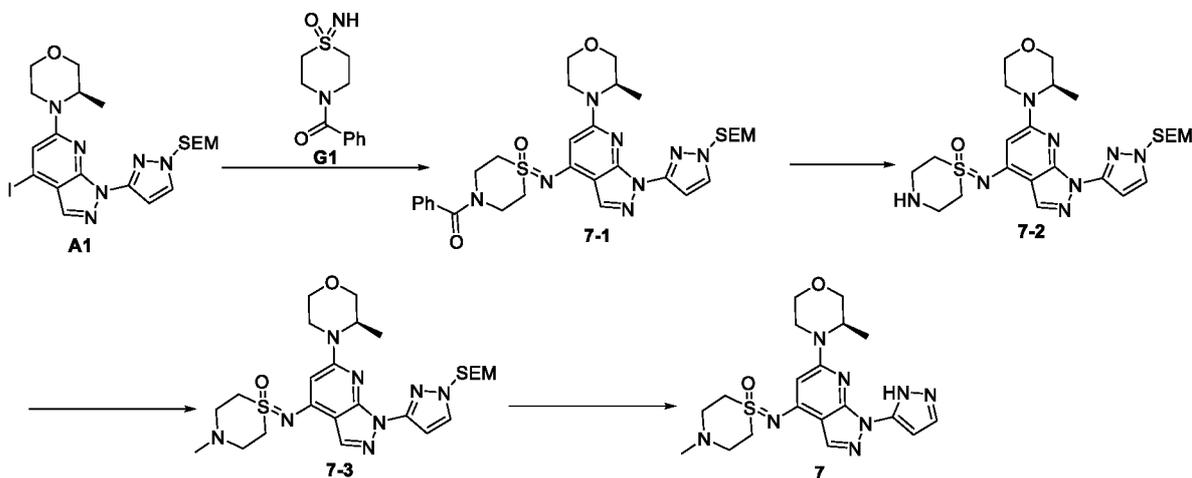


Соединение **6** (58 мг) синтезировали таким же образом, как описано в Примере 1, с использованием соединения **F1** вместо диметилсульфоксимиона на стадии 1 в Примере 1.

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 418,26.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8.01 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.37-4.36 (m, 1H), 4.22-4.19 (m, 2H), 4.05-4.03 (m, 3H), 3.96-3.94 (m, 1H), 3.82-3.80 (m, 1H), 3.76-3.74 (m, 1H), 3.62-3.58 (m, 1H), 3.50-3.47 (m, 2H), 3.33-3.30 (m, 3H), 1.29 (d, $J=6,5$ Гц, 3H).

Пример 7: Синтез Соединения 7



Стадия 1: Синтез соединения 7-1

Соединение **A1**, соединение **G1** (183 мг), трис(добензилиденацетон)дипалладий (27,1 мг), 4,5-бисдифенилфосфино-9,9-диметилксантен (34,3 мг), карбонат цезия (386 мг) и диоксан (10 мл) смешивали и затем оставляли взаимодействовать при 80°C в течение 1 ч в атмосфере азота. Реакционный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт затем выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан : метанол 19:1) с получением соединения **7-1** (0,37 г).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8.11 (s, 1H), 7.63 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7.51-7.43 (m, 5H), 6.60 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.82-5.65 (m, 2H), 4.33-4.29 (m, 1H), 3.99 (dd, $J=11,4, 3,7$ Гц, 1H), 3.91 (dd, $J=13,3, 2,9$ Гц, 1H), 3.88-3.82 (m, 2H), 3.78-3.69 (m, 2H), 3.56 (td, $J=11,9, 3,2$ Гц, 2H), 3.48-3.44 (m, 3H), 3.22 (td, $J=12,7, 3,9$ Гц, 3H), 1.57 (s, 2H), 1.26 (d, $J=6,7$ Гц, 3H), 0.77 (dd, $J=9,5, 7,2$ Гц, 2H), 0.14 (s, 9H).

Стадия 2: Синтез соединения 7-2

Соединение **7-1** (200 мг) растворяли в тетрагидрофуране (6 мл) и добавляли по каплям в атмосфере азота 2,5 М раствор алюмогидрида лития в тетрагидрофуране (0,18 мл). Смесь оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение 1 ч. Эту реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой и затем насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования и концентрирования полученный неочищенный продукт выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан : метанол 10:1) с получением соединения **7-2** (0,1 г).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8.12 (s, 1H), 7.63 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 6.61 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.85-5.65 (m, 2H), 4.32 (dd, $J=7,2, 2,9$ Гц, 1H), 3.99 (dd, $J=11,4, 3,8$ Гц, 1H), 3.93 (dd, $J=13,2, 2,9$ Гц, 1H), 3.77 (d, $J=11,3$ Гц, 1H), 3.72 (dd, $J=11,3, 3,1$ Гц, 1H), 3.57 (td, $J=11,9, 3,1$ Гц, 1H), 3.52-3.42 (m, 4H), 3.40-3.36 (m, 2H), 3.34-3.28 (m, 2H), 3.25-3.19 (m, 3H), 1.76-1.67 (m, 1H), 1.26 (d, $J=6,6$ Гц, 3H), 0.81-0.72 (m, 2H), 0.14 (s, 9H).

Стадия 3: Синтез соединения 7-3

Соединение **7-2** (70 мг) растворяли в метаноле (2 мл) и добавляли последовательно уксусную кислоту (16,09 мг), 37%-ный водный раствор формальдегида (104 мг) и цианборгидрид натрия (16,09 мг). Смесь оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение 1 ч. Триэтиламин добавляли для доведения значения pH до примерно 8. После концентрирования полученный неочищенный продукт выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан : метанол 19:1) с получением соединения **7-3** (0,096 г).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8.12 (s, 1H), 7.63 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 6.61 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.92-5.63 (m, 2H), 4.32 (dd, $J=7,2, 2,8$ Гц, 1H), 3.99 (dd, $J=11,4, 3,7$ Гц, 1H), 3.97-3.88 (m, 1H), 3.77 (d, $J=11,3$ Гц, 1H), 3.72 (dd, $J=11,3, 3,1$ Гц, 1H), 3.57 (td, $J=11,9, 3,1$ Гц, 1H), 3.50-3.43 (m, 4H), 3.34 (ddd, $J=13,6, 9,7, 3,3$ Гц, 2H), 3.22 (td, $J=12,7, 3,9$ Гц, 1H), 3.08-2.95 (m, 2H), 2.95-2.84 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.26 (d, $J=6,7$ Гц, 3H), 0.82-0.71 (m, 2H), 0.14 (s, 9H).

Стадия 4: Синтез соединения 7

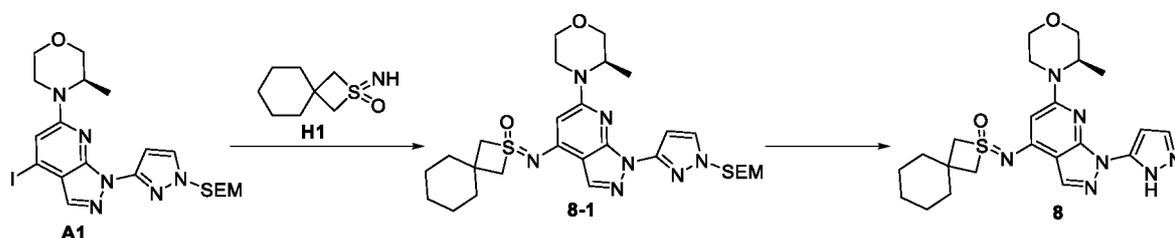
Соединение **7-3** (70 мг) растворяли в дихлорметане (5 мл) и добавляли последовательно триэтилсилан (145 мг) и трифторуксусную кислоту (2,277 г). Смесь оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Реакционный раствор разбавляли дихлорметаном и нейтрализовали путем добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия в условиях ледяной бани. Органическую фазу промывали водой и затем насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. После

фильтрования и концентрирования полученный неочищенный продукт выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан : метанол 10:1) с получением соединения **7** (0,048 г).

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 431,27.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 11.56 (brs, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.63 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 6.84-6.76 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.41-4.33 (m, 1H), 4.05 (dd, $J=11,4, 3,7$ Гц, 1H), 3.95 (dd, $J=13,1, 2,9$ Гц, 1H), 3.85-3.74 (m, 2H), 3.63 (td, $J=11,8, 3,1$ Гц, 1H), 3.51-3.46 (m, 2H), 3.37-3.30 (m, 3H), 3.08-2.97 (m, 2H), 2.93-2.88 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.32 (d, $J=6,7$ Гц, 3H).

Пример 8: Синтез соединения **8**

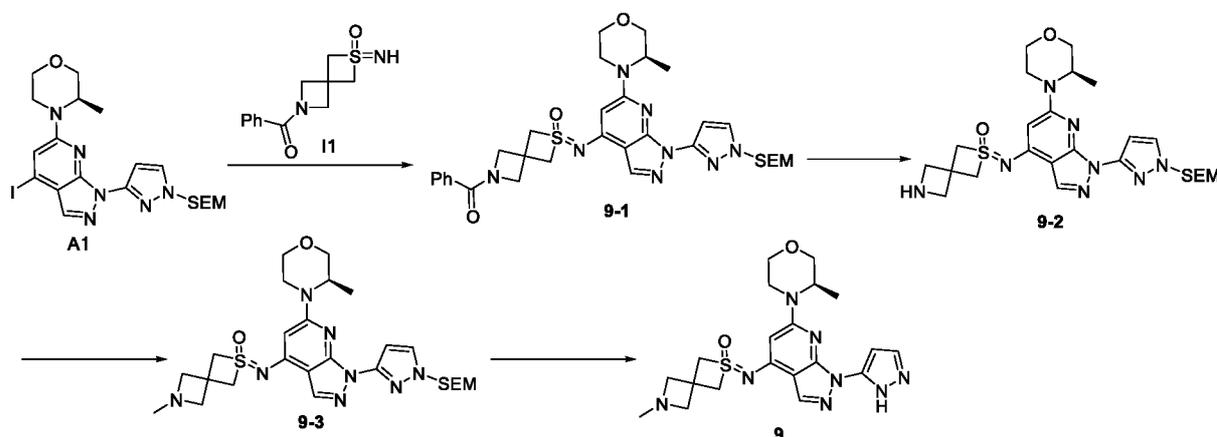


Соединение **8** (68 мг) синтезировали таким же образом, как описано в Примере 1, с использованием соединения **H1** вместо диметилсульфоксимида на стадии 1 в Примере 1.

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 456,15.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 11.37 (brs, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.62 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 6.87-6.70 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.42-4.28 (m, 1H), 4.07-3.98 (m, 3H), 3.97-3.89 (m, 3H), 3.86-3.75 (m, 2H), 3.64 (td, $J=11,8, 3,1$ Гц, 1H), 3.33 (td, $J=12,6, 3,9$ Гц, 1H), 1.91-1.80 (m, 4H), 1.51-1.46 (m, 6H), 1.32 (d, $J=6,8$ Гц, 3H).

Пример 9: Синтез соединения **9**



Стадия 1: Синтез соединения **9-1**

Соединение **A1**, соединение **I1** (168 мг), трис(дипбензилиденацетон)дипалладий (28 мг), 4,5-бисдифенилфосфино-9,9-диметилксантен (35,3 мг), карбонат цезия (597 мг) и диоксан (10 мл) смешивали и оставляли взаимодействовать при 80°C в течение 1 ч в

атмосфере азота. Реакционный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали. Полученный неочищенный продукт затем выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан : метанол 19:1) с получением соединения **9-1** (0,39 г).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7.99 (s, 1H), 7.67-7.57 (m, 3H), 7.55-7.46 (m, 1H), 7.44 (dd, $J=8,2, 6,8$ Гц, 2H), 6.60 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.79-5.66 (m, 2H), 4.60-4.39 (m, 8H), 4.30 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 3.99 (dd, $J=11,4, 3,7$ Гц, 1H), 3.93-3.85 (m, 1H), 3.80-3.68 (m, 2H), 3.56 (td, $J=11,8, 3,1$ Гц, 1H), 3.49-3.42 (m, 2H), 3.22 (td, $J=12,7, 3,9$ Гц, 1H), 1.26 (d, $J=6,7$ Гц, 3H), 0.77 (dd, $J=9,5, 7,2$ Гц, 2H), 0.14 (s, 9H).

Стадия 2: Синтез соединения 9-2

Соединение **9-1** (330 мг) растворяли в тетрагидрофуране (11 мл). Добавляли по каплям в атмосфере азота 2,5 М раствор алюмогидрида лития в тетрагидрофуране (0,30 мл). Смесь оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение 1 ч. К этому реакционному раствору добавляли этилацетат. Смесь промывали последовательно водой и насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования и концентрирования полученный неочищенный продукт выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан : метанол 9:1) с получением соединения **9-2** (0,16 г).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8.01 (s, 1H), 7.63 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 6.60 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.76-5.70 (m, 2H), 4.46-4.37 (m, 4H), 4.33-4.30 (m, 1H), 3.99 (dd, $J=11,4, 3,7$ Гц, 1H), 3.93-3.85 (m, 5H), 3.77 (d, $J=11,3$ Гц, 1H), 3.72 (dd, $J=11,3, 3,1$ Гц, 1H), 3.57 (td, $J=11,8, 3,1$ Гц, 1H), 3.49-3.41 (m, 2H), 3.22 (td, $J=12,7, 3,8$ Гц, 1H), 1.26 (d, $J=6,6$ Гц, 3H), 0.81-0.72 (m, 2H), 0.14 (s, 9H).

Стадия 3: Синтез соединения 9-3

Соединение **9-2** (120 мг) растворяли в метаноле (10 мл) и добавляли последовательно уксусную кислоту (25,8 мг), 37%-ный водный раствор формальдегида (174 мг) и цианборгидрид натрия (27 мг). Смесь оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь подщелачивали путем добавления триэтиламина и добавляли этилацетат. Эту смесь промывали последовательно водой и насыщенным рассолом. После фильтрования фильтрат концентрировали с получением соединения **9-3**. Этот продукт использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 4: Синтез соединения 9

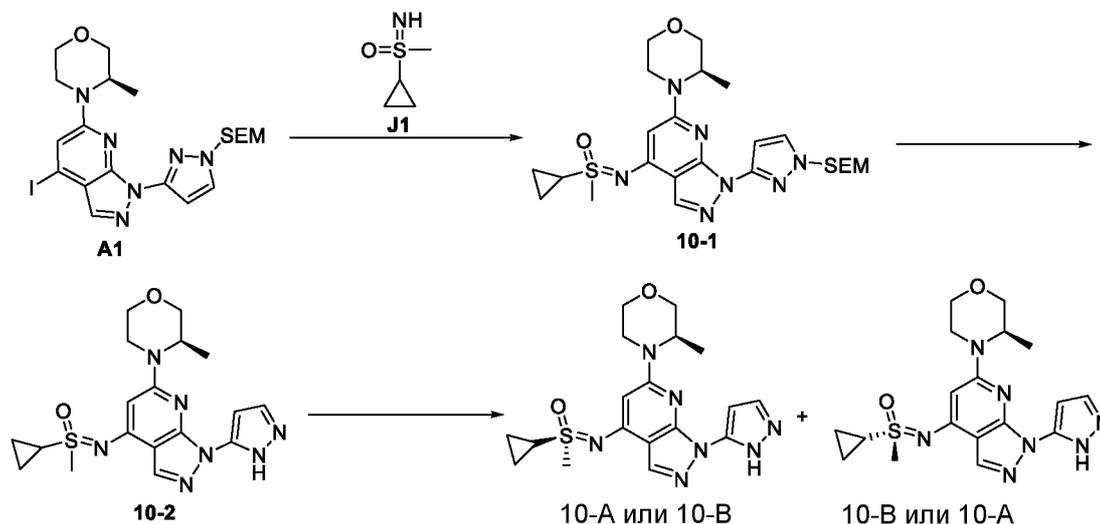
Соединение **9-3** (0,11 г) растворяли в дихлорметане (5 мл) и добавляли триэтилсилан (0,22 г) и трифторуксусную кислоту (3,5 г). Смесь оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение 0,5 ч. К этому реакционному раствору добавляли

дихлорметан и смесь нейтрализовали путем добавления насыщенного водного раствора бикарбоната натрия в условиях ледяной бани. Органическую фазу промывали последовательно водой и насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования и концентрирования полученный неочищенный продукт выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан : метанол 10:1) с получением соединения **9** (0,065 г).

MS (ESI) m/z : 443,20 $[M+H]^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7.99 (s, 1H), 7.63 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.47-4.25 (m, 5H), 4.04 (dd, $J=11,4, 3,8$ Гц, 1H), 3.94 (dd, $J=13,0, 3,0$ Гц, 1H), 3.86-3.73 (m, 2H), 3.63 (td, $J=11,8, 3,1$ Гц, 1H), 3.43 (s, 4H), 3.32 (td, $J=12,6, 3,9$ Гц, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.31 (d, $J=6,8$ Гц, 3H).

Пример 10: Синтез соединения 10-А и соединения 10-В



(1) Соединение **10-2** (110 мг) синтезировали таким же образом, как описано в Примере 1, с использованием соединения **J1** вместо диметилсульфоксимида на стадии 1 в Примере 1. Вышеуказанное соединение **10-2** получали и разделяли посредством хиральной ВЭЖХ (подвижная фаза: *n*-гексан:этанол 70:30; скорость потока: 40 мл/мин; температура колонки: 22°C; колонка: CHIRALART Amylose-SB 30×250) с получением последовательно соединения **10-A** (42 мг) и соединения **10-B** (39 мг).

Соединение **10-A**: $R_t=15,9$ мин.

HRMS: (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 402,1712.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 11.67 (brs, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.64 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.43-4.23 (m, 1H), 4.05 (dd, $J=11,4, 3,7$ Гц, 1H), 3.94 (dd, $J=12,9, 2,9$ Гц, 1H), 3.86-3.75 (m, 2H), 3.64 (td, $J=11,8, 3,1$ Гц, 1H), 3.32 (td, $J=12,6, 3,9$ Гц, 1H), 3.23 (s, 3H),

2.70-2.65 (m, 1H), 1.51-1.46 (m, 1H), 1.31 (d, $J=6,7$ Гц, 4H), 1.23-1.18 (m, 1H), 1.18-1.09 (m, 1H).

Соединение **10-B**: $R_t=26,3$ мин.

HRMS: (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 402,1706.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7.99 (s, 1H), 7.71-7.39 (m, 1H), 6.94-6.61 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.38-4.16 (m, 1H), 3.97 (dd, $J=11,3, 3,7$ Гц, 1H), 3.91 (dd, $J=13,2, 2,9$ Гц, 1H), 3.79-3.67 (m, 2H), 3.56 (td, $J=11,9, 3,1$ Гц, 1H), 3.24 (td, $J=12,7, 3,8$ Гц, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.62-2.59 (m, 1H), 1.44- 1.39 (m, 1H), 1.24 (d, $J=6,7$ Гц, 4H), 1.14-1.10 (m, 1H), 1.07-1.05 (m, 1H).

или

(2) Соединение **10-2** (110 мг) синтезировали таким же образом, как описано в Примере 1, с использованием соединения **11** вместо диметилсульфоксимиона на стадии 1 в Примере 1. Вышеуказанное соединение **10-2** получали и разделяли посредством СФХ (подвижная фаза: диоксид углерода:этанол 65:35; скорость потока: 60 мл/мин; температура колонки: 35°C; колонка: CHIRALART Cellulose-SB 30×250) с получением последовательно соединения **10-A** (42 мг) и соединения **10-B** (39 мг).

Соединение **10-A**: $R_t=2,4$ мин.

HRMS: (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 402,1712.

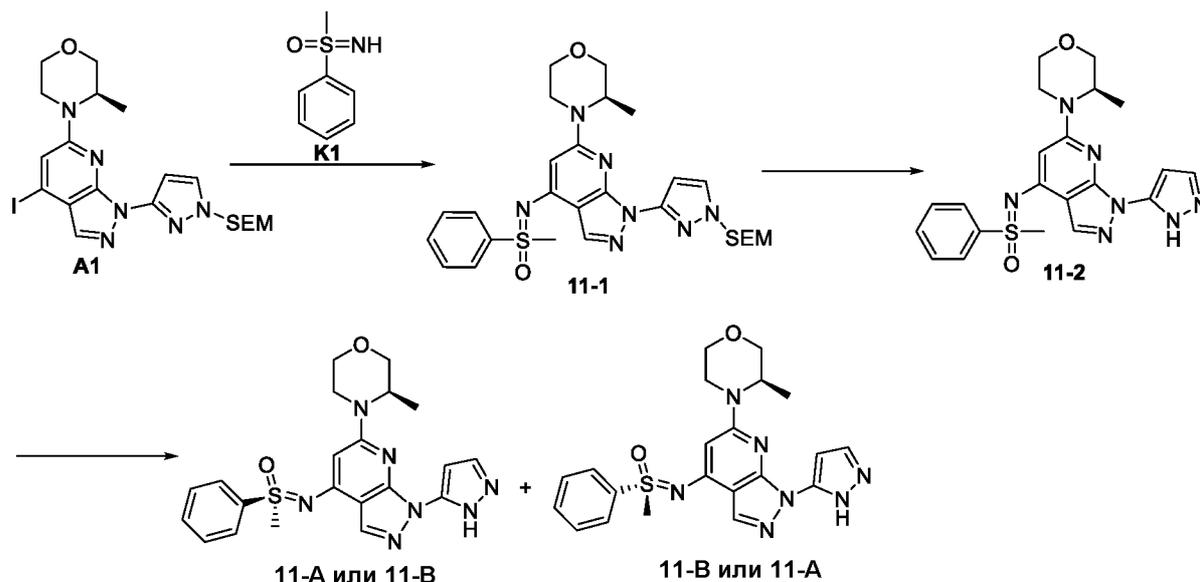
^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 11.67 (brs, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.64 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.39-4.34 (m, 1H), 4.05 (dd, $J=11,4, 3,7$ Гц, 1H), 3.94 (dd, $J=12,9, 2,9$ Гц, 1H), 3.86-3.75 (m, 2H), 3.64 (td, $J=11,8, 3,1$ Гц, 1H), 3.32 (td, $J=12,6, 3,9$ Гц, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.70-2.65 (m, 1H), 1.51-1.46 (m, 1H), 1.33-1.30 (m, 4H), 1.23-1.18 (m, 1H), 1.18-1.09 (m, 1H).

Соединение **10-B**: $R_t=3,5$ мин.

HRMS: (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 402,1706.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.74 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.26-4.24 (m, 1H), 3.98-3.92 (m, 2H), 3.75 (d, $J=11,2$ Гц, 1H), 3.64 (dd, $J=11,3, 3,0$ Гц, 1H), 3.48 (td, $J=11,8, 3,1$ Гц, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.11 (td, $J=12,8, 3,9$ Гц, 1H), 3.00-2.95 (m, 1H), 1.36-1.31 (m, 1H), 1.22-1.11 (m, 6H).

Пример 11: Синтез соединения 11-A и соединения 11-B



Соединение **11-2** (130 мг) синтезировали таким же образом, как описано в Примере 1, с использованием соединения **K1** вместо диметилсульфоксимида на стадии 1 в Примере 1. Вышеуказанное соединение **11-2** получали и разделяли посредством хиральной ВЭЖХ (подвижная фаза: (*n*-гексан:дихлорметан 7:3):изопропанол 3:1; скорость потока: 40 мл/мин; температура колонки: 25°C; колонка: CHIRALART Amylose-SB 30×250) с получением последовательно соединения **11-A** (40 мг) и соединения **11-B** (45 мг).

Соединение **11-A**: $R_t=13,1$ мин.

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 438,20.

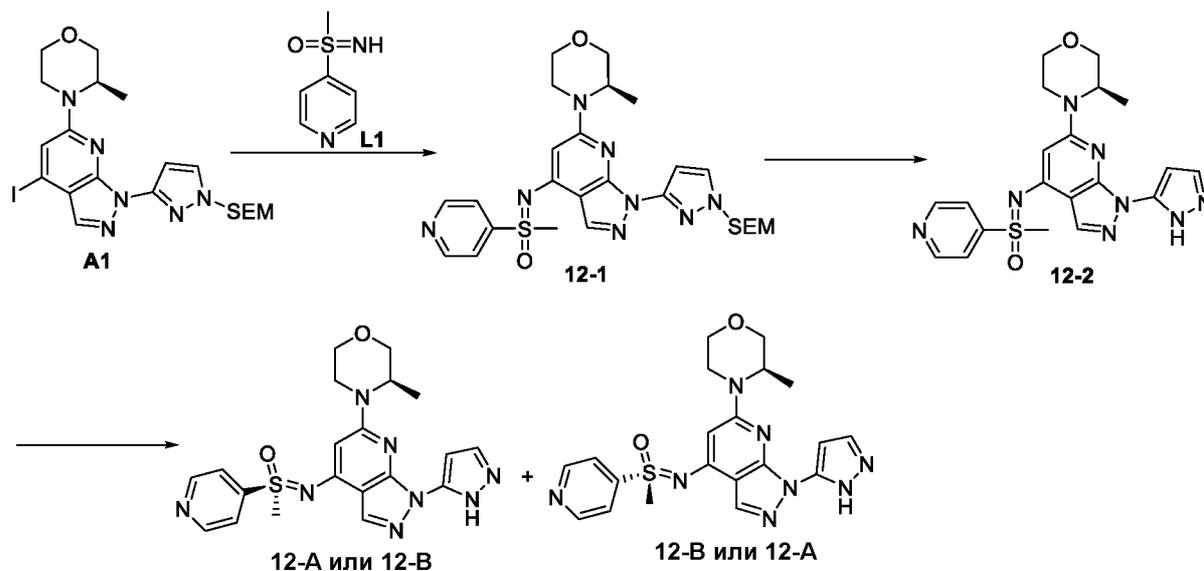
^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.03 (d, $J=7,6$ Гц, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.76 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7.72 (t, $J=7,3$ Гц, 1H), 7.65 (t, $J=7,6$ Гц, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.06 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 3.90 (dd, $J=11,2, 3,0$ Гц, 1H), 3.80 (d, $J=12,4$ Гц, 1H), 3.69 (d, $J=11,3$ Гц, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.54 (dd, $J=11,3, 2,6$ Гц, 1H), 3.42 (td, $J=11,7, 2,6$ Гц, 1H), 2.97 (td, $J=12,8, 3,6$ Гц, 1H), 1.10 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).

Соединение **11-B**: $R_t=20,8$ мин.

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 438,20.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.12-7.89 (m, 3H), 7.76 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7.71 (t, $J=7,3$ Гц, 1H), 7.65 (t, $J=7,6$ Гц, 2H), 6.72 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 5.90 (s, 1H), 3.97-3.85 (m, 2H), 3.82 (d, $J=12,6$ Гц, 1H), 3.66 (d, $J=11,3$ Гц, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.57 (dd, $J=11,4, 2,4$ Гц, 1H), 3.38 (td, $J=11,8, 2,4$ Гц, 1H), 2.95 (td, $J=12,9, 3,6$ Гц, 1H), 0.79 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).

Пример 12: Синтез соединения **12-A** и соединения **12-B**



Соединение **12-2** (130 мг) синтезировали таким же образом, как описано в Примере 1, с использованием соединения **L1** вместо диметилсульфоксимиона на стадии 1 в Примере 1. Вышеуказанное соединение **12-2** получали и разделяли посредством хиральной ВЭЖХ (подвижная фаза: *n*-гексан:этанол 9:11; скорость потока: 40 мл/мин; температура колонки: 25°C; колонка: CHIRALART Cellulose-SB 30×250 мм) с получением последовательно соединения **12-A** (52 мг) и соединения **12-B** (50 мг).

Соединение **12-A**: $R_t=14,1$ мин.

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 439,15.

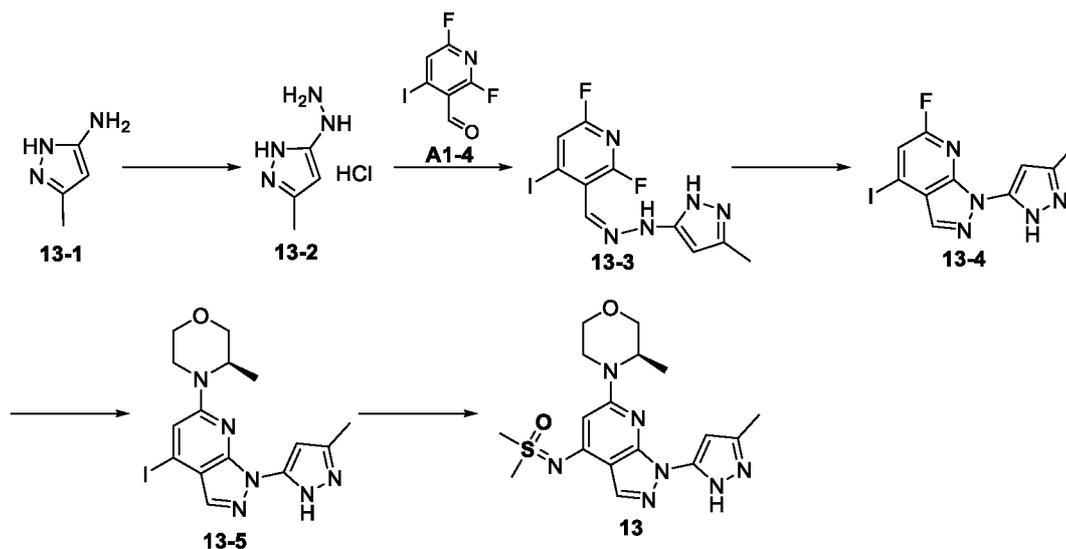
1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 12.74 (s, 1H), 8.91 (d, $J=4,5$ Гц, 2H), 8.00 (d, $J=6,1$ Гц, 3H), 7.79 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.09 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 3.91 (dd, $J=11,3, 3,1$ Гц, 1H), 3.81 (d, $J=13,0$ Гц, 1H), 3.70 (d, $J=8,9$ Гц, 4H), 3.55 (d, $J=14,2$ Гц, 1H), 3.43 (td, $J=11,8, 2,9$ Гц, 1H), 2.98 (td, $J=12,7, 3,4$ Гц, 1H), 1.10 (d, $J=6,7$ Гц, 3H).

Соединение **12-B**: $R_t=18,8$ мин.

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 439,16.

1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$): δ 12.69 (s, 1H), 8.90 (dd, $J=4,5, 1,6$ Гц, 2H), 8.09-7.86 (m, 3H), 7.78 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 3.98-3.82 (m, 3H), 3.70 (d, $J=9,0$ Гц, 3H), 3.67 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 3.58 (dd, $J=11,4, 2,9$ Гц, 1H), 3.40 (dd, $J=17,8, 8,8$ Гц, 1H), 2.96 (td, $J=12,9, 3,7$ Гц, 1H), 0.81 (d, $J=6,7$ Гц, 3H).

Пример 13: Синтез соединения 13



Стадия 1: Синтез соединения 13-2

Соединение **13-1** (3 г) растворяли в 6 М растворе соляной кислоты (20 мл). Раствор охлаждали до температуры ниже 5°C и добавляли по каплям 1 М водный раствор нитрита натрия (31 мл). Смесь оставляли взаимодействовать при 5°C в течение 1 ч. К этой смеси добавляли по каплям 1 М раствор хлорида олова в водной соляной кислоте (62 мл) и смесь оставляли взаимодействовать в течение ночи при комнатной температуре. Реакционный раствор концентрировали и полученный неочищенный продукт суспендировали с этилацетатом (30 мл), затем фильтровали и осадок на фильтре сушили с получением соединения **13-2** (9,1 г, неочищенное). Этот продукт использовали непосредственно на следующей стадии.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9.87 (s, 2H), 7.47-7.12 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 2.19 (s, 3H).

Стадия 2: Синтез соединения 13-3

Соединение **A1-4** (3,7 г), соединение **13-2** (6,13 г) и этанол (80 мл) смешивали и оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение 0,5 ч. После концентрирования остаток растворяли в этилацетате (200 мл). Раствор промывали последовательно насыщенным раствором бикарбоната натрия, водой и насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования и концентрирования полученный неочищенный продукт выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир : этилацетат 1:1) с получением соединения **13-3** (2,1 г).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11.66 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.80 (d, *J*=2,5 Гц, 1H), 5.76 (s, 1H), 2.17 (s, 3H).

Стадия 3: Синтез соединения 13-4

Соединение **13-3** (1 г) и *N*-метилпирролидон (15 мл) смешивали, нагревали в микроволновой печи до 200°C и оставляли взаимодействовать в течение 20 мин. К этому реакционному раствору добавляли воду (100 мл), и твердое вещество выпадало в осадок. Это твердое вещество собирали посредством фильтрования, промывали и сушили с получением соединения **13-4** (202 мг).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12.76 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 2.33 (s, 3H).

Стадия 4: Синтез соединения 13-5

Соединение **13-4** (200 мг), (*R*)-3-метилморфолин (118 мг) и диметилсульфоксид (7 мл) смешивали, нагревали до 120°C и оставляли взаимодействовать в течение 6 ч. К этому реакционному раствору добавляли воду, и твердое вещество выпадало в осадок. Это твердое вещество собирали посредством фильтрования, промывали и сушили с получением соединения **13-5** (160 мг).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12.53 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.49-4.39 (m, 1H), 4.04 (d, *J*=13,0 Гц, 1H), 3.95 (dd, *J*=11,3, 3,0 Гц, 1H), 3.74 (d, *J*=11,4 Гц, 1H), 3.63 (dd, *J*=11,4, 2,6 Гц, 1H), 3.48 (td, *J*=11,9, 2,7 Гц, 1H), 3.16 (td, *J*=13,0, 3,6 Гц, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.19 (d, *J*= 6,7 Гц, 3H).

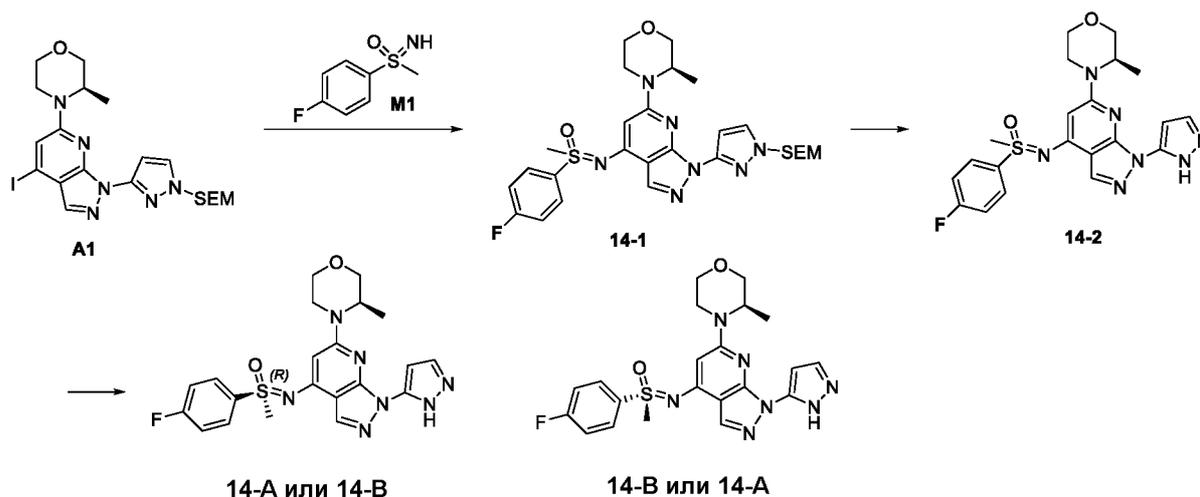
Стадия 5: Синтез соединения 13

Соединение **13-5** (140 мг), диметилсульфоксимин (40 мг), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (15 мг), 4,5-бисдифенилфосфино-9,9-диметилксантен (19 мг), карбонат цезия (215 мг) и диоксан (10 мл) смешивали, нагревали до 100°C и оставляли взаимодействовать в течение 8 ч. Реакционный раствор фильтровали и концентрировали и полученный неочищенный продукт выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан : метанол 10:1) с получением соединения **13** (37 мг).

MS (ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 390,14.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12.39 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.30 (d, *J*=5,1 Гц, 1H), 4.03-3.86 (m, 2H), 3.75 (d, *J*=11,2 Гц, 1H), 3.64 (dd, *J*=11,3, 2,5 Гц, 1H), 3.49 (td, *J*=11,8, 2,5 Гц, 1H), 3.40 (d, *J*=1,4 Гц, 6H), 3.18-3.05 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.17 (d, *J*=6,6 Гц, 3H).

Пример 14: Синтез Соединений 14-А и 14-В



Соединение **14-2** (180 мг) синтезировали таким же образом, как описано в Примере 1, с использованием соединения **M1** вместо диметилсульфоксимиона на стадии 1 в Примере 1. Вышеуказанное соединение **14-2** получали и разделяли посредством хиральной ВЭЖХ (подвижная фаза: *n*-гексан:этанол 60:40; скорость потока: 1 мл/мин; температура колонки: 25°C; колонка: CHIRALART Cellulose-SB) с получением последовательно соединения **14-A** (67 мг) и соединения **14-B** (70 мг).

Соединение **14-A**: $R_t=16,5$ мин.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8.12 (s, 1H), 8.07-7.89 (m, 2H), 7.61 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7.23 (t, $J=8,5$ Гц, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.24-4.16 (m, 1H), 4.00 (dd, $J=11,4, 3,8$ Гц, 1H), 3.87-3.84 (m, 1H), 3.79-3.77 (m, 1H), 3.72-3.69 (m, 1H), 3.58 (td, $J=11,8, 3,1$ Гц, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.20 (td, $J=12,6, 3,8$ Гц, 1H), 1.26 (d, $J=6,7$ Гц, 3H).

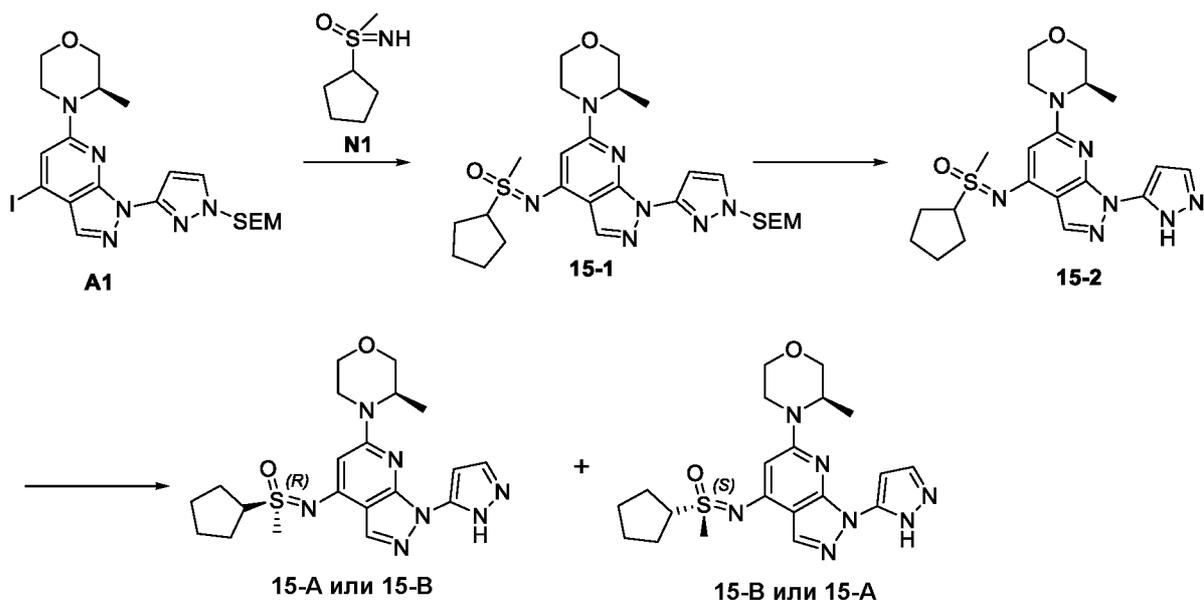
HRMS: (ESI) рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{FN}_7\text{O}_2\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 456,1618, обнаружено: 456,1613.

Соединение **14-B**: $R_t=24,5$ мин.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 11.48 (brs, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.03-7.90 (m, 2H), 7.60 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7.22 (t, $J=8,4$ Гц, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.13-4.04 (m, 1H), 3.99 (dd, $J=11,4, 3,8$ Гц, 1H), 3.88 (dd, $J=13,1, 2,9$ Гц, 1H), 3.79-3.69 (m, 2H), 3.56 (td, $J=11,9, 3,1$ Гц, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.19 (td, $J=12,7, 3,9$ Гц, 1H), 1.01 (d, $J=6,7$ Гц, 3H).

HRMS: (ESI) рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{FN}_7\text{O}_2\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 456,1618, обнаружено: 456,1612.

Пример 15: Синтез Соединений 15-A и 15-B



Соединение **15-2** (90 мг) синтезировали таким же образом, как описано в Примере 1, с использованием соединения **N1** вместо диметилсульфоксимида на стадии 1 в Примере 1. Вышеуказанное соединение **15-2** получали и разделяли посредством хиральной ВЭЖХ (подвижная фаза: *n*-гексан:этанол 3:2; скорость потока: 40 мл/мин; температура колонки: 25°C; колонка: CHIRALART Cellulose-SB) с получением последовательно соединения **15-A** (35 мг) и соединения **15-B** (32 мг).

Соединение **15-A**: $R_t=10,6$ мин.

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 430,19.

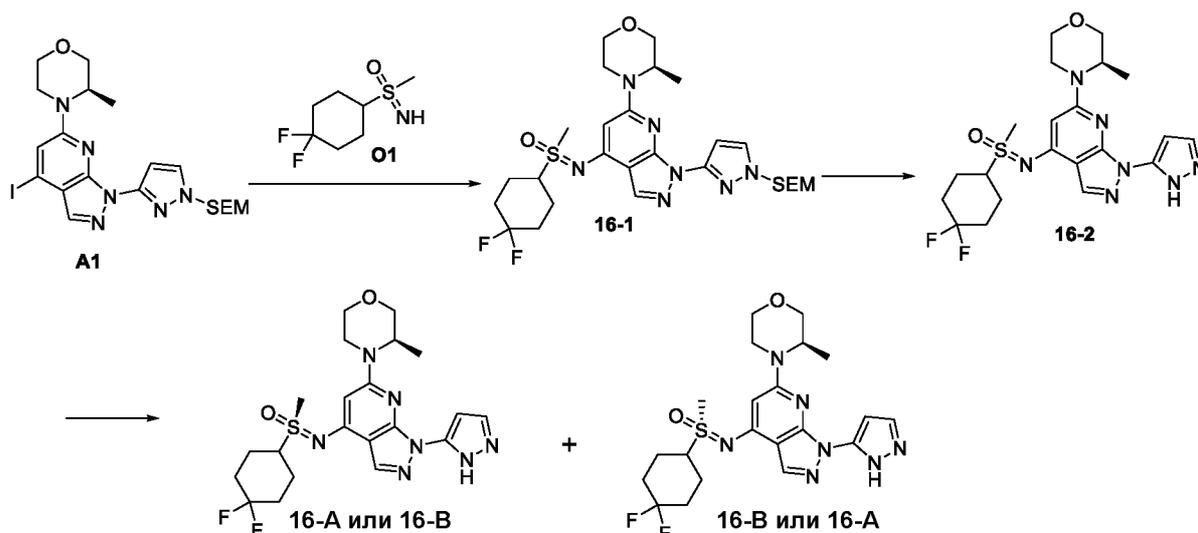
^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 12.68 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.29 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 4.03-3.89 (m, 3H), 3.74 (d, $J=11,2$ Гц, 1H), 3.64 (dd, $J=11,3$, 2,8 Гц, 1H), 3.48 (td, $J=11,8$, 2,9 Гц, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.18-3.05 (m, 1H), 2.16-2.00 (m, 4H), 1.81-1.69 (m, 2H), 1.68-1.56 (m, 2H), 1.17 (d, $J=6,7$ Гц, 3H).

Соединение **15-B**: $R_t=17,5$ мин.

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 430,19.

^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6): δ 12.68 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.96 (dd, $J=15,5$, 7,3 Гц, 2H), 3.90 (d, $J=12,4$ Гц, 1H), 3.75 (d, $J=11,2$ Гц, 1H), 3.64 (dd, $J=11,2$, 2,3 Гц, 1H), 3.49 (td, $J=11,7$, 2,3 Гц, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.11 (td, $J=12,6$, 3,0 Гц, 1H), 2.17-1.98 (m, 4H), 1.82-1.71 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.17 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).

Пример 16: Синтез Соединений **16-A** и **16-B**



Соединение **16-2** (85 мг) синтезировали таким же образом, как описано в Примере 1, с использованием соединения **O1** вместо диметилсульфоксимиона на стадии 1 в Примере 1. Вышеуказанное соединение **16-2** получали и разделяли посредством хиральной ВЭЖХ (подвижная фаза: *n*-гексан:этанол 3:2; скорость потока: 40 мл/мин; температура колонки: 25°C; колонка: CHIRALART Cellulose-SB) с получением последовательно соединения **16-A** (30 мг) и соединения **16-B** (28 мг).

Соединение **16-A**: $R_t=13,04$ мин.

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 480,24.

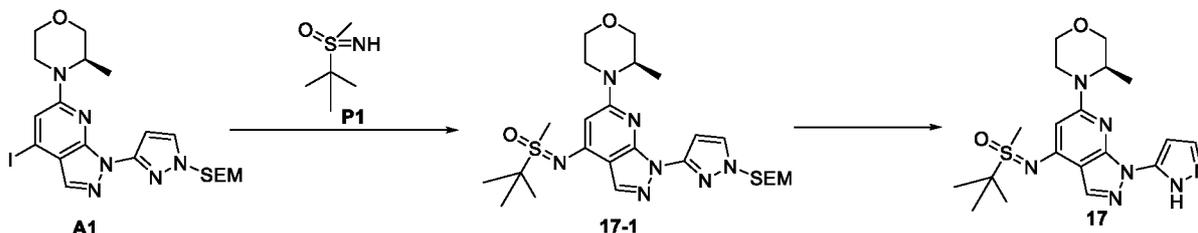
^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.73 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.31 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 4.04-3.85 (m, 2H), 3.68 (m, 3H), 3.49 (dd, $J=23,4, 2,7$ Гц, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.11 (m, 1H), 2.34 (t, $J=13,1$ Гц, 2H), 2.21 (s, 2H), 2.13-1.68 (m, 4H), 1.17 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).

Соединение **16-B**: $R_t=18,03$ мин.

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 480,24.

^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 12.73 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.30 (d, $J=4,7$ Гц, 1H), 4.03-3.86 (m, 2H), 3.78-3.60 (m, 3H), 3.49 (m, 1H), 3.32-3.30 (m, 3H), 3.19-3.06 (m, 1H), 2.34 (t, $J=14,9$ Гц, 2H), 2.21 (dd, $J=10,8, 4,7$ Гц, 2H), 2.08-1.77 (m, 4H), 1.17 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).

Пример 17: Синтез Соединения 17



Стадия 1: Синтез соединения 17-1

Соединение **A1** (170 мг), соединение **P1** (75 мг), трис(дибензилиденацетон)-дипалладий (25,4 мг), 4,5-бисдифенилфосфино-9,9-диметилксантен (32,1 мг), карбонат цезия (362 мг) и 1,4-диоксан (6 мл) смешивали и оставляли взаимодействовать при 80°C в течение 1 ч в атмосфере азота. Реакционный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт затем выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан : метанол 10:1) с получением соединения **17-1** (200 мг).

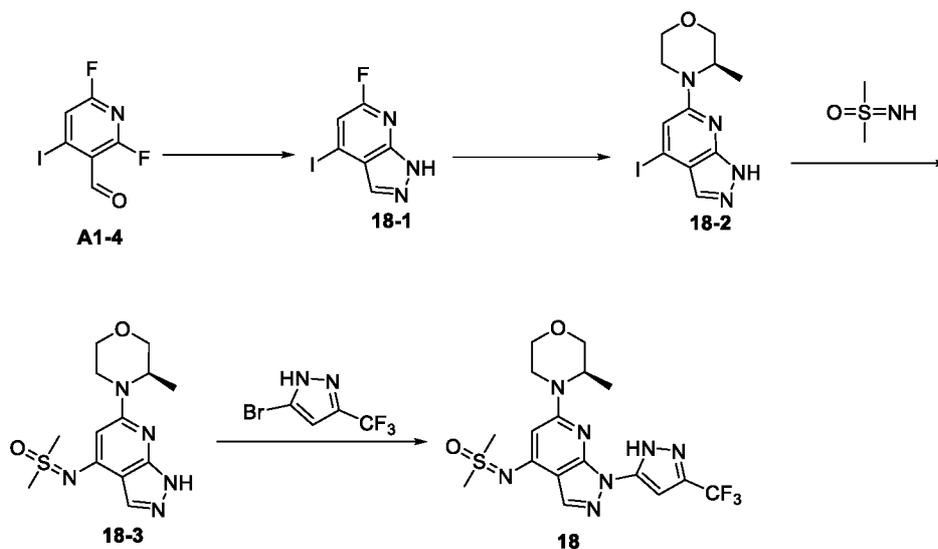
MS (ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 548,31.

Стадия 2: Синтез соединения 17

Соединение **17-1** (200 мг) растворяли в тетрагидрофуране (2 мл) и к этому реакционному раствору добавляли фторид тетрабутиламмония (1 г, 1,912 мл). Смесь оставляли взаимодействовать при 80°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Реакционный раствор концентрировали и неочищенный продукт выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан : метанол 13:1) с получением соединения **17** (50 мг).

MS (ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 418,33.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12.72 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.26 (d, *J*=10,6 Гц, 1H), 4.30 (d, *J*=26,9 Гц, 1H), 3.93 (dd, *J*=29,2, 11,9 Гц, 2H), 3.75 (d, *J*=11,1 Гц, 1H), 3.65 (d, *J*=10,9 Гц, 1H), 3.49 (t, *J*=11,7 Гц, 1H), 3.21 (d, *J*=4,4 Гц, 3H), 3.12 (t, *J*=12,4 Гц, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.23-1.05 (m, 3H).

Пример 18: Синтез соединения 18**Стадия 1: Синтез соединения 18-1**

Соединение **A1-4** (3 г) растворяли в тетрагидрофуране (30 мл) и добавляли раствор гидразина в тетрагидрофуране (1 М, 11,15 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Реакционный раствор концентрировали и полученный неочищенный продукт выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир : этилацетат 4:1) с получением соединения **18-1** (0,95 г).

MS: (ESI, [M-H]⁻) *m/z*: 261,83.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 14.05 (s, 1H), 8.03-7.99 (m, 1H), 7.53 (s, 1H).

Стадия 2: Синтез соединения 18-2

Соединение **18-1** (900 мг) растворяли в диметилсульфоксиде (10 мл) и добавляли (R)-3-метилморфолин (1384 мг, 13,69 ммоль). Смесь нагревали до 120°C и оставляли взаимодействовать в течение 16 ч. Остаток растворяли в этилацетате (20 мл) и этот раствор промывали последовательно водой и насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир : этилацетат 1:1) с получением соединения **18-2** (0,72 г).

MS: (ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 344,90.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13.14 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.44-4.35 (m, 1H), 3.96-3.91 (m, 2H), 3.71 (d, *J*=11,5 Гц, 1H), 3.62 (dd, *J*=11,4, 3,1 Гц, 1H), 3.49-3.43 (m, 1H), 3.13 (td, *J*=12,8, 3,8 Гц, 1H), 1.16 (d, *J*=6,7 Гц, 3H).

Стадия 3: Синтез соединения 18-3

Соединение **18-2** (700 мг) растворяли в диоксане (10 мл) и добавляли диметилсульфоксимин (227 мг), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (186 мг), 4,5-бисдифенилфосфино-9,9-диметилксантен (235 мг) и карбонат цезия (1988 мг). Этот реакционный раствор в атмосфере азота подвергали микроволновой обработке (400 Вт) до 110°C и оставляли взаимодействовать в течение 1 ч. После фильтрования в вакууме фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт затем выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан : метанол 20:1) с получением соединения **18-3** (0,34 г).

MS: (ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 310,02.

Стадия 4: Синтез соединения 18

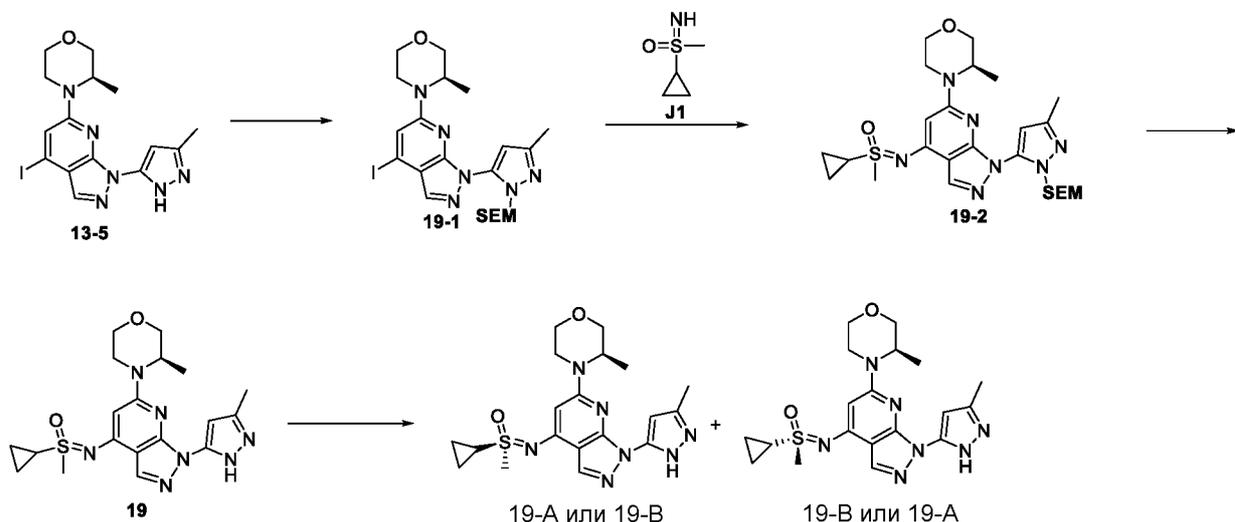
Соединение **18-3** (330 мг), N-метилпирролидон (9 мл), 3-бром-5-(трифторметил)-1H-пирозол (459 мг), карбонат цезия (1043 мг), (1R,2R)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (303 мг) и йодид меди(I) (305 мг) смешивали и эту реакционную смесь нагревали до 120°C на маясной бане в течение 16 ч. После фильтрования в вакууме фильтрат

концентрировали. Неочищенный продукт затем выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан : метанол 10:1) с получением целевого соединения (0,24 г, неочищенное). Это неочищенное целевое соединение очищали посредством ВЭЖХ (подвижная фаза: 0,1%-ная водная уксусная кислота : ацетонитрил 65:35; скорость потока: 40 мл/мин; температура колонки: 25°C; колонка: YMC-Triart Prep C18-S) с получением соединения 18 (0,022 г).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8.05 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.32 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 4.07 (dd, $J=11,4, 3,8$ Гц, 1H), 3.93-3.74 (m, 3H), 3.64 (td, $J=11,9, 3,2$ Гц, 1H), 3.41-3.24 (m, 7H), 1.33 (d, $J=6,7$ Гц, 3H).

HRMS: (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 444,1426.

Пример 19: Синтез Соединений 19-А и 19-В



Стадия 1: Синтез соединения 19-1

Соединение 13-5 (550 мг), диизопропилэтиламин (260 мг) и дихлорметан (20 мл) смешивали и добавляли по каплям 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид (268 мг). Смесь оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение 1 ч. К этому реакционному раствору добавляли дихлорметан (20 мл) и насыщенный бикарбонат натрия (20 мл). Органическую фазу разделяли и концентрировали и полученный неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир : этилацетат 1:1) с получением соединения 19-1 (503 мг).

MS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 555,07.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.96 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.45 (q, $J=11,3$ Гц, 2H), 4.38 (dd, $J=6,5, 2,1$ Гц, 1H), 3.99 (d, $J=11,7$ Гц, 1H), 3.92 (dd, $J=11,4, 3,5$ Гц, 1H), 3.71 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 3.57 (dd, $J=11,5, 2,9$ Гц, 1H), 3.42 (td, $J=11,9, 3,0$ Гц, 1H), 3.21-3.07 (m, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.16 (d, $J=6,7$ Гц, 3H), 0.57 (t, $J=8,2$ Гц, 2H), -0.24 (s, 9H).

Стадия 2: Синтез соединения 19-2

Соединение **19-1** (400 мг), соединение **J1** (129 мг), трис(дибензилиденацетон)-дипалладий (66,1 мг), 4,5-бисдифенилфосфино-9,9-диметилксантен (83 мг), карбонат цезия (588 мг) и 1,4-диоксан (20 мл) смешивали и оставляли взаимодействовать при 80°C в течение 1 ч в атмосфере азота. Реакционный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт затем выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир : этилацетат 1:1) с получением соединения **19-2** (310 мг).

MS (ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 546,21.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8.01 (d, J=3,7 Гц, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.54-5.44 (m, 2H), 4.25-4.15 (m, 1H), 3.96-3.80 (m, 2H), 3.72 (d, J=11,4 Гц, 1H), 3.63-3.56 (m, 1H), 3.48-3.40 (m, 1H), 3.38 (d, J=5,5 Гц, 3H), 3.27-3.17 (m, 2H), 3.10-2.94 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.37-1.26 (m, 1H), 1.24-1.18 (m, 1H), 1.17-1.08 (m, 5H), 0.65-0.57 (m, 2H), -0.20 (s, 9H).

Стадия 3: Синтез соединения 19-А и соединения 19-В

Соединение **19-2** (300 мг) растворяли в дихлорметане (4 мл). Раствор охлаждали до 0°C и добавляли триэтилсилан (1,41 г) и трифторуксусную кислоту (12 мл). Смесь оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение 1 ч. Дихлорметан добавляли для разбавления реакционного раствора и значение pH доводили до 8 насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу промывали последовательно водой и насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования и концентрирования неочищенный продукт выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан : метанол 9:1) с получением соединения **19** (201 мг). Вышеуказанное соединение **19** получали и разделяли посредством хиральной ВЭЖХ (подвижная фаза: *n*-гексан:этанол 70:30; скорость потока: 40 мл/мин; температура колонки: 25°C; колонка: CHIRALART Cellulose-SB 30×250) с получением последовательно соединения **19-А** (52 мг) и соединения **19-В** (57 мг).

Соединение **19-А**: R_t=13,5 мин.

HRMS: (ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 416,1865.

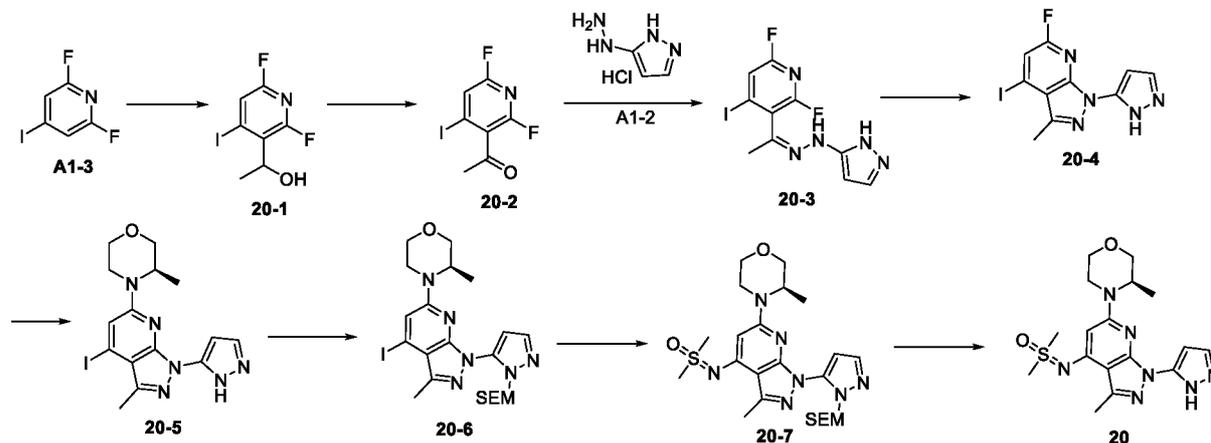
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12.40 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.38-4.19 (m, 1H), 3.96 (d, J=9,5 Гц, 1H), 3.90 (d, J=12,7 Гц, 1H), 3.75 (d, J=11,2 Гц, 1H), 3.64 (d, J=10,9 Гц, 1H), 3.49 (t, J=10,6 Гц, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.11 (t, J=11,2 Гц, 1H), 3.04-2.95 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.32-1.27 (m, 1H), 1.22-1.11 (m, 6H).

Соединение **19-В**: R_t=18,0 мин.

HRMS: (ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 416,1865.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.39 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.23 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 3.95 (dd, $J=16,5, 8,3$ Гц, 2H), 3.74 (d, $J=11,3$ Гц, 1H), 3.64 (dd, $J=11,3, 2,8$ Гц, 1H), 3.48 (td, $J=11,8, 3,0$ Гц, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.10 (td, $J=12,8, 3,5$ Гц, 1H), 3.00-2.93 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.36-1.28 (m, 1H), 1.23-1.07 (m, 6H).

Пример 20: Синтез Соединения 20



Стадия 1: Синтез соединения 20-1

Соединение **A1-3** (6 г) растворяли в тетрагидрофуране (60 мл). Этот раствор охлаждали до -78°C и добавляли по каплям 2 М раствор диизопропиламида лития в смеси тетрагидрофуран/*n*-гексан (3 г, 14,00 мл). Смесь оставляли взаимодействовать при -78°C в течение 1 ч. К этому реакционному раствору добавляли ацетальдегид (1,32 г) и смесь оставляли взаимодействовать при -78°C в течение дополнительных 30 мин. Затем добавляли муравьиную кислоту (2,29 г) и этилацетат (100 мл) и реакционный раствор нагревали до комнатной температуры. Органическую фазу промывали водой и затем насыщенным раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования и концентрирования неочищенный продукт выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир : этилацетат 5:1) с получением соединения **20-1** (5 г).

Стадия 2: Синтез соединения 20-2

Соединение **20-1** (5 г), диоксид марганца (15,25 г) и толуол (80 мл) смешивали и оставляли взаимодействовать при 60°C в течение 5 ч. Реакционный раствор фильтровали и промывали и маточную жидкость собирали и концентрировали с получением соединения **20-2** (4 г).

MS: (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 284,12.

Стадия 3: Синтез соединения 20-3

Соединение **A1-2** (500 мг), соединение **20-2** (500 мг) и этанол (30 мл) смешивали и оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционный

раствор концентрировали и остаток растворяли в этилацетате. Раствор промывали последовательно насыщенным бикарбонатом натрия, водой и насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением соединения **20-3** (400 мг).

MS: (ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 363,91.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11.94 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 2.11 (s, 3H).

Стадия 4: Синтез соединения 20-4

Соединение **20-3** (400 мг) и *N*-метилпирролидон (8 мл) смешивали, нагревали в микроволновой печи до 200°C и оставляли взаимодействовать в течение 20 мин. К этому реакционному раствору добавляли воду, и твердое вещество выпадало в осадок. Это твердое вещество собирали посредством фильтрования, промывали и сушили с получением соединения **20-4** (320 мг).

MS (ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 343,85.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO -*d*₆) δ 13.03 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 2.69 (s, 3H).

Стадия 5: Синтез соединения 20-5

Соединение **20-4** (320 мг), (*R*)-3-метилморфолин (250 мг) и диметилсульфоксид (5 мл) смешивали, нагревали до 120°C и оставляли взаимодействовать в течение 1 ч. К этому реакционному раствору добавляли воду, и твердое вещество выпадало в осадок. Это твердое вещество собирали посредством фильтрования, промывали и сушили с получением соединения **20-5** (260 мг).

MS (ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 425,13.

Стадия 6: Синтез соединения 20-6

Соединение **20-5** (260 мг), диизопропилэтиламин (250 мг) и дихлорметан (5 мл) смешивали и добавляли по каплям 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид (211 мг). Смесь оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение 30 мин. К этому реакционному раствору добавляли дихлорметан (20 мл) и насыщенный бикарбонат натрия (20 мл). Органическую фазу разделяли и концентрировали и полученный неочищенный продукт выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир : этилацетат 3:1) с получением соединения **20-6** (180 мг).

MS (ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 555,30.

Стадия 7: Синтез соединения 20-7

Соединение **20-6** (180 мг), диметилсульфоксимин (59,52 мг), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (13,04 мг), 4,5-бисдифенилфосфино-9,9-диметилксантен (16,48 мг), карбонат цезия (186 мг) и 1,4-диоксан (3 мл) смешивали и оставляли взаимодействовать при 80°C в течение 1 ч в атмосфере азота. Реакционный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт затем выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан : метанол 14:1) с получением соединения **20-7** (140 мг).

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 520,27.

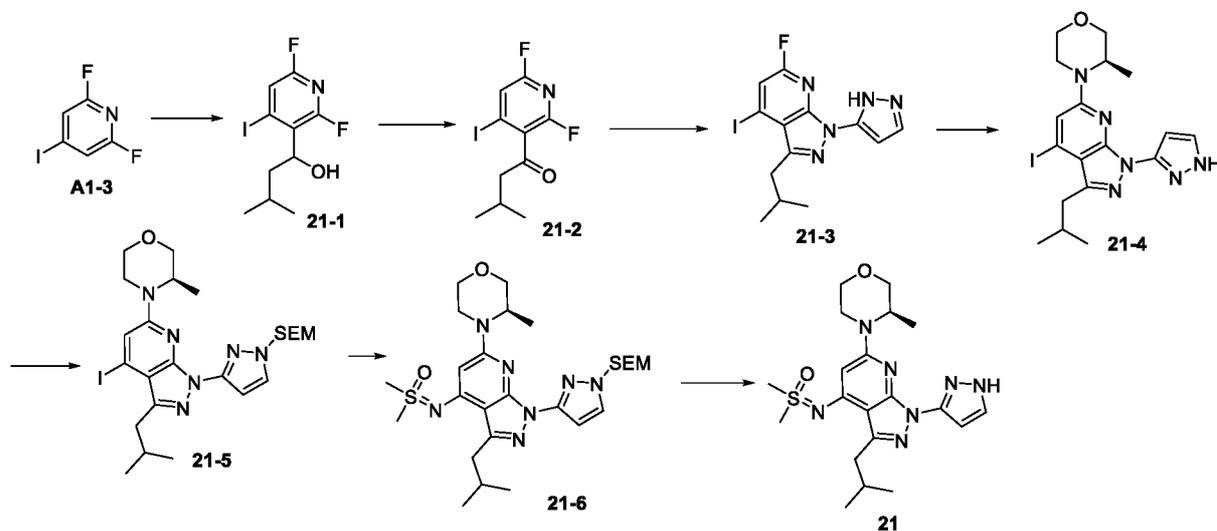
Стадия 8: Синтез соединения 20

Соединение **20-7** (140 мг) растворяли в дихлорметане (2 мл). Раствор охлаждали до 0°C и добавляли триэтилсилан (379 мг) и трифторуксусную кислоту (15,9 г). Смесь оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение 1 ч. Дихлорметан добавляли для разбавления реакционного раствора и значение pH доводили до 8 насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу промывали последовательно водой и насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования и концентрирования неочищенный продукт выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан : метанол 9:1) с получением соединения **20** (80 мг).

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 390,27.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 12.63 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.95 (dd, $J=11,1, 2,8$ Гц, 1H), 3.88 (d, $J=12,4$ Гц, 1H), 3.74 (d, $J=11,3$ Гц, 1H), 3.64 (dd, $J=11,3, 2,5$ Гц, 1H), 3.49 (td, $J=11,8, 2,7$ Гц, 1H), 3.40 (s, 6H), 3.32 (s, 3H), 3.11 (td, $J=12,4, 3,0$ Гц, 1H), 1.16 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).

Пример 21: Синтез Соединения 21



Стадия 1: Синтез соединения 21-1

Соединение **A1-3** (2 г) и тетрагидрофуран (20 мл) смешивали, охлаждали до -78°C и добавляли по каплям в атмосфере азота раствор диизопропиламида лития в тетрагидрофуране (2 М, 6,21 мл). Смесь оставляли взаимодействовать при -78°C в течение 1 ч. К этому реакционному раствору добавляли 3-метилбутаналь (1,430 г) и реакционный раствор перемешивали при -78°C в течение дополнительного 1 ч и затем нагревали до комнатной температуры. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония. Органическую фазу промывали последовательно водой и насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования и концентрирования неочищенный продукт выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир : этилацетат 19:1) с получением соединения **21-1** (2,0 г).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7.32 (d, $J=3,1$ Гц, 1H), 5.08-5.04 (m, 1H), 2.19-2.16 (m, 1H), 1.96-1.76 (m, 2H), 1.56-1.50 (m, 1H), 1.03-1.00 (m, 6H).

Стадия 2: Синтез соединения 21-2

Соединение **21-1** (2 г), диоксид марганца (5,32 г) и толуол (20 мл) смешивали, нагревали до 90°C и оставляли взаимодействовать в течение 16 ч. Мониторинг посредством ТСХ показал присутствие некоторого количества исходного вещества. После фильтрования в вакууме фильтрат концентрировали и затем добавляли дополнительное количество диоксида марганца (10,63 г). Смесь нагревали до 90°C и оставляли взаимодействовать в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через диатомит в вакууме и фильтрат концентрировали с получением соединения **21-2** (1,6 г).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7.39 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 2.75 (dd, $J=6,7, 1,7$ Гц, 2H), 2.34 - 2.26 (m, 1H), 1.03 (d, $J=6,6$ Гц, 6H).

Стадия 3: Синтез соединения 21-3

Соединение **21-2** (1,5 г), гидрохлорид 5-гидразино-1H-пиразола (3,10 г) и этанол (20 мл) смешивали, нагревали до 80°C и перемешивали в течение ночи. После выпаривания растворителя при концентрировании добавляли последовательно N-метилпирролидон (20 мл) и гидрохлорид 5-гидразино-1H-пиразола (3,10 г). Смесь нагревали до 130°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду (50 мл), и твердое вещество выпадало в осадок. Это твердое вещество собирали путем фильтрования и сушили с получением соединения **21-3** (1,5 г).

MS: (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 385,99.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7.72 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7.37 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 6.89 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 3.04 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 2.33-2.25 (m, 1H), 1.06 (d, $J=6,7$ Гц, 6H).

Стадия 4: Синтез соединения 21-4

Соединение **21-3** (1 г), (*R*)-3-метилморфолин (1,313 г) и диметилсульфоксид (10 мл) смешивали, нагревали до 120°C и оставляли взаимодействовать в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем добавляли по каплям к воде (50 мл). После фильтрования под вакуумом и сушки получили соединение **21-4** (1,5 г).

MS: (ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 467,07.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃*d*) δ 7.62 (d, *J*=2,2 Гц, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.87-6.82 (m, 1H), 4.36-4.34 (m, 1H), 4.06 (dd, *J*=11,5, 3,8 Гц, 1H), 3.96 (dd, *J*=13,0, 3,0 Гц, 1H), 3.84 (d, *J*=11,3 Гц, 1H), 3.77 (dd, *J*=11,5, 3,2 Гц, 1H), 3.62 (td, *J*=11,8, 3,1 Гц, 1H), 3.34 (td, *J*=12,7, 3,9 Гц, 1H), 2.92 (d, *J*=7,2 Гц, 2H), 2.29-2.23 (m, 1H), 1.34 (d, *J*=6,8 Гц, 3H), 1.03 (dd, *J*=6,6, 1,3 Гц, 6H).

Стадия 5: Синтез соединения 21-5

Соединение **21-4** (1,2 г), диизопропилэтиламин (0,672 мл) и дихлорметан (20 мл) смешивали и добавляли 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид (0,515 г). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Остаток растворяли в этилацетате (50 мл). Органическую фазу промывали последовательно насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и водой, отделяли и концентрировали. Полученный неочищенный продукт выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир : этилацетат 4:1) с получением соединения **21-5** (0,57 г).

MS: (ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 597,16.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7.63 (d, *J*=1,9 Гц, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.54 (d, *J*=1,9 Гц, 1H), 5.80-5.63 (m, 2H), 4.39-4.20 (m, 1H), 4.00 (dd, *J*=11,5, 3,8 Гц, 1H), 3.92 (dd, *J*=13,2, 2,9 Гц, 1H), 3.78 (d, *J*=11,4 Гц, 1H), 3.70 (dd, *J*=11,4, 3,2 Гц, 1H), 3.55 (td, *J*=11,8, 3,1 Гц, 1H), 3.45-3.33 (m, 2H), 3.23 (td, *J*=12,7, 3,9 Гц, 1H), 2.89 (dd, *J*=7,2, 3,5 Гц, 2H), 2.27-2.22 (m, 1H), 1.28 (d, *J*=6,7 Гц, 3H), 1.04 (dd, *J*=6,6, 1,8 Гц, 6H), 0.79-0.70 (m, 2H), -0.16 (s, 9H).

Стадия 6: Синтез соединения 21-6

Соединение **21-5** (0,16 г), диметилсульфоксимин (0,027 г), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,012 г), 4,5-бисдифенилфосфино-9,9-диметилксантен (0,016 г), карбонат цезия (0,175 г) и диоксан (5 мл) смешивали и, в атмосфере азота, нагревали до 80°C и оставляли взаимодействовать в течение 1 ч. После фильтрования в вакууме фильтрат концентрировали. Полученный неочищенный продукт затем выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир : этилацетат 1:1) с получением соединения **21-6** (0,17 г).

MS: (ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 562,26.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7.62 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 6.54 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.74 (q, $J=11,0$ Гц, 2H), 4.32-4.29 (m, 1H), 3.98 (dd, $J=11,3, 3,7$ Гц, 1H), 3.91 (dd, $J=13,2, 2,9$ Гц, 1H), 3.77 (d, $J=11,3$ Гц, 1H), 3.71 (dd, $J=11,4, 3,1$ Гц, 1H), 3.56 (td, $J=11,8, 3,1$ Гц, 1H), 3.44-3.36 (m, 2H), 3.27 (d, $J=1,4$ Гц, 6H), 3.20 (td, $J=12,7, 3,8$ Гц, 1H), 2.80 (dd, $J=7,1, 3,3$ Гц, 2H), 2.18 (hept, $J=6,8$ Гц, 1H), 1.25 (d, $J=6,5$ Гц, 3H), 0.98 (dd, $J=6,6, 1,5$ Гц, 6H), 0.78-0.70 (m, 2H), -0.15 (s, 9H).

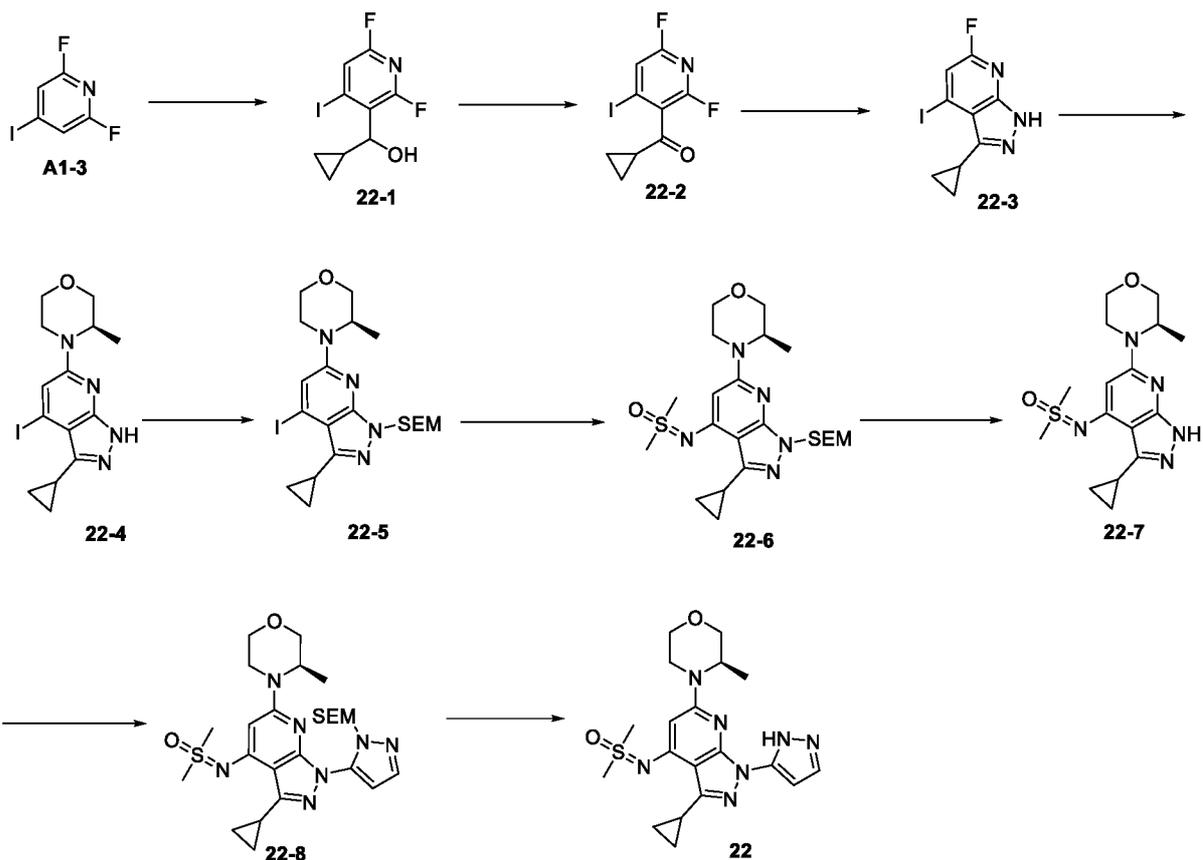
Стадия 7: Синтез соединения 21

Соединение **21-6** растворяли в дихлорметане (10 мл) и добавляли триэтилсилан (207 мг) и трифторуксусную кислоту (2,115 мл). Смесь оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение получаса. Значение pH доводили до 8 насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу промывали последовательно насыщенным раствором бикарбоната натрия и насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования в вакууме и концентрирования полученный неочищенный продукт выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан : метанол 20:1) с получением соединения **21** (0,067 г).

HRMS: (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 432,2175.

^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ- d) δ 7.58 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 6.72 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.36-4.34 (m, 1H), 4.05 (dd, $J=11,3, 3,7$ Гц, 1H), 3.92 (dd, $J=13,0, 3,0$ Гц, 1H), 3.88-3.73 (m, 2H), 3.64 (td, $J=11,8, 3,1$ Гц, 1H), 3.35-3.28 (m, 7H), 2.82 (d, $J=7,1$ Гц, 2H), 2.22-2.17 (m, 1H), 1.31 (d, $J=6,7$ Гц, 3H), 0.97 (d, $J=6,6$ Гц, 6H).

Пример 22: Синтез Соединения 22



Стадия 1: Синтез соединения 22-1

Соединение **A1-3** (6 г) и тетрагидрофуран (60 мл) смешивали и охлаждали до -78°C и добавляли по каплям в атмосфере азота диизопропиламид лития (2 М, 18,6 мл). Смесь оставляли взаимодействовать при -78°C в течение 1 ч. К этому реакционному раствору добавляли циклопропилформальдегид (3,5 г). Реакционный раствор перемешивали при -78°C в течение дополнительного 1 ч и затем нагревали до комнатной температуры. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония. Органическую фазу промывали последовательно водой и насыщенным раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования и концентрирования неочищенный продукт выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир : этилацетат 5:1) с получением соединения **22-1** (6 г).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7.33 (d, $J=3,1$ Гц, 1H), 4.36-4.23 (m, 1H), 2.39 (dd, $J=6,7, 2,5$ Гц, 1H), 1.59-1.54 (m, 1H), 0.80-0.64 (m, 1H), 0.62-0.43 (m, 3H).

Стадия 2: Синтез соединения 22-2

Соединение **22-1** (6 г), диоксид марганца (33,5 г) и толуол (60 мл) смешивали, нагревали до 90°C и оставляли взаимодействовать в течение 3 ч. После фильтрования в вакууме фильтрат концентрировали с получением соединения **22-2** (5,8 г).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7.40 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 2.39-2.15 (m, 1H), 1.45-1.38 (m, 2H), 1.22-1.08 (m, 2H).

Стадия 3: Синтез соединения 22-3

Соединение **22-2** (5,7 г) и тетрагидрофуран (60 мл) смешивали и добавляли раствор гидразина в тетрагидрофуране (1 М, 0,743 мл). После 1 часа взаимодействия добавляли дополнительное количество раствора гидразина в тетрагидрофуране (1 М, 0,338 мл) и смесь оставляли взаимодействовать в течение ночи при комнатной температуре. Реакционный раствор концентрировали и затем выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир : этилацетат 4:1) с получением соединения **22-3** (2,4 г).

MS: (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 303,82.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.48 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 2.61-2.55 (m, 1H), 1.03-0.98 (m, 4H).

Стадия 4: Синтез соединения 22-4

Соединение **22-3** (2,4 г), (*R*)-3-метилморфин (4,00 г) и диметилсульфоксид (50 мл) смешивали, нагревали до 120°C и оставляли взаимодействовать. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом, промывали последовательно водой и насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования в вакууме фильтрат концентрировали с получением соединения **22-4** (2,9 г).

MS: (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 385,01.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 10.10 (brs, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.40-4.26 (m, 1H), 4.03 (dd, $J=11,5$, 3,9 Гц, 1H), 3.90 (dd, $J=13,2$, 3,0 Гц, 1H), 3.82-3.74 (m, 2H), 3.61 (td, $J=11,9$, 3,1 Гц, 1H), 3.30 (td, $J=12,7$, 3,9 Гц, 1H), 2.53-2.44 (m, 1H), 1.29 (d, $J=6,8$ Гц, 3H), 1.05-1.03 (m, 2H), 1.03-1.00 (m, 2H).

Стадия 5: Синтез соединения 22-5

Соединение **22-4** (2,9 г) и *N,N*-диметилформамид (50 мл) смешивали и добавляли 60%-ный гидрид натрия (0,362 г) в условиях ледяной бани. После 0,5 ч взаимодействия добавляли по каплям 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид (2,008 мл). Смесь оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и смесь перемешивали в течение 5 мин и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали последовательно водой и насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали в вакууме и фильтрат концентрировали. Полученный неочищенный продукт затем выделяли и очищали

посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат 10:1) с получением соединения **22-5** (3,2 г).

MS: (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 515,14.

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 6.97 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.35 (dd, $J=6,9$, 2,9 Гц, 1H), 4.07-3.97 (m, 2H), 3.86-3.71 (m, 2H), 3.71-3.49 (m, 3H), 3.26 (td, $J=12,7$, 3,8 Гц, 1H), 2.49-2.46 (m, 1H), 1.28 (d, $J=6,8$ Гц, 3H), 1.07-1.05 (m, 2H), 1.01-0.99 (m, 2H), 0.93-0.89 (m, 2H), -0.06 (s, 9H).

Стадия 6: Синтез соединения 22-6

Соединение **22-5** (0,259 г), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,116 г), 4,5-бисдифенилфосфино-9,9-диметилксантен (0,146 г), карбонат цезия (1,647 г) и диоксан (20 мл) смешивали и, в атмосфере азота, нагревали до 80°C и оставляли взаимодействовать в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали в естественных условиях до комнатной температуры и фильтровали в вакууме и фильтрат конденсировали. Полученный неочищенный продукт затем выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат 1:1) с получением соединения **22-6** (1,2 г).

MS: (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 480,29.

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 6.22 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.44-4.25 (m, 1H), 3.98 (td, $J=14,0$, 12,9, 3,3 Гц, 2H), 3.77 (t, $J=2,5$ Гц, 2H), 3.60 (tdd, $J=9,5$, 4,8, 3,0 Гц, 3H), 3.26 (s, 7H), 2.43 (tt, $J=8,3$, 5,1 Гц, 1H), 1.25 (d, $J=6,7$ Гц, 3H), 1.05 (dt, $J=5,9$, 2,9 Гц, 2H), 1.02-0.82 (m, 4H), -0.07 (s, 9H).

Стадия 7: Синтез соединения 22-7

Соединение **22-6** (1,2 г) растворяли в дихлорметане (60 мл) и добавляли триэтилсилан (4,00 мл) и трифторуксусную кислоту (29,7 мл). Смесь оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение получаса. Дихлорметан добавляли для разбавления реакционного раствора и значение pH доводили до 8 насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу промывали последовательно водой и насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования и концентрирования неочищенный продукт выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан : метанол 20:1) с получением соединения **22-7** (0,82 г).

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 9.91 (brs, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.33-4.29 (m, 1H), 4.00 (dd, $J=11,4$, 3,7 Гц, 1H), 3.87 (dd, $J=13,1$, 2,9 Гц, 1H), 3.78 (d, $J=2,1$ Гц, 2H), 3.62 (td, $J=11,8$, 3,1 Гц, 1H), 3.29-3.24 (m, 7H), 2.48-2.43 (m, 1H), 1.26 (d, $J=6,7$ Гц, 3H), 1.08-0.97 (m, 2H), 0.92-0.89 (m, 2H).

Стадия 8: Синтез соединения 22-8

Соединение **22-7** (400 мг), 3-йод-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол (742 мг), карбонат цезия (1119 мг), (1*R*,2*R*)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (326 мг), йодид меди(I) (327 мг) и N-метилпирролидон (20 мл) смешивали и, в атмосфере азота, подвергали микроволновому нагреванию (400 Вт) до 140°C и оставляли взаимодействовать в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем разбавляли гидроксидом аммония (10 мл) и этилацетатом, промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования в вакууме фильтрат конденсировали. Полученный неочищенный продукт затем выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат 1:4) с получением соединения **22-8** (0,442 г).

MS: (ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 546,27.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7.58 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 7.06 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.36-4.33 (m, 1H), 4.03 (dd, *J*=11,4, 3,7 Гц, 1H), 3.97 (dd, *J*=13,2, 2,9 Гц, 1H), 3.87-3.76 (m, 2H), 3.69-3.54 (m, 3H), 3.32-3.26 (m, 7H), 2.52-2.47 (m, 1H), 1.29 (d, *J*=6,8 Гц, 3H), 1.20 (dd, *J*=7,6, 5,2 Гц, 2H), 0.95-0.88 (m, 4H), -0.02 (s, 9H).

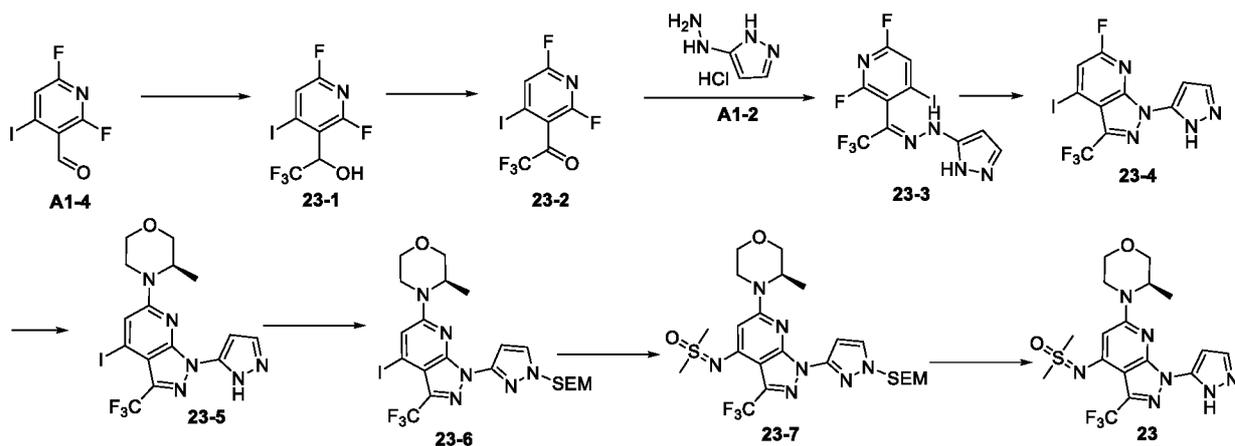
Стадия 9: Синтез соединения 22

Соединение **22-8** (0,2 г) растворяли в дихлорметане (10 мл) и добавляли триэтилсилан (0,585 мл) и трифторуксусную кислоту (4,36 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение получаса. Дихлорметан добавляли для разбавления реакционного раствора и значение pH доводили до 8 насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу промывали последовательно водой и насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования и концентрирования неочищенный продукт выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан : метанол 20:1) с получением соединения **22** (0,037 г).

HRMS: (ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 416,1866.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7.56 (d, *J*=2,1 Гц, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.37-4.32 (m, 1H), 4.05 (dd, *J*=11,4, 3,7 Гц, 1H), 3.91 (dd, *J*=13,0, 2,9 Гц, 1H), 3.88-3.71 (m, 2H), 3.64 (td, *J*=11,8, 3,1 Гц, 1H), 3.34-3.29 (m, 7H), 2.51-2.47 (m, 1H), 1.30 (d, *J*=6,7 Гц, 3H), 1.16-1.14 (m, 2H), 0.95-0.93 (m, 2H).

Пример 23: Синтез Соединения 23



Стадия 1: Синтез соединения 23-1

Соединение **A1-4** (2,5 г) растворяли в тетрагидрофуране (30 мл) и добавляли по каплям в атмосфере азота трифторметилтриметилсилан (3,75 г). Смесь оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение 10 мин. Добавляли фторид тетрабутиламмония (0,1 мл). Смесь оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение 30 мин и добавляли водный раствор соляной кислоты (6 н., 1,1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, разбавляли этилацетатом, промывали последовательно водой и насыщенным раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования и концентрирования полученный неочищенный продукт выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир : этилацетат 5:1) с получением соединения **23-1** (1,9 г).

Стадия 2: Синтез соединения 23-2

Соединение **23-1** (1,9 г), диоксид марганца (4 г) и толуол (30 мл) смешивали и оставляли взаимодействовать при 70°C в течение 5 ч. Реакционный раствор фильтровали и промывали и маточную жидкость собирали и концентрировали с получением соединения **23-2** (1,3 г).

MS: (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 338,42.

Стадия 3: Синтез соединения 23-3

Соединение **A1-2** (3 г), соединение **23-2** (1,1 г) и этанол (15 мл) смешивали и оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционный раствор концентрировали и остаток растворяли в этилацетате. Раствор промывали последовательно насыщенным бикарбонатом натрия, водой и насыщенным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением соединения **23-3** (550 мг).

MS: (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 418,03.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.25 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.60 (d, $J=12,3$ Гц, 1H), 5.99 (d, $J=15,8$ Гц, 1H).

Стадия 4: Синтез соединения 23-4

Соединение **23-3** (500 мг) и *N*-метилпирролидон (5 мл) смешивали, нагревали в микроволновой печи до 200°C и оставляли взаимодействовать в течение 20 мин. К этому реакционному раствору добавляли воду, и твердое вещество выпадало в осадок. Это твердое вещество собирали посредством фильтрования, промывали и сушили с получением соединения **23-4** (200 мг).

MS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 398,00.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.32 (s, 1H), 8.01 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 6.74 (s, 1H).

Стадия 5: Синтез соединения 23-5

Соединение **23-4** (170 мг), (*R*)-3-метилморфолин (100 мг) и диметилсульфоксид (3 мл) смешивали, нагревали до 120°C и оставляли взаимодействовать в течение 1 ч. К этому реакционному раствору добавляли воду, и твердое вещество выпадало в осадок. Это твердое вещество собирали посредством фильтрования, промывали и сушили с получением соединения **23-5** (150 мг).

MS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 479,10.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.15 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.47 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 4.06 (d, $J=12,4$ Гц, 1H), 3.95 (dd, $J=11,4, 3,2$ Гц, 1H), 3.74 (d, $J=11,5$ Гц, 1H), 3.62 (dd, $J=11,5, 2,8$ Гц, 1H), 3.47 (td, $J=11,9, 2,8$ Гц, 1H), 3.19 (td, $J=12,8, 3,6$ Гц, 1H), 1.20 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).

Стадия 6: Синтез соединения 23-6

Соединение **23-5** (150 мг), диизопропилэтиламин (105 мг) и дихлорметан (10 мл) смешивали и добавляли по каплям 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид (89 мг). Смесь оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение 30 мин. К этому реакционному раствору добавляли дихлорметан (30 мл) и насыщенный бикарбонат натрия (30 мл). Органическую фазу разделяли и концентрировали и полученный неочищенный продукт выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир : этилацетат 3:1) с получением соединения **23-6** (110 мг).

MS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 609,30.

Стадия 7: Синтез соединения 23-7

Соединение **23-6** (110 мг), диметилсульфоксимин (33,7 мг), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (8,28 мг), 4,5-бисдифенилфосфино-9,9-диметилксантен (10,46 мг), карбонат цезия (118 мг) и 1,4-диоксан (5 мл) смешивали и

оставляли взаимодействовать при 80°C в течение 1 ч в атмосфере азота. Реакционный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт затем выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан : метанол 15:1) с получением соединения **23-7** (90 мг).

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 574,17.

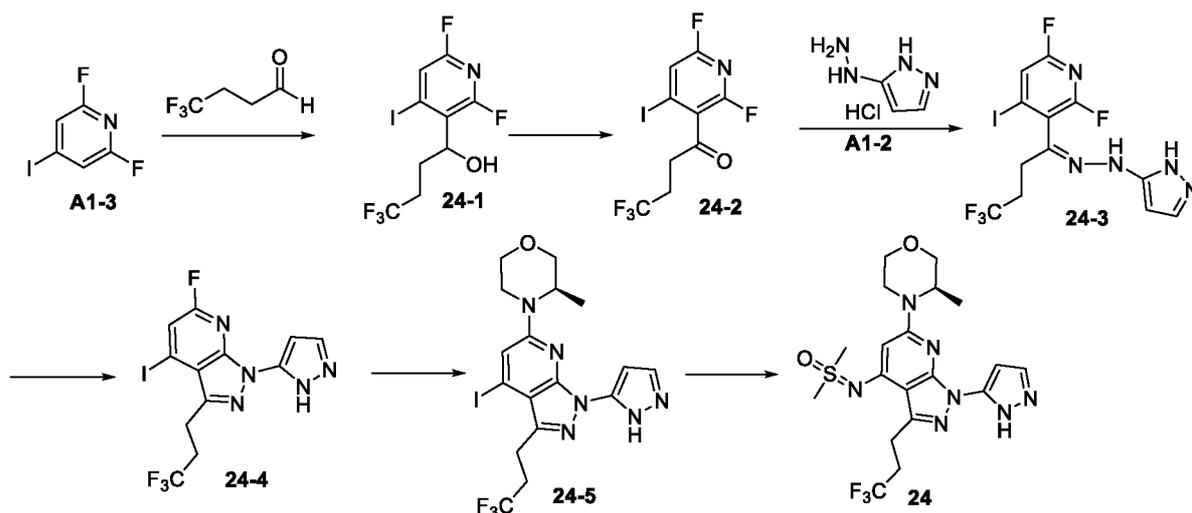
Стадия 8: Синтез соединения **23**

Соединение **23-7** (90 мг) растворяли в дихлорметане (4 мл). Раствор охлаждали до 0°C и добавляли триэтилсилан (182 мг) и трифторуксусную кислоту (2,8 г). Смесь оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение 1 ч. Дихлорметан добавляли для разбавления реакционного раствора и значение pH доводили до 8 насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу промывали последовательно водой и насыщенным раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования и концентрирования неочищенный продукт выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан : метанол 9:1) с получением соединения **23** (40 мг).

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 444,16.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.97 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.32 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 4.03-3.88 (m, 2H), 3.75 (d, $J=11,3$ Гц, 1H), 3.64 (dd, $J=11,3, 2,6$ Гц, 1H), 3.48 (td, $J=11,7, 2,6$ Гц, 1H), 3.39 (s, 6H), 3.14 (td, $J=12,7, 3,6$ Гц, 1H), 1.19 (d, $J=6,7$ Гц, 3H).

Пример 24: Синтез Соединения **24**



Стадия 1: Синтез соединения **24-1**

Соединение **A1-3** (1,3 г) и тетрагидрофуран (30 мл) смешивали и охлаждали до -78°C и добавляли по каплям раствор диизопропиламида лития в смеси тетрагидрофуран/*n*-гексан (2 М, 3,5 мл). Смесь оставляли взаимодействовать при -78°C в течение 1 ч. К этому реакционному раствору добавляли **A1-2** (1 г) и смесь оставляли взаимодействовать при -

78°C в течение дополнительных 30 мин. Затем добавляли муравьиную кислоту (0,5 г) и этилацетат (100 мл) и реакционный раствор нагревали до комнатной температуры. Органическую фазу промывали последовательно водой и насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования и концентрирования неочищенный продукт выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир : этилацетат 5:1) с получением соединения **24-1** (1,3 г).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7.76 (s, 1H), 5.88 (d, *J*=4,6 Гц, 1H), 4.95 (dt, *J*=9,3, 4,7 Гц, 1H), 2.49-2.37 (m, 1H), 2.37-2.23 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.85 (m, 1H).

Стадия 2: Синтез соединения 24-2

Соединение 11-1 (1,3 г), диоксид марганца (4 г) и толуол (30 мл) смешивали и оставляли взаимодействовать при 70°C в течение 5 ч. Реакционный раствор фильтровали и промывали и маточную жидкость собирали и концентрировали с получением соединения **24-2** (1 г).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7.93 (d, *J*=2,1 Гц, 1H), 3.21 (t, *J*=7,0 Гц, 2H), 2.79-2.59 (m, 2H).

Стадия 3: Синтез соединения 24-3

Соединение **A1-2** (1 г), соединение **24-2** (1 г) и этанол (20 мл) смешивали и оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционный раствор концентрировали и остаток растворяли в этилацетате. Раствор промывали последовательно насыщенным бикарбонатом натрия, водой и насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением соединения **24-3** (600 мг).

MS: (ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 446,31.

Стадия 4: Синтез соединения 24-4

Соединение **24-3** (600 мг) и *N*-метилпирролидон (5 мл) смешивали, нагревали в микроволновой печи до 200°C и оставляли взаимодействовать в течение 20 мин. К этому реакционному раствору добавляли воду, и твердое вещество выпадало в осадок. Это твердое вещество собирали посредством фильтрования, промывали и сушили с получением соединения **24-4** (250 мг).

MS (ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 426,01.

Стадия 5: Синтез соединения 24-5

Соединение **24-4** (250 мг), (*R*)-3-метилморфолин (200 мг) и диметилсульфоксид (3 мл) смешивали, нагревали до 120°C и оставляли взаимодействовать в течение 1 ч. К этому реакционному раствору добавляли воду, и твердое вещество выпадало в осадок. Это

твердое вещество собирали посредством фильтрования, промывали и сушили с получением соединения **24-5** (170 мг).

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 507,04.

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 13.09 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.50-3.41 (m, 2H), 3.31 (t, $J=7,1$ Гц, 4H), 2.95-2.79 (m, 2H), 2.18 (t, $J=8,1$ Гц, 3H), 1.98-1.84 (m, 3H).

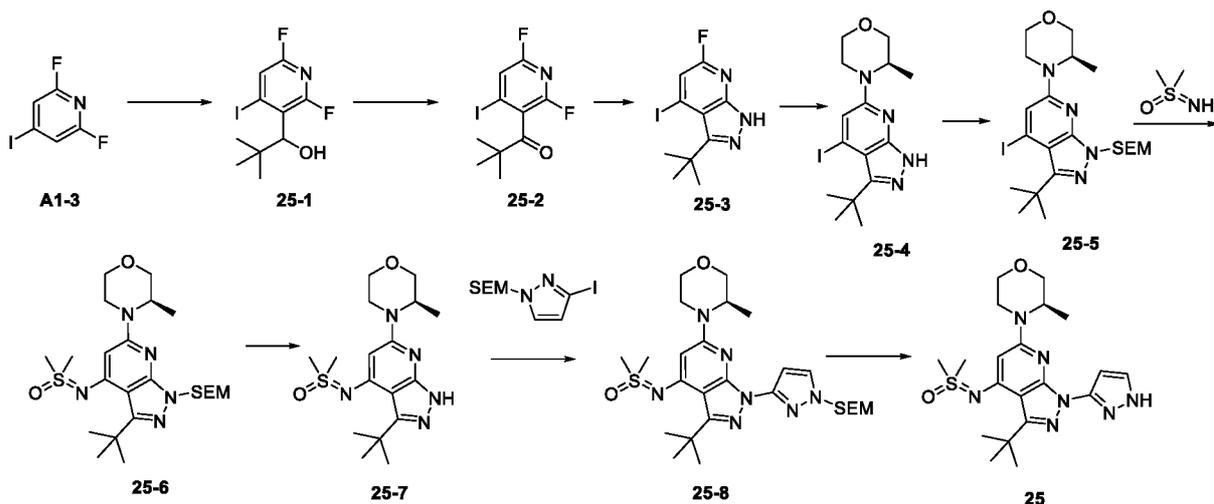
Стадия 6: Синтез соединения **24**

Соединение **24-5** (100 мг), диметилсульфоксिमин (37 мг), трис(дипенилиден)ацетондипалладий (9 мг), 4,5-бисдифенилфосфино-9,9-диметилксантен (11 мг), карбонат цезия (193 мг) и 1,4-диоксан (5 мл) смешивали и оставляли взаимодействовать при 80°C в течение 1 ч в атмосфере азота. Реакционный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт затем выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан : метанол 15:1) с получением соединения **24** (50 мг).

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 472,21.

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 12.68 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.30 (d, $J=5,4$ Гц, 1H), 3.96 (dd, $J=11,1, 2,6$ Гц, 1H), 3.88 (d, $J=12,6$ Гц, 1H), 3.75 (d, $J=11,3$ Гц, 1H), 3.64 (dd, $J=11,3, 2,5$ Гц, 1H), 3.53-3.45 (m, 1H), 3.41 (s, 6H), 3.21-3.05 (m, 3H), 2.73 (dq, $J=22,3, 11,3$ Гц, 2H), 1.17 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).

Пример 25: Синтез Соединения **25**



Стадия 1: Синтез соединения **25-1**

Соединение **A1-3** (10 г) и тетрагидрофуран (100 мл) смешивали и охлаждали до -78°C и добавляли по каплям раствор диизопропиламида лития в смеси тетрагидрофуран/*n*-гексан (2 М, 29 мл). Смесь оставляли взаимодействовать при -78°C в течение 1 ч. К этому

реакционному раствору добавляли пивалальдегид (7,15 г) и смесь оставляли взаимодействовать при -78°C в течение дополнительных 30 мин. Затем добавляли муравьиную кислоту (3,82 г) и этилацетат (100 мл) и реакционный раствор нагревали до комнатной температуры. Органическую фазу промывали последовательно водой и насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования и концентрирования неочищенный продукт выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир : этилацетат 5:1) с получением соединения **25-1** (9,7 г).

Стадия 2: Синтез соединения 25-2

Соединение **25-1** (9,5 г) и толуол (180 мл) смешивали, нагревали до 70°C и оставляли взаимодействовать в течение ночи. Реакционный раствор фильтровали и концентрировали с получением соединения **25-2** (9,3 г).

Стадия 3: Синтез соединения 25-3

Соединение **25-2** (9 г) и тетрагидрофуран (90 мл) смешивали и охлаждали до 0°C и добавляли по каплям раствор гидразина в тетрагидрофуране (1 М, 30 мл). Смесь оставляли взаимодействовать в течение ночи при комнатной температуре. Реакционный раствор концентрировали и неочищенный продукт выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир : этилацетат 2:1) с получением соединения **25-3** (2,9 г).

MS (ESI, $[\text{M}-\text{H}]^{-}$) m/z : 317,83.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.59 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 1.61 (s, 9H).

Стадия 4: Синтез соединения 25-4

Соединение **25-3** (2,8 г), (*R*)-3-метилморфолин (4,44 г) и диметилсульфоксид (15 мл) смешивали, нагревали до 120°C и оставляли взаимодействовать в течение ночи. К этому реакционному раствору добавляли этилацетат (100 мл). Органическую фазу промывали последовательно водой и насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования и концентрирования неочищенный продукт выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир : этилацетат 2:1) с получением соединения **25-4** (3,2 г).

MS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^{+}$) m/z : 401,10.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.68 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.43-4.31 (m, 1H), 3.97-3.84 (m, 2H), 3.71 (d, $J=11,3$ Гц, 1H), 3.62 (dd, $J=11,4$, 2,8 Гц, 1H), 3.46 (td, $J=11,8$, 2,9 Гц, 1H), 3.11 (td, $J=12,7$, 3,7 Гц, 1H), 1.56 (s, 9H), 1.15 (d, $J=6,7$ Гц, 3H).

Стадия 5: Синтез соединения 25-5

Соединение **25-4** (3 г) и *N,N*-диметилформамид (15 мл) смешивали и охлаждали до 0°C и добавляли порциями 60%-ный гидрид натрия (360 мг). Смесь оставляли

взаимодействовать при 0°C в течение 0,5 ч. К этому реакционному раствору добавляли 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид (1,87 г) и смесь оставляли взаимодействовать при 0°C в течение 0,5 ч. К этому реакционному раствору добавляли этилацетат (150 мл) и насыщенный хлорид аммония (50 мл). Органическую фазу разделяли, промывали последовательно водой и насыщенным рассолом и концентрировали. Полученный неочищенный продукт выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир : этилацетат 1:1) с получением соединения **25-5** (3,64 г).

MS (ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 531,12.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7.34 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.47-4.38 (m, 1H), 4.01-3.90 (m, 2H), 3.72 (d, *J*=11,3 Гц, 1H), 3.62-3.55 (m, 3H), 3.45 (td, *J*=11,8, 2,9 Гц, 1H), 3.12 (td, *J*=12,8, 3,7 Гц, 1H), 1.57 (s, 9H), 1.16 (d, *J*=6,7 Гц, 3H), 0.83-0.75 (m, 2H), -0.12 (s, 9H).

Стадия 6: Синтез соединения 25-6

Соединение **25-5** (1,5 г), диметилсульфоксид (290 мг), трис(дипалладий)дипалладий (129 мг), 4,5-бисдифенилфосфино-9,9-диметилксантен (164 мг), карбонат цезия (1,84 г) и 1,4-диоксан (20 мл) смешивали и оставляли взаимодействовать при 80°C в течение 1 ч в атмосфере азота. Реакционный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт затем выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир : этилацетат 1:1) с получением соединения **25-6** (1,02 г).

MS (ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 496,30.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 6.13 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.33-4.24 (m, 1H), 3.94 (dd, *J*=11,2, 3,3 Гц, 1H), 3.89-3.83 (m, 1H), 3.73 (d, *J*=11,2 Гц, 1H), 3.62 (dd, *J*=11,4, 2,7 Гц, 1H), 3.60-3.54 (m, 2H), 3.47 (td, *J*=11,8, 3,0 Гц, 1H), 3.38 (s, 6H), 3.07 (td, *J*=12,7, 3,7 Гц, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.14 (d, *J*=6,7 Гц, 3H), 0.87-0.75 (m, 2H), -0.10 (s, 9H).

Стадия 7: Синтез соединения 25-7

Соединение **25-6** (1 г) растворяли в дихлорметане (10 мл). Раствор охлаждали до 0°C и добавляли триэтилсилан (2,93 г) и трифторуксусную кислоту (30 мл). Смесь оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение 1 ч. Дихлорметан добавляли для разбавления реакционного раствора и значение pH доводили до 8 насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу промывали последовательно водой и насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования и концентрирования неочищенный продукт выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир : этилацетат 1:4) с получением соединения **25-7** (636 мг).

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 366,19.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.08 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.27-4.18 (m, 1H), 3.93 (dd, $J=11,2, 3,3$ Гц, 1H), 3.80-3.68 (m, 2H), 3.63 (dd, $J=11,3, 2,8$ Гц, 1H), 3.47 (td, $J=11,8, 3,0$ Гц, 1H), 3.36 (s, 6H), 3.06 (td, $J=12,6, 3,7$ Гц, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.13 (d, $J=6,7$ Гц, 3H).

Стадия 8: Синтез соединения 25-8

Соединение **25-7** (400 мг), 3-йод-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол (532 мг), йодид меди(I) (313 мг), (*1R,2R*)-циклогексан-1,2-диамин (375 мг), карбонат цезия (1,07 г) и *N*-метилпирролидинон (10 мл) смешивали, нагревали в микроволновой печи до 140°C и оставляли взаимодействовать в течение 1 ч. К этому реакционному раствору добавляли этилацетат (100 мл). Органическую фазу промывали последовательно 1 М гидроксидом аммония, водой и насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. Фильтрат концентрировали и неочищенный продукт затем выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир : этилацетат 1:1) с получением соединения **25-8** (88 мг).

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 562,30.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.94 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 6.86 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.31-4.21 (m, 1H), 3.95 (dd, $J=11,2, 3,0$ Гц, 1H), 3.84 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 3.75 (d, $J=11,2$ Гц, 1H), 3.64 (dd, $J=11,2, 2,5$ Гц, 1H), 3.61-3.55 (m, 2H), 3.49 (td, $J=11,7, 2,6$ Гц, 1H), 3.41 (s, 6H), 3.11 (td, $J=12,6, 3,6$ Гц, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.16 (d, $J=6,7$ Гц, 3H), 0.88-0.84 (m, 2H), -0.03 (s, 9H).

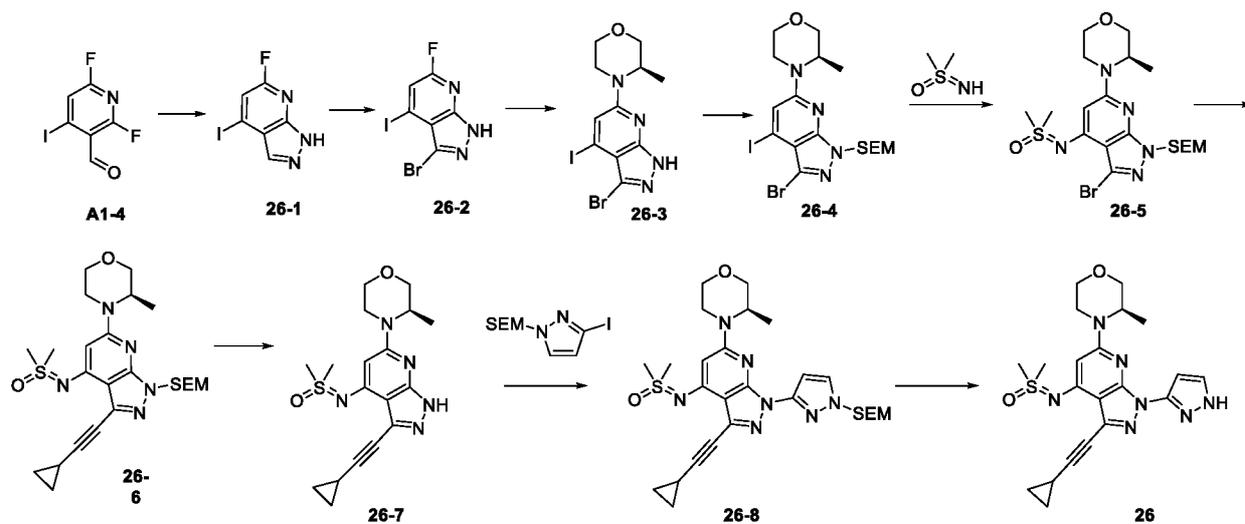
Стадия 9: Синтез соединения 25

Соединение **25-8** (80 мг) растворяли в дихлорметане (1 мл). Раствор охлаждали до 0°C и добавляли триэтилсилан (331 мг) и трифторуксусную кислоту (3 мл). Смесь оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение 1 ч. Дихлорметан добавляли для разбавления реакционного раствора и значение pH доводили до 8 насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу промывали последовательно водой и насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования и концентрирования неочищенный продукт выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан : метанол 20:1) с получением соединения **25** (48 мг).

HRMS: (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 432,2180.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.63 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.30-4.22 (m, 1H), 3.95 (dd, $J=11,2, 3,3$ Гц, 1H), 3.84 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 3.75 (d, $J=11,2$ Гц, 1H), 3.64 (dd, $J=11,3, 2,8$ Гц, 1H), 3.48 (td, $J=11,8, 3,0$ Гц, 1H), 3.41 (s, 6H), 3.10 (td, $J=12,6, 3,7$ Гц, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.16 (d, $J=6,7$ Гц, 3H).

Пример 26: Синтез Соединения 26



Стадия 1: Синтез соединения 26-1

Соединение **A1-4** (5,3 г) и тетрагидрофуран (100 мл) смешивали и охлаждали до 0°C и добавляли по каплям 85%-ный раствор гидрата гидразина (817 мг). Смесь оставляли взаимодействовать в течение ночи при комнатной температуре. Реакционный раствор концентрировали и неочищенный продукт выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир : этилацетат 5:1) с получением соединения **26-1** (1,8 г).

MS (ESI, [M-H]⁻) *m/z*: 261,83.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 14.05 (s, 1H), 8.03-7.99 (m, 1H), 7.53 (s, 1H).

Стадия 2: Синтез соединения 26-2

Соединение **26-1** (1,8 г) и *N,N*-диметилформаид (30 мл) смешивали и охлаждали до 0°C и добавляли порциями *N*-бромсукцинимид (1,34 г). Реакционный раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. К этому реакционному раствору добавляли этилацетат (100 мл). Органическую фазу промывали последовательно водой и насыщенным раствором и концентрировали. Полученный неочищенный продукт выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир : этилацетат 5:1) с получением соединения **26-2** (1,72 г).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 14.35 (s, 1H), 7.67 (s, 1H).

Стадия 3: Синтез соединения 26-3

Соединение **26-2** (1,7 г), (*R*)-3-метилморфолин (2,51 г) и диметилсульфоксид (10 мл) смешивали, нагревали до 120°C и оставляли взаимодействовать в течение 2 ч. К этому реакционному раствору добавляли этилацетат (100 мл). Органическую фазу промывали последовательно водой и насыщенным раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования и концентрирования неочищенный продукт выделяли и

очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир : этилацетат 1:1) с получением соединения **26-3** (1,75 г).

MS (ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 422,94.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13.37 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.48-4.35 (m, 1H), 3.99-3.87 (m, 2H), 3.71 (d, *J*=11,4 Гц, 1H), 3.61 (dd, *J*=11,4, 2,9 Гц, 1H), 3.46 (td, *J*=11,7, 2,9 Гц, 1H), 3.15 (td, *J*=12,8, 3,7 Гц, 1H), 1.17 (d, *J*=6,7 Гц, 3H).

Стадия 4: Синтез соединения 26-4

Соединение **26-3** (1,7 г) и *N,N*-диметилформамид (20 мл) смешивали и охлаждали до 0°C и добавляли порциями 60%-ный гидрид натрия (193 мг). Смесь оставляли взаимодействовать при 0°C в течение 0,5 ч. К этому реакционному раствору добавляли 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид (1,0 г) и смесь оставляли взаимодействовать при 0°C в течение 0,5 ч. К этому реакционному раствору добавляли этилацетат (100 мл) и насыщенный хлорид аммония (50 мл). Органическую фазу разделяли, промывали последовательно водой и насыщенным рассолом и концентрировали. Полученный неочищенный продукт выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир : этилацетат 5:1) с получением соединения **26-4** (1,85 г).

MS (ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 552,90.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7.34 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.53-4.43 (m, 1H), 4.06 (d, *J*=12,4 Гц, 1H), 3.94 (dd, *J*=11,4, 3,3 Гц, 1H), 3.73 (d, *J*=11,4 Гц, 1H), 3.63-3.52 (m, 3H), 3.45 (td, *J*=11,6, 2,6 Гц, 1H), 3.16 (td, *J*=13,0, 3,7 Гц, 1H), 1.18 (d, *J*=6,7 Гц, 3H), 0.86-0.78 (m, 2H), -0.10 (s, 9H).

Стадия 5: Синтез соединения 26-5

Соединение **26-4** (1,8 г), диметилсульфоксимин (333 мг), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (298 мг), 4,5-бисдифенилфосфино-9,9-диметилксантен (376 мг), карбонат цезия (2,12 г) и 1,4-диоксан (20 мл) смешивали и оставляли взаимодействовать при 80°C в течение 1 ч в атмосфере азота. Реакционный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт затем выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир : этилацетат 1:1) с получением соединения **26-5** (1,42 г).

MS (ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 518,13.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 6.10 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.36-4.28 (m, 1H), 3.97-3.89 (m, 2H), 3.73 (d, *J*=11,3 Гц, 1H), 3.61 (dd, *J*=11,5, 2,8 Гц, 1H), 3.56 (dq, *J*=9,7, 3,0 Гц, 2H), 3.46 (td, *J*=11,8, 2,9 Гц, 1H), 3.39 (s, 6H), 3.10 (td, *J*=12,8, 3,7 Гц, 1H), 1.15 (d, *J*=6,7 Гц, 3H), 0.88-0.78 (m, 2H), -0.09 (s, 9H).

Стадия 6: Синтез соединения 26-6

Соединение **26-5** (500 мг), циклопропилацетилен (637 мг), йодид меди(I) (55 мг), дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (203 мг), триэтиламин (293 мг), карбонат цезия (2,12 г) и ацетонитрил (10 мл) смешивали и оставляли взаимодействовать в течение ночи при 85°C в атмосфере азота. Реакционный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт затем выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир : этилацетат 1:1) с получением соединения **26-6** (298 мг).

MS (ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 504,30.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 6.07 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.36-4.26 (m, 1H), 3.98-3.86 (m, 2H), 3.73 (d, *J*=11,2 Гц, 1H), 3.61 (dd, *J*=11,3, 2,7 Гц, 1H), 3.54 (dq, *J*=9,8, 3,0 Гц, 2H), 3.49-3.42 (m, 1H), 3.38 (s, 6H), 3.09 (td, *J*=12,8, 3,7 Гц, 1H), 1.57 (tt, *J*=8,3, 5,0 Гц, 1H), 1.14 (d, *J*=6,6 Гц, 3H), 0.92-0.86 (m, 2H), 0.86-0.79 (m, 2H), 0.79-0.74 (m, 2H), -0.10 (s, 9H).

Стадия 7: Синтез соединения 26-7

Соединение **26-6** (290 мг) растворяли в дихлорметане (5 мл). Раствор охлаждали до 0°C и добавляли триэтилсилан (1,46 г) и трифторуксусную кислоту (15 мл). Смесь оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение 1 ч. Дихлорметан добавляли для разбавления реакционного раствора и значение pH доводили до 8 насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу промывали последовательно водой и насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования и концентрирования неочищенный продукт выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир : этилацетат 1:1) с получением соединения **26-7** (191 мг).

MS (ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 374,20.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12.66 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.25 (d, *J*=4,7 Гц, 1H), 3.92 (dd, *J*=11,2, 3,2 Гц, 1H), 3.80 (d, *J*=11,2 Гц, 1H), 3.71 (d, *J*=11,3 Гц, 1H), 3.62 (dd, *J*=11,3, 2,7 Гц, 1H), 3.46 (td, *J*=11,7, 2,9 Гц, 1H), 3.36 (s, 6H), 3.08 (td, *J*=12,7, 3,8 Гц, 1H), 1.56 (tt, *J*=8,3, 5,0 Гц, 1H), 1.13 (d, *J*=6,6 Гц, 3H), 0.90-0.84 (m, 2H), 0.78-0.72 (m, 2H).

Стадия 8: Синтез соединения 26-8

Соединение **26-7** (150 мг), 3-йод-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол (260 мг), йодид меди(I) (115 мг), (*1R,2R*)-циклогексан-1,2-диамин (138 мг), карбонат цезия (393 мг) и *N*-метилпирролидинон (5 мл) смешивали, нагревали в микроволновой печи до 140°C и оставляли взаимодействовать в течение 0,5 ч. К этому реакционному раствору добавляли этилацетат (100 мл). Органическую фазу промывали последовательно 1 М

гидроксидом аммония, водой и насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. Фильтрат концентрировали и неочищенный продукт затем выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир : этилацетат 1:1) с получением соединения **26-8** (113 мг).

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 570,40.

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7.98 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 6.89 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.35-4.24 (m, 1H), 3.98-3.86 (m, 2H), 3.74 (d, $J=11,3$ Гц, 1H), 3.64 (dd, $J=11,3$, 2,6 Гц, 1H), 3.58 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 3.48 (td, $J=11,8$, 2,8 Гц, 1H), 3.41 (s, 6H), 3.12 (td, $J=12,7$, 3,7 Гц, 1H), 1.61 (tt, $J=8,3$, 5,0 Гц, 1H), 1.17 (d, $J=6,7$ Гц, 3H), 0.92 (td, $J=6,6$, 3,9 Гц, 2H), 0.85 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 0.82-0.78 (m, 2H), -0.04 (s, 9H).

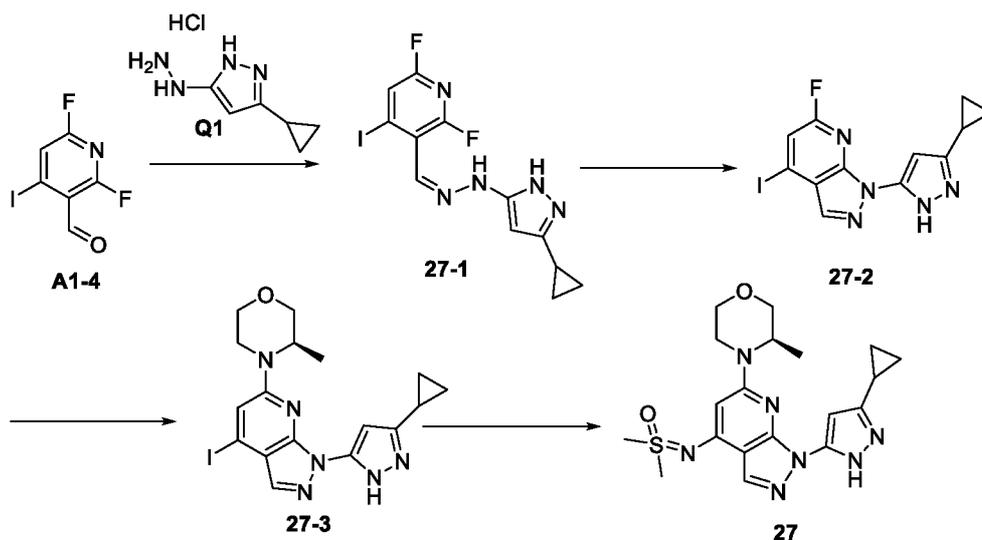
Стадия 9: Синтез соединения 26

Соединение **26-8** (100 мг) растворяли в дихлорметане (1 мл). Раствор охлаждали до 0°C и добавляли триэтилсилан (408 мг) и трифторуксусную кислоту (3 мл). Смесь оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение 1 ч. Дихлорметан (30 мл) добавляли для разбавления реакционного раствора и значение pH доводили до 8 насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу промывали последовательно водой и насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования и концентрирования неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан : метанол 19:1) с получением соединения **26** (48 мг).

HRMS: (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 440,1872.

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 12.78 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.35-4.26 (m, 1H), 3.95 (dd, $J=11,2$, 3,1 Гц, 1H), 3.90 (d, $J=12,5$ Гц, 1H), 3.74 (d, $J=11,3$ Гц, 1H), 3.63 (dd, $J=11,3$, 2,7 Гц, 1H), 3.48 (td, $J=11,7$, 2,8 Гц, 1H), 3.41 (s, 6H), 3.12 (td, $J=12,7$, 3,5 Гц, 1H), 1.64-1.58 (m, 1H), 1.17 (d, $J=6,7$ Гц, 3H), 0.94-0.89 (m, 2H), 0.83-0.78 (m, 2H).

Пример 27: Синтез Соединения 27



Стадия 1: Синтез соединения 27-1

Соединение **A1-4** (2 г), соединение **Q1** (5,19 г) и этанол (30 мл) смешивали и оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционный раствор концентрировали и остаток растворяли в этилацетате. Этот раствор промывали последовательно насыщенным бикарбонатом натрия, водой и насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением соединения **27-1** (2,6 г).

MS: (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 390,24.

^1H НЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.73 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 5.65 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 1.83 (dq, $J=8,5, 5,1$ Гц, 1H), 1.01-0.85 (m, 2H), 0.74-0.61 (m, 2H).

Стадия 2: Синтез соединения 27-2

Соединение **27-1** (2,6 г) и *N*-метилпирролидон (20 мл) смешивали, нагревали в микроволновой печи до 200°C и оставляли взаимодействовать в течение 20 мин. К этому реакционному раствору добавляли воду, и твердое вещество выпадало в осадок. Это твердое вещество собирали посредством фильтрования, промывали и сушили с получением соединения **27-2** (1,6 г).

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 370,14.

^1H НЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.82 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 2.01 (dt, $J=8,4, 4,6$ Гц, 1H), 1.06-0.96 (m, 2H), 0.86-0.70 (m, 2H).

Стадия 3: Синтез соединения 27-3

Соединение **27-2** (500 мг), (*R*)-3-метилморфолин (274 мг) и диметилсульфоксид (5 мл) смешивали, нагревали до 120°C и оставляли взаимодействовать в течение 1 ч. К этому реакционному раствору добавляли воду, и твердое вещество выпадало в осадок. Это

твердое вещество собирали посредством фильтрования, промывали и сушили с получением соединения **27-3** (260 мг).

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 451,28.

^1H НЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.59 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.43 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 4.03 (d, $J=12,9$ Гц, 1H), 3.95 (dd, $J=11,3, 3,0$ Гц, 1H), 3.74 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 3.63 (dd, $J=11,4, 2,7$ Гц, 1H), 3.48 (td, $J=11,8, 2,7$ Гц, 1H), 3.16 (td, $J=12,9, 3,4$ Гц, 1H), 2.03-1.91 (m, 1H), 1.19 (d, $J=6,6$ Гц, 3H), 0.98 (d, $J=6,5$ Гц, 2H), 0.76 (d, $J=3,3$ Гц, 2H).

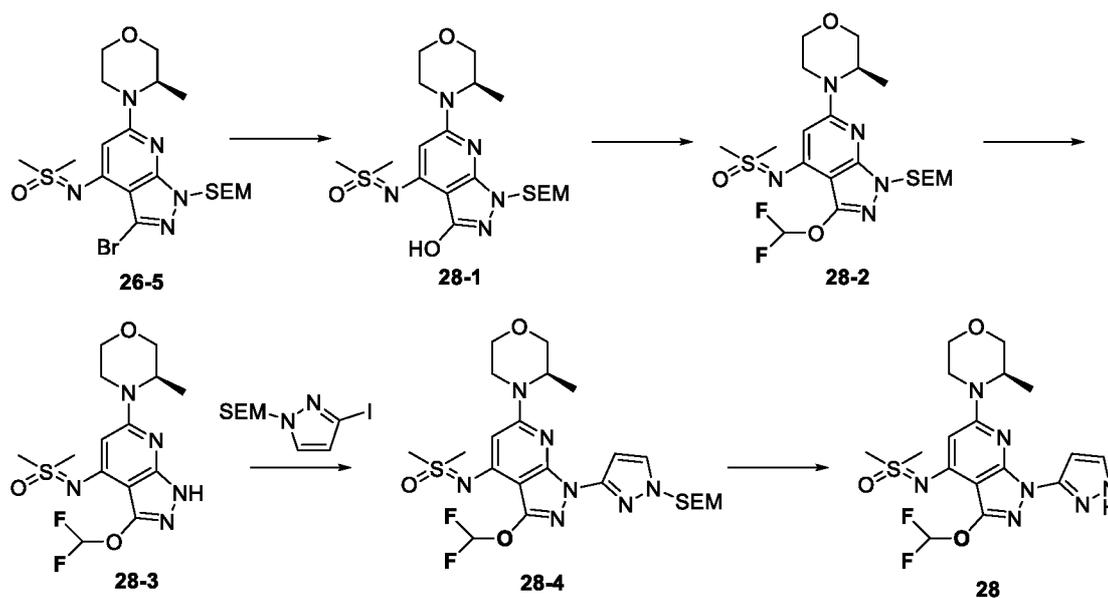
Стадия 4: Синтез соединения **27**

Соединение **27-3** (260 мг), диметилсульфоксид (81 мг), трис(дипенилиден)этанондипалладий (26 мг), 4,5-бисдифенилфосфино-9,9-диметилксантен (33 мг), карбонат цезия (376 мг) и 1,4-диоксан (7 мл) смешивали и оставляли взаимодействовать при 80°C в течение 1 ч в атмосфере азота. Реакционный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт затем выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир : этилацетат 1:1) с получением соединения **27** (80 мг).

HRMS: (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 416,1896.

^1H НЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.45 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.30 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 3.99-3.86 (m, 2H), 3.75 (d, $J=11,3$ Гц, 1H), 3.64 (dd, $J=11,3, 2,8$ Гц, 1H), 3.49 (td, $J=11,8, 2,9$ Гц, 1H), 3.41 (s, 6H), 3.12 (td, $J=12,7, 3,5$ Гц, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.17 (d, $J=6,7$ Гц, 3H), 0.96 (d, $J=5,8$ Гц, 2H), 0.74 (d, $J=3,4$ Гц, 2H).

Пример 28: Синтез Соединения **28**



Стадия 1: Синтез соединения **28-1**

Соединение **26-5** (0,5 г), (N₁,N₂-бис(4-гидрокси-2,6-диметилфенил)оксамид (63 мг), ацетилацетонат меди (50 мг), гидроксид лития (69 мг), диметилсульфоксид (10 мл) и воду (3 мл) смешивали и, в атмосфере азота, нагревали в микроволновой печи до 140°C и оставляли взаимодействовать в течение 0,5 ч. К этому реакционному раствору добавляли этилацетат. Органическую фазу промывали последовательно водой и насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. Фильтрат концентрировали и неочищенный продукт затем выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир : этилацетат 1:1) с получением соединения **28-1** (400 мг).

MS (ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 456,30.

Стадия 2: Синтез соединения 28-2

Соединение **28-1** (0,4 г), гидроксид калия (1 г), ацетонитрил (10 мл) и воду (10 мл) смешивали и охлаждали до -20°C и добавляли порциями в атмосфере азота диэтилбромфторметилфосфонат (0,7 г). Реакционный раствор перемешивали при -20°C в течение 30 мин. К этому реакционному раствору добавляли этилацетат. Органическую фазу промывали последовательно водой и насыщенным рассолом и концентрировали. Полученный неочищенный продукт выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир : этилацетат 3:1) с получением соединения **28-2** (330 мг).

MS (ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 506,26.

Стадия 3: Синтез соединения 28-3

Соединение **28-2** (330 мг) растворяли в дихлорметане (5 мл). Раствор охлаждали до 0°C и добавляли триэтилсилан (0,8 г) и трифторуксусную кислоту (9 мл). Смесь оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение 1 ч. Дихлорметан добавляли для разбавления реакционного раствора и значение pH доводили до 8 насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу промывали последовательно водой и насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования и концентрирования неочищенный продукт выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир : этилацетат 1:1) с получением соединения **28-3** (220 мг).

MS (ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 376,05.

Стадия 4: Синтез соединения 28-4

Соединение **28-3** (220 мг), 3-йод-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол (385 мг), йодид меди(I) (165 мг), (1*R*,2*R*)-циклогексан-1,2-диамин (198 мг), карбонат цезия (572 мг) и *N*-метилпирролидинон (11 мл) смешивали, нагревали в микроволновой печи до

140°C и оставляли взаимодействовать в течение 0,5 ч. К этому реакционному раствору добавляли этилацетат. Органическую фазу промывали последовательно 1 М гидроксидом аммония, водой и насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. Фильтрат концентрировали и неочищенный продукт затем выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир : этилацетат 1:1) с получением соединения **28-4** (200 мг).

MS (ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 572,27.

Стадия 5: Синтез соединения 28

Соединение **28-4** (200 мг) растворяли в дихлорметане (3 мл). Раствор охлаждали до 0°C и добавляли триэтилсилан (405 мг) и трифторуксусную кислоту (5 мл). Смесь оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение 1 ч. Дихлорметан (40 мл) добавляли для разбавления реакционного раствора и значение pH доводили до 8 насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу промывали последовательно водой и насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования и концентрирования неочищенный продукт выделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан : метанол 18:1) с получением соединения **28** (120 мг).

HRMS: (ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 442,1469.

¹НЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12.74 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.39-4.27 (m, 1H), 4.01-3.87 (m, 2H), 3.75 (d, J=11,3 Гц, 1H), 3.64 (dd, J=11,4, 2,8 Гц, 1H), 3.49 (dd, J=11,8, 2,9 Гц, 1H), 3.44 (s, 6H), 3.14 (td, J=12,7, 3,7 Гц, 1H), 1.18 (d, J=6,7 Гц, 3H).

Пример тестирования 1: Скрининг ингибирующей активности *in vitro* в отношении АTR-киназы

Исходный раствор АTR 50 нг/мкл разбавляли киназным буфером (50 мМ HEPES, 10 мМ MgCl₂, 2 мМ DTT, 1 мМ EGTA, 0,01% Твин 20) и 6 мкл 1,67×, 0,0835 нг/мкл рабочего раствора добавляли в каждую лунку (конечная концентрация: 0,05 нг/мкл). Различные соединения, растворенные в DMSO, добавляли в лунки с помощью нанолитровой пипетки так, чтобы конечные концентрации соединений составляли 1000 нМ-0,24 нМ, а концентрации в положительных лунках составляли 100 нМ-0,024 нМ (4-кратный градиент, всего 7 концентраций). Также были установлены лунка пустого контроля (не содержащая фермента) и лунка отрицательного контроля (содержащая фермент, с добавленным носителем DMSO). После того как фермент прореагировал с соединением или носителем в течение 30 минут, 5× 50 мкМ АТФ (конечная концентрация: 10 мкМ), приготовленный с

киназным буфером, и $5 \times 0,5$ мкМ субстрат (конечная концентрация: 0,1 мкМ, U Light-poly GT) смешивали в соотношении 1:1 и эту смесь добавляли в лунки по 4 мкл/лунку. После того как планшет покрывали герметизирующей пленкой и инкубировали планшет при комнатной температуре в течение 2 часов, в каждую лунку добавляли 5 мкл 4×40 мМ EDTA (конечная концентрация: 10 мМ). После 5 минут инкубации при комнатной температуре в каждую лунку добавляли 5 мкл 4×8 нМ реагента для анализа (конечная концентрация: 2 нМ, E μ -антифосфотириозинное антитело). Планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 1 ч. Считывание планшета проводили на приборе PE (возбуждение: 320 или 340 нм; эмиссия: 665 нм), а также проводили четырехпараметрическую подгонку и расчеты IC₅₀. Результаты показаны в Таблице 1, где A представляет собой IC₅₀ < 50 нМ.

Таблица 1. Ингибирующая активность соединений в отношении ATR-киназы

Соединение	IC ₅₀ (нМ)
1	A
3	A
4	A
6	A
10-A	A
10-B	A
13	A
14-A	A
15-A	A
16-A	A
17	A
19-A	A
20	A
23	A
24	A
25	A

Пример тестирования 2: Анализ ингибирующей активности в отношении CHK1 фосфорилирования в клетках TMD-8

Клетки TMD-8 в хорошем состоянии роста собирали в центрифужную пробирку, доводили до плотности клеток 1×10^7 клеток/мл и инокулировали в 384-луночный планшет (4 мкл/лунку). Соединения добавляли с помощью нанолитровой пипетки так, чтобы конечные концентрации соединений составляли 1000-0,24 нМ (добавление осуществляли в двух экземплярах). Также был установлен контроль. После инкубации планшета с клетками в течение 0,5 ч добавляли 10 мМ HU (4 мкл/лунку). После 2 ч инкубации при низкой температуре проводили анализ с использованием набора для анализа p-CHK1 (Ser345) (производитель: Perkinelmer) и программы Envision microplate Reader AlphaLISA.

Проводили четырехпараметрический анализ, строили кривую зависимости эффекта от дозы и рассчитывали IC_{50} . Результаты показывают, что значения IC_{50} для ингибирующей активности соединений из примеров в отношении СНК1 фосфорилирования в клетках TMD-8 составляют <50 нМ.

Пример тестирования 3: Анализ ингибирующей активности в отношении пролиферации клеток TMD-8

Клетки TMD-8 в хорошем состоянии роста собирали в центрифужную пробирку, доводили до плотности клеток 4×10^4 клеток/мл, инокулировали в 96-луночный планшет (100 мкл/луночка) и этот планшет инкубировали в течение ночи в камере инкубирования. Соединения добавляли с помощью нанолитровой пипетки так, чтобы конечные концентрации соединений составляли от 10000 нМ до 4,57 нМ (добавление осуществляли в двух экземплярах). Также был установлен контроль. Еще через 72 часа инкубации в камеру инкубирования добавляли реагент для анализа ССК-8 (производитель: Dojindo Laboratories; 10 мкл/луночку). После 4 часов инкубации в камере инкубирования измеряли поглощение при длине волны 450 нм на микропланшетном ридере Envision. Проводили четырехпараметрический анализ, строили кривую зависимости эффекта от дозы и рассчитывали IC_{50} . Результаты показаны в Таблице 2, где А представляет собой $IC_{50} \leq 200$ нМ.

Таблица 2. Ингибирующая активность соединений в отношении пролиферации TMD-8 клеток

Соединение	IC_{50} (нМ)
1	A
2	A
3	A
4	A
5	A
15-A	A
15-B	A
17	A
19-A	A
19-B	A
20	A
21	A
22	A
23	A
24	A
25	A
26	A

Пример тестирования 4: Анализ стабильности микросом печени *in vitro*

Конечная система инкубации объемом 200 мкл содержала 20 мкл микросом печени (концентрация белка 5 мг/мл), 20 мкл NADPH + MgCl₂, 2 мкл субстрата и 158 мкл PBS-буфера. Доля органического растворителя составляла 1%. Анализ проводили в двух повторностях (по 0,2 мл) для каждого вида. В каждой пробирке готовили смесь субстрата и фермента по 180 мкл. После предварительного инкубирования смеси и NADPH при 37°C в течение 5 мин добавляли 20 мкл NADPH + MgCl₂ и перемешивали. Пробы по 50 мкл отбирали через 0, 15 и 60 мин и реакцию останавливали, используя охлажденный на льду ацетонитрил, содержащим внутренний стандарт.

Отбирали инкубированные образцы объемом 50 мкл и добавляли для осаждения 300 мкл ацетонитрила, содержащего внутренний стандарт. После 5 мин перемешивания и встряхивания проводили центрифугирование (13000 об/мин, 20°C) в течение 10 мин. 80 мкл супернатанта добавляли в 96-луночный планшет и разбавляли 80 мкл ультраочищенной воды, и 1 мкл разведения вводили для анализа посредством ЖХ-МС/МС. Результаты показаны в Таблице 3.

Таблица 3. Стабильность микросом печени *in vitro*

Соединение	Микросома печени человека (остаточный % при 60 мин)
1	102,05
2	85,89
3	106,47
4	96,49
6	94,62
10-A	95,39
10-B	94,14
13	108,36

Пример тестирования 5: Фармакокинетическая оценка соединений на мышах

Мышей ICR массой 18-22 г рандомизировали на 4 группы по 9 особей после 3-5 суток акклиматизации и вводили внутрижелудочно (IG) тестируемое соединение в дозе 10 мг/кг и внутривенно (IV) тестируемое соединение в дозе 1 мг/кг.

Подопытных животных (мыши ICR) не кормили в течение 12 часов перед введением и давали пищу через 4 часа после введения, а также им давали свободный доступ к воде до, во время и после эксперимента.

Образцы крови из ретроорбитального синуса объемом около 0,1 мл собирали через 15 минут, 30 минут, 1 час, 2 часа, 3 часа, 4 часа, 6 часов, 8 часов, 10 часов и 24 часа после внутрижелудочного введения. Образцы крови из ретроорбитального синуса объемом около

0,1 мл собирали через 5, 10, 30 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 8 часов, 10 часов и 24 часа после внутривенного введения. Отбор образцов крови проводили в 3-4 точки времени для каждой мыши, по 3 мыши на каждую точку времени. Собранную цельную кровь помещали в центрифужные пробирки, содержащие EDTA-K2, хранили при 4°C и, в пределах 1 ч, центрифугировали при 4°C при 4000 об/мин в течение 10 мин для отделения плазмы. Все образцы плазмы собирали и сразу же помещали на хранение при -20°C для тестирования.

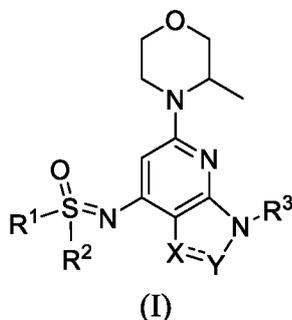
Отбирали 30 мкл образца плазмы, подлежащего тестированию, и образец стандартной кривой, добавляли 300 мкл ацетонитрилового раствора, содержащего внутренний стандарт (20 нг/мл диазепам), и хорошо перемешивали встряхиванием в течение 5 минут. Смесь центрифугировали при 13000 об/мин в течение 10 мин, собирали 80 мкл надосадочной жидкости и разбавляли 80 мкл ультраочищенной воды. После тщательного перемешивания 2 мкл разведения собирали для анализа жидкостной хроматографией с масс-спектрометрией и рассчитывали фармакокинетические параметры. Результаты показаны в Таблице 4.

Таблица 4. Результаты фармакокинетической оценки соединений на мышах

Соединение	Период полу-выведения IG t1/2 (ч)	Пиковая концентрация C _{max} (нг/мл)	Площадь под кривой зависимости концентрация-время AUC _{0-last} (ч·нг/мл)	Распределение в ткани Vd (л/кг)	Абсолютная био-доступность F (%)
10-A	1,3	4888	13943	0,68	66%
10-B	3,3	4633	10311	1,38	81%
19-A	1,16	2948	5403	4,58	88%
19-B	2,65	2210	4445	8,46	85%
20	1,93	6518	14581	1,04	74%

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I), его стереоизомер или их фармацевтически приемлемая соль



где

==== представляет собой двойную связь, X выбран из CR^a, и Y выбран из N; или
 ===== представляет собой одинарную связь, X выбран из C=O, и Y выбран из NR^b;

R^a выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксид, циано, галогена, C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆-алкиламино, C₃₋₁₀-циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и C₃₋₁₀-циклоалкил-C₂₋₆-алкинила, где указанные C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆-алкиламино, C₃₋₁₀-циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил и C₃₋₁₀-циклоалкил-C₂₋₆-алкинил возможно замещены одним или более заместителями галогена, гидроксид или циано;

R^b выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₆-алкила;

R¹ и R² каждый независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₁₀-алкила, C₃₋₁₀-циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀-членного арила и 5-10-членного гетероарила, где указанные C₃₋₁₀-циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀-членный арил и 5-10-членный гетероарил возможно замещены одним или более R^c;

или R¹ и R², вместе с атомом серы, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероцикл, и указанный 3-10-членный гетероцикл возможно замещен одним или более R^d;

R^c и R^d каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид, амино, C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆-алкил-C(O)-, C₁₋₆-алкил-S(O)₂-, C₃₋₁₀-циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀-членного арила и 5-10-членного гетероарила;

R³ выбран из 5-10-членного гетероарила, возможно замещенного одним или более R^e;

R^e выбран из группы, состоящей из гидроксид, амино, галогена, C₁₋₆-алкила, C₁₋₃-галогеналкила, C₃₋₆-циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила.

2. Соединение по п. 1, где R^a выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-10} циклоалкила и C_{3-10} циклоалкил- C_{2-6} алкинила, где указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{3-10} циклоалкил и C_{3-10} циклоалкил- C_{2-6} алкинил возможно замещены одним или более галогенами;

или R^a выбран из группы, состоящей из водорода, гидрокси, галогена и C_{1-6} алкила, где указанный C_{1-6} алкил возможно замещен одним или более галогенами;

или R^a выбран из группы, состоящей из водорода, гидрокси, галогена и C_{1-3} алкила, где указанный C_{1-3} алкил возможно замещен одним или более галогенами;

или R^a выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{3-6} циклоалкила и C_{3-6} циклоалкил- C_{2-4} алкинила, где указанные C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{3-6} циклоалкил и C_{3-6} циклоалкил- C_{2-4} алкинил возможно замещены одним или более галогенами;

или R^a выбран из группы, состоящей из водорода, брома, метила, *n*-пропила, изобутила, *трет*-бутила, метокси, циклопропила и циклопропилэтинила, где указанные метил, *n*-пропил, изобутил, *трет*-бутил, метокси, циклопропил и циклопропилэтинил возможно замещены одним или более галогенами;

или R^a выбран из группы, состоящей из водорода, брома, метила, трифторметила, 3,3,3-трифторпропила, изобутила, *трет*-бутила, дифторметокси, циклопропила и циклопропилэтинила;

или R^a выбран из группы, состоящей из водорода и брома.

3. Соединение по п. 1, где R^b выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-3} алкила;

или R^b выбран из водорода.

4. Соединение по любому из пп. 1-3, где ----- представляет собой двойную связь, X выбран из группы, состоящей из CH и CBr, и Y выбран из N.

5. Соединение по любому из пп. 1-3, где ----- представляет собой одинарную связь, X выбран из C=O, и Y выбран из NH.

6. Соединение по любому из пп. 1-5, где R^1 и R^2 каждый независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{3-8} циклоалкила, 3-8-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила, где указанные C_{3-8} циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил возможно замещены одним или более R^c ;

или R^1 и R^2 каждый независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила, где

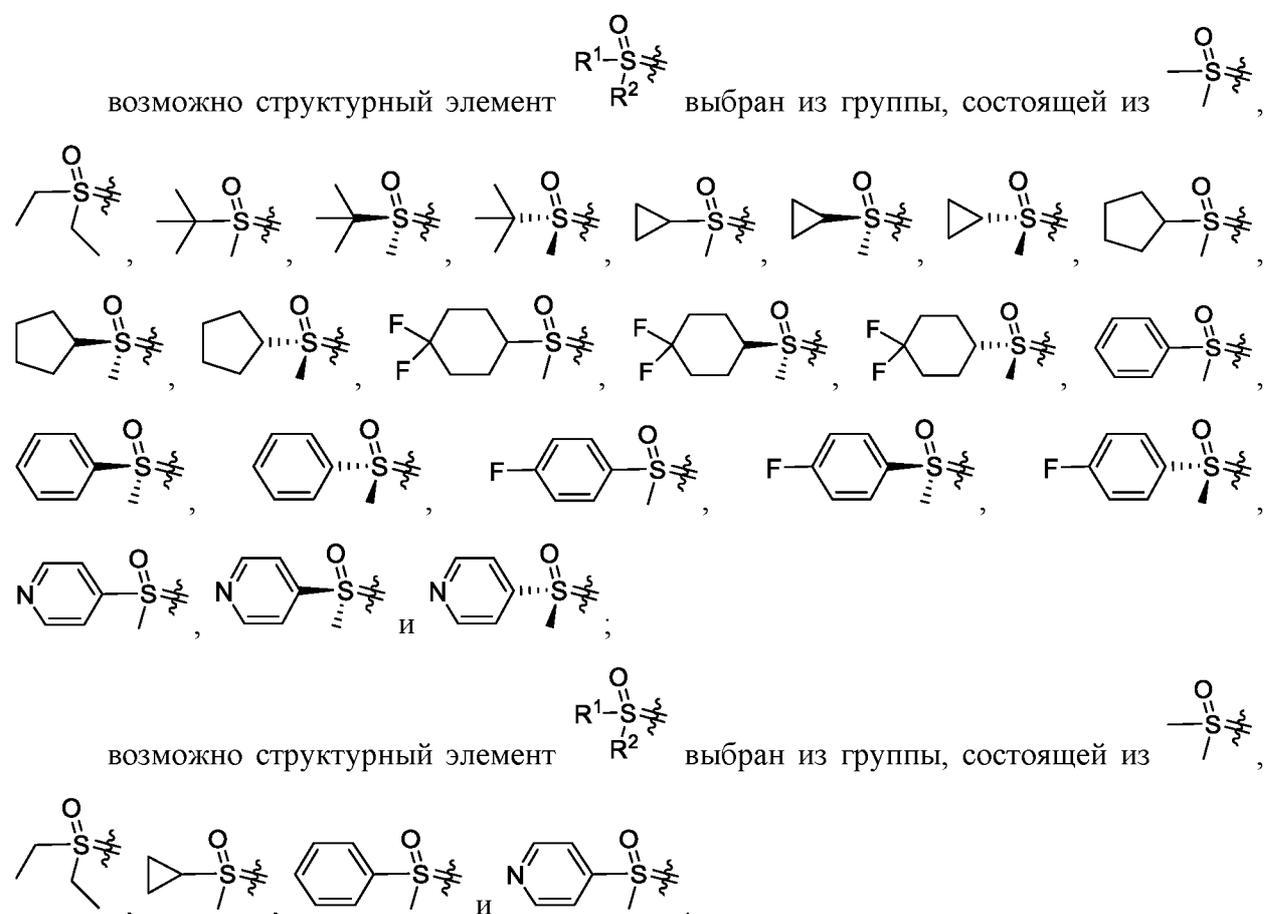
указанные С₃₋₆-циклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил возможно замещены одним или более R^c;

или R¹ и R² каждый независимо выбран из группы, состоящей из метила, этила, *n*-пропила, изопропила, *n*-бутила, изобутила, *трет*-бутила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, фенила, пирролила, тиенила, пиридинила, пиримидинила и фуранила, где указанные циклопропил, циклопентил, циклогексил, фенил, пирролил, тиенил, пиридинил, пиримидинил или фуранил возможно замещены одним или более R^c;

возможно R¹ и R² каждый независимо выбран из группы, состоящей из С₁₋₃-алкила, С₃₋₄-циклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила, где указанные С₃₋₄-циклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил возможно замещены одним или более R^c;

или R¹ и R² каждый независимо выбран из группы, состоящей из метила, этила, *трет*-бутила, циклопропила, циклопентила, циклогексила, фенила и пиридинила, где указанные циклопропил, циклопентил, циклогексил, фенил и пиридинил возможно замещены одним или более R^c;

или R¹ и R² каждый независимо выбран из группы, состоящей из метила, этила, циклопропила, фенила и пиридинила;



7. Соединение по любому из пп. 1-6, где R^c и R^d каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, аминогруппы, C₁₋₄-алкила, C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкил-C(O)-, C₁₋₄-алкил-S(O)₂-, C₃₋₈-циклоалкила, 3-8-членного гетероциклоалкила, C₆₋₈-членного арила и 5-8-членного гетероарила;

или R^c и R^d каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, аминогруппы, C₁₋₃-алкила, C₁₋₃-алкокси, C₁₋₃-алкил-C(O)-, C₁₋₃-алкил-S(O)₂-, C₃₋₆-циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила;

или R^c и R^d каждый независимо выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, брома, гидроксигруппы, аминогруппы, метила, этила, *n*-пропила, изопронила, метокси, этокси, *n*-пропокси, изопророкси, CH₃C(O)-, CH₃CH₂C(O)-, CH₃CH₂CH₂C(O)-, (CH₃)₂CH(O)-, CH₃S(O)₂-, CH₃CH₂S(O)₂-, CH₃CH₂CH₂S(O)₂-, (CH₃)₂CHS(O)₂-, циклопропила, циклопентила, циклогексила, тетрагидрофуранила, тетрагидропирролила, пиперазинила, пиперидинила, фенила, фуранила, пирролила, тиенила, пиридинила и пиримидинила;

возможно R^c и R^d каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, аминогруппы, C₁₋₄-алкила и C₁₋₄-алкокси;

или R^c и R^d каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, аминогруппы, C₁₋₃-алкила и C₁₋₃-алкокси;

или R^c и R^d каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C₁₋₃-алкила;

возможно R^c выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, аминогруппы, C₁₋₃-алкила, C₁₋₃-алкокси, C₁₋₃-алкил-C(O)- и C₁₋₃-алкил-S(O)₂-;

или R^c выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы и аминогруппы;

или R^c выбран из группы, состоящей из фтора, хлора и брома;

или R^c выбран из брома;

возможно R^d выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, аминогруппы, C₁₋₃-алкила, C₁₋₃-алкокси, C₁₋₃-алкил-C(O)-, C₁₋₃-алкил-S(O)₂-, C₃₋₆-циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила;

или R^d выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, аминогруппы, C₁₋₃-алкила и C₁₋₃-алкокси;

или R^d выбран из группы, состоящей из C₁₋₃-алкила и C₁₋₃-алкокси;

возможно R^d выбран из C₁₋₆-алкила;

или R^d выбран из C₁₋₃-алкила;

или R^d выбран из группы, состоящей из метила, этила, *n*-пропила и изопронила;

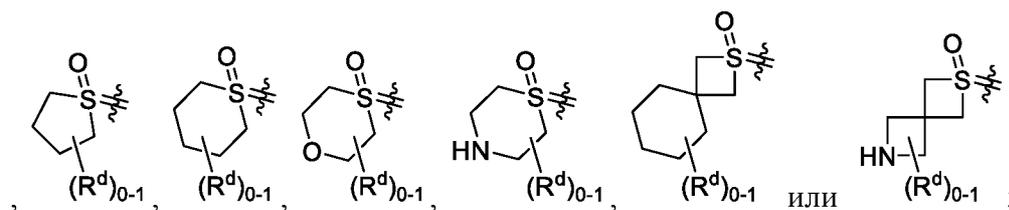
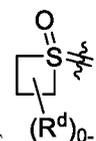
или R^d выбран из метила.

8. Соединение по любому из пп. 1-7, где R^1 и R^2 , вместе с атомом серы, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членный гетероциклоалкил, и указанный гетероциклоалкил возможно замещен одним или более R^d ;

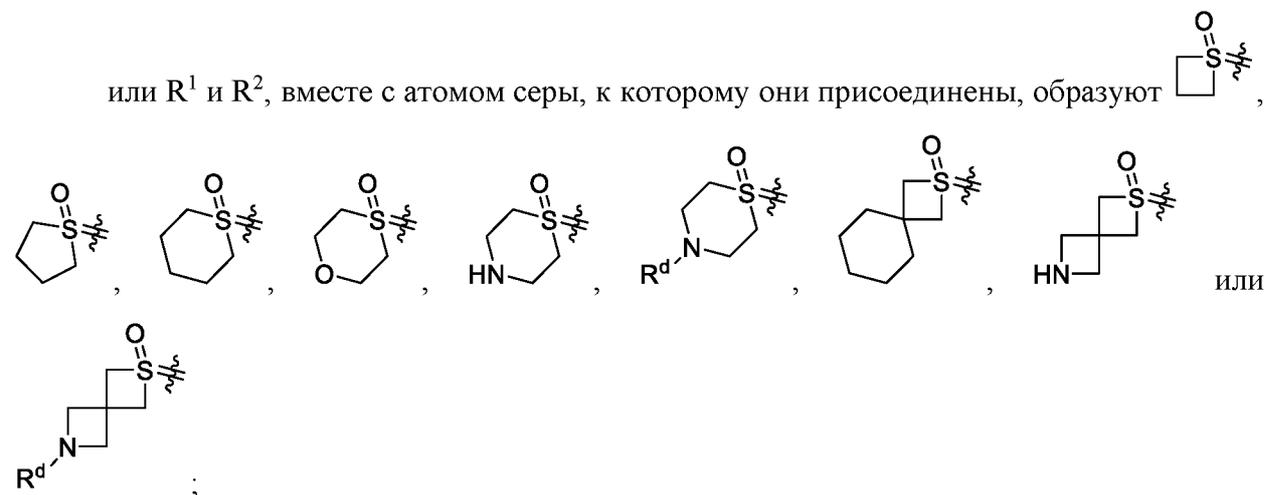
или R^1 и R^2 , вместе с атомом серы, к которому они присоединены, образуют 4-6-членный моногетероциклоалкил или 7-10-членный спирогетероциклоалкил, и указанные моногетероциклоалкил или спирогетероциклоалкил возможно замещены одним или более R^d ;

или R^1 и R^2 , вместе с атомом серы, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членный моногетероциклоалкил или 7- или 9-членный спирогетероциклоалкил, и указанные моногетероциклоалкил или спирогетероциклоалкил возможно замещены 1, 2 или 3 R^d ;

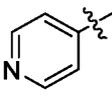
или R^1 и R^2 , вместе с атомом серы, к которому они присоединены, образуют

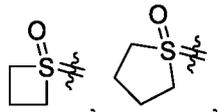


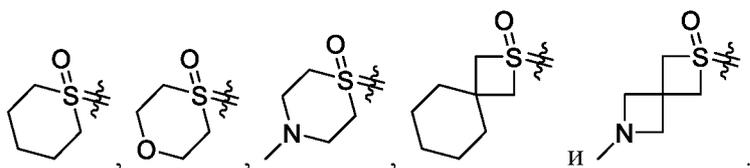
или R^1 и R^2 , вместе с атомом серы, к которому они присоединены, образуют



возможно R^1 и R^2 каждый независимо выбран из группы, состоящей из метила,

этила, *трет*-бутила, циклопропила, циклопентила, циклогексила, фенила и  ; или

R^1 и R^2 , вместе с атомом серы, к которому они присоединены, образуют 



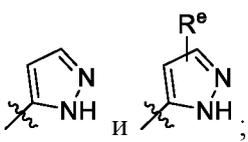
9. Соединение по любому из пп. 1-8, где R^3 выбран из 5-6-членного гетероарила, возможно замещенного одним или более R^e ;

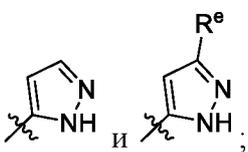
или R^3 выбран из 5-членного гетероарила, возможно замещенного одним или более R^e ;

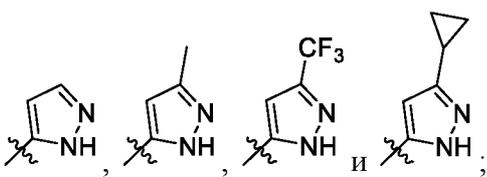
или R^3 выбран из 5-членного N-содержащего гетероарила, возможно замещенного одним или более R^e ;

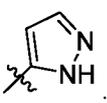
или R^3 выбран из пиразолила, возможно замещенного одним или более R^e ;

или R^3 выбран из пиразолила, возможно замещенного 1 R^e ;

или R^3 выбран из группы, состоящей из ;

или R^3 выбран из группы, состоящей из ;

или R^3 выбран из группы, состоящей из ;

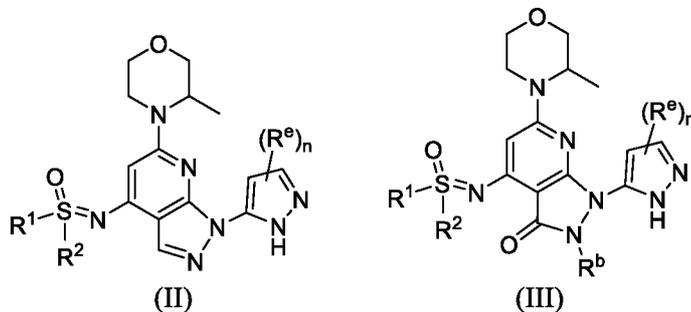
или R^3 выбран из .

10. Соединение по любому из пп. 1-9, где R^e выбран из группы, состоящей из гидроксигруппы, аминогруппы, галогена, C_{1-3} -алкила, C_{1-3} -галогеналкила, C_{3-6} -циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила;

или R^e выбран из группы, состоящей из C_{1-3} -алкила, C_{1-3} -галогеналкила и C_{3-6} -циклоалкила;

или R^e выбран из группы, состоящей из метила, трифторметила и циклопропила.

11. Соединение формулы (I), его стереоизомер или их фармацевтически приемлемая соль по п. 1, выбранные из соединения формулы (II) или формулы (III), их стереоизомера или их фармацевтически приемлемой соли:

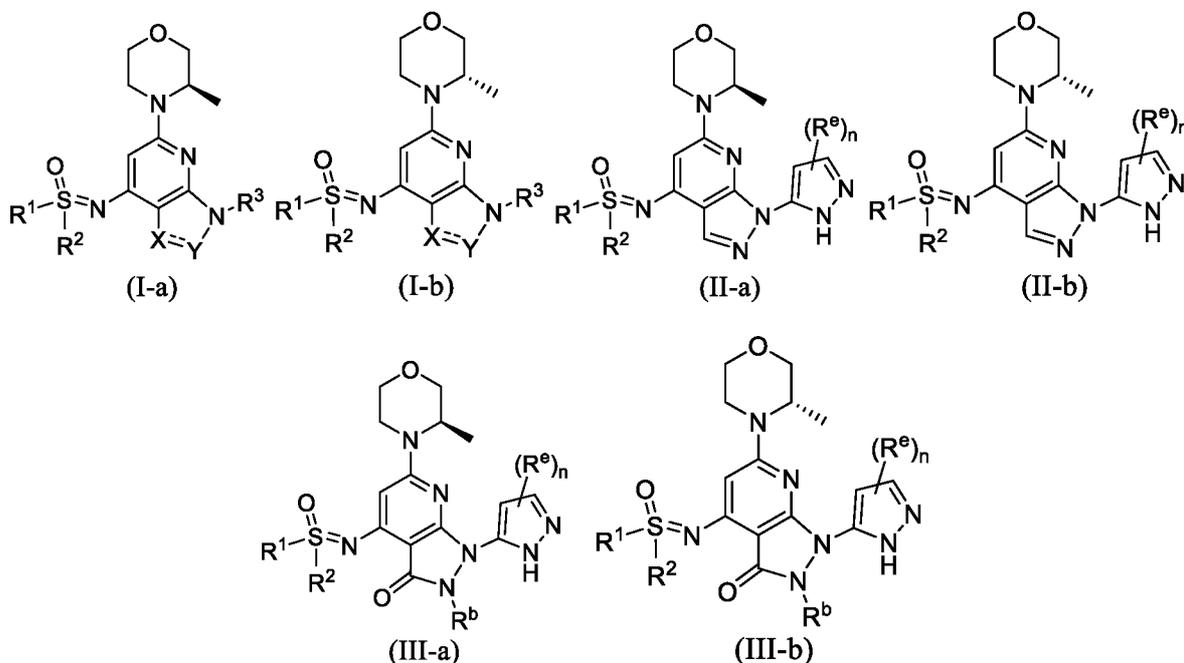


где

R^1 , R^2 , R^b и R^e являются такими, как определено в любом из пп. 1, 3, 6-8 и 10;

n выбран из группы, состоящей из 0, 1 и 2.

12. Соединение формулы (I), его стереоизомер или их фармацевтически приемлемая соль по п. 1, выбранные из группы, состоящей из соединения формулы (I-a), соединения формулы (I-b), соединения формулы (II-a), соединения формулы (II-b), соединения формулы (III-a), соединения формулы (III-b), их стереоизомера или их фармацевтически приемлемой соли

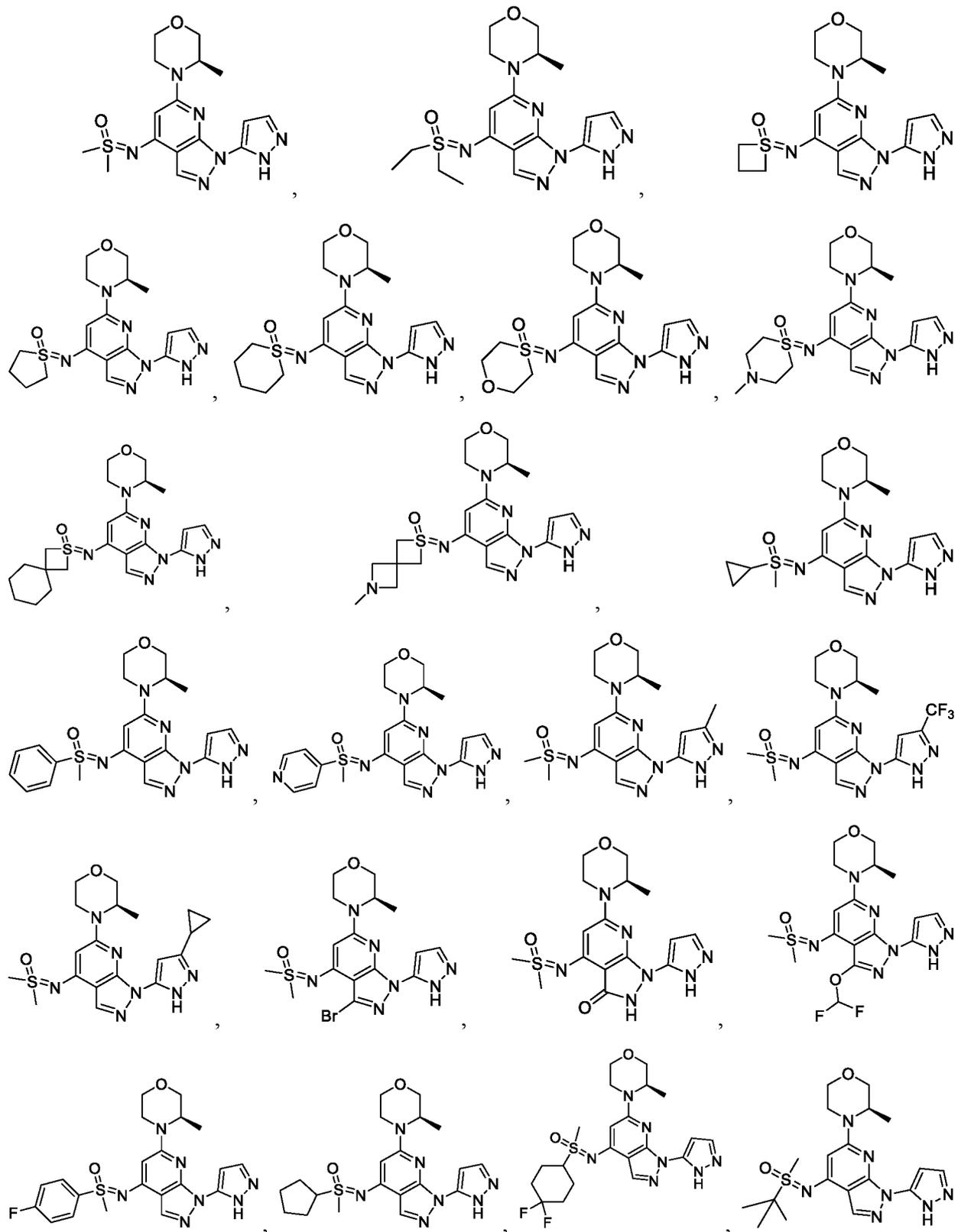


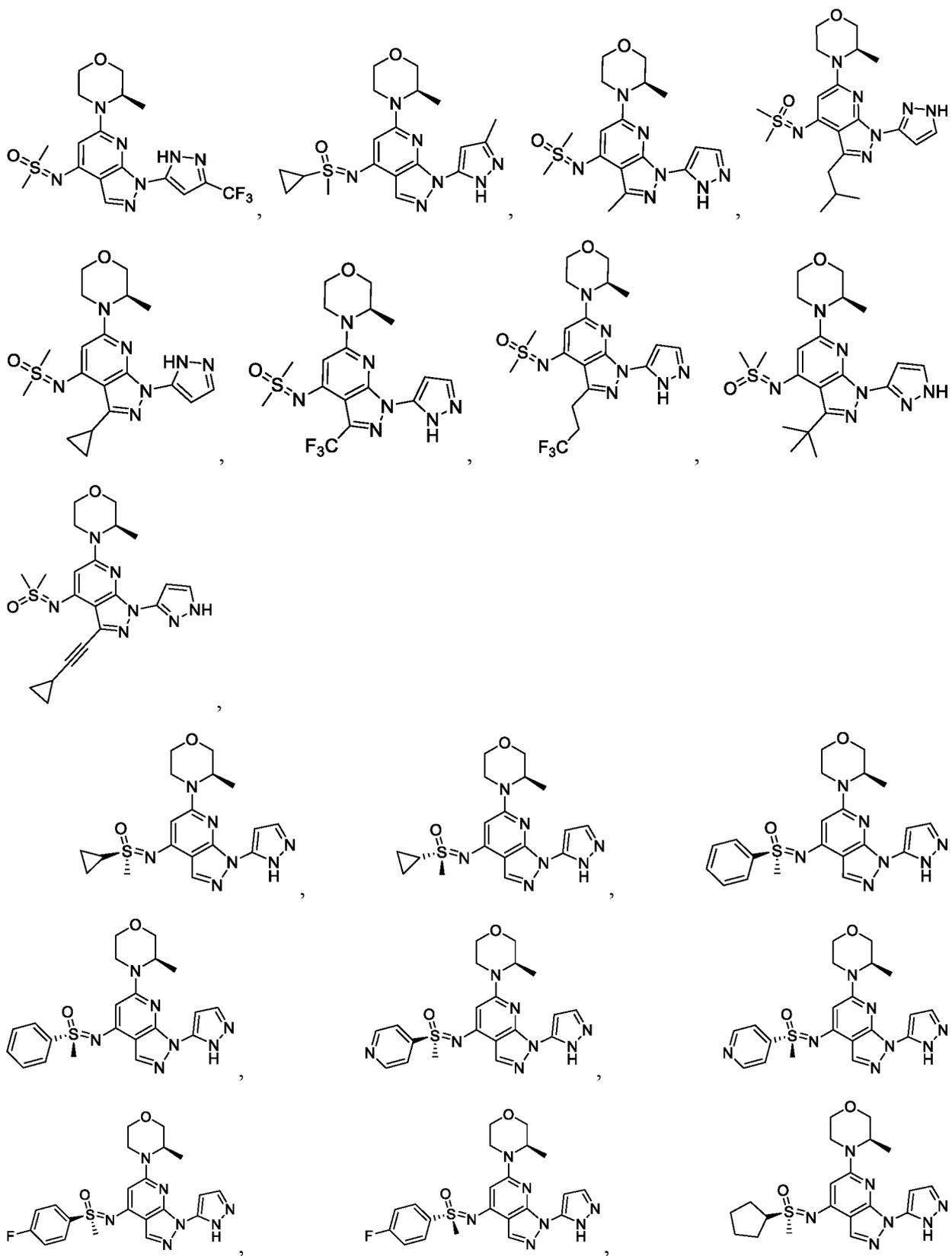
где

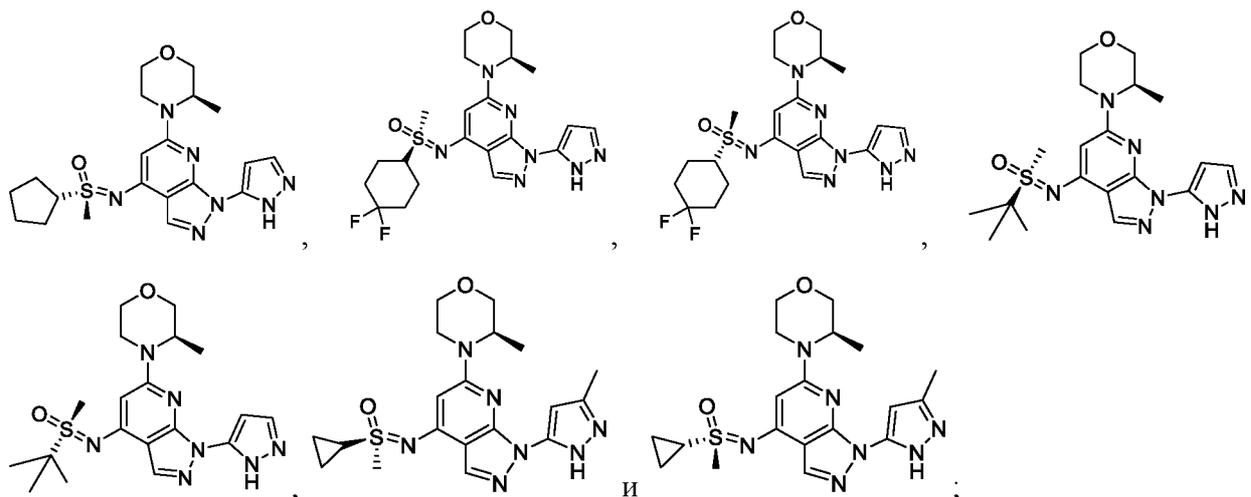
X , Y , R^1 , R^2 , R^3 , R^b и R^e являются такими, как определено в любом из пп. 2-10;

n выбран из группы, состоящей из 0, 1 и 2.

13. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:







или его стереоизомер или их фармацевтически приемлемая соль.

14. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, его стереоизомер или их фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-13.

15. Применение соединения, его стереоизомера или их фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-13 или фармацевтической композиции по п. 14 для изготовления лекарственного средства для лечения связанного с ATR или опосредованного ATR заболевания и/или расстройства, где

возможно связанное с ATR или опосредованное ATR заболевание и/или расстройство выбрано из гиперпролиферативного заболевания.