(19) Евразийское патентное ведомство

(11) 043742 (13) B1

# (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
**2023.06.19**

(21) Номер заявки
**202092239**

(22) Дата подачи заявки
**2019.05.13**

(51) Int. Cl. ***A61K 31/553*** (2006.01)
***C07D 513/08*** (2006.01)
***A61P 35/00*** (2006.01)

## (54) ИНГИБИТОРЫ MCL-1

(31) **62/671,306; 62/749,918**
(32) **2018.05.14; 2018.10.24**
(33) **US**
(43) **2021.04.26**
(86) **PCT/US2019/032053**
(87) **WO 2019/222112 2019.11.21**

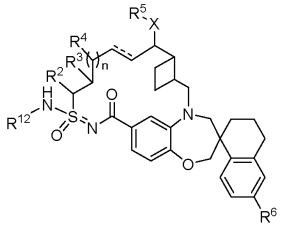
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ДЖИЛИД САЙЭНС, ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:
**Чу Хан, Герреро Хуан А., Хёртли Анна И., Хван Тхэ Х., Цзян Лань, Като Дэррил, Кобаяши Тецуя, Нокс Джон Э., Лазервит Скотт И., Ли Сяофэнь, Линь Дэвид В., Медли Джонатан В., Митчелл Майкл Л., Надутхамби Деван, Ньюби Закари, Сквайерс Нил Х., Цуй Викки Х., Венкатарамани Чандрасекар, Уоткинс Уильям Дж., Ян Хун (US)**

(74) Представитель:
**Нилова М.И. (RU)**

(56) WO-A1-2016033486
WO-A1-2017147410

(57) Изобретение в целом относится к соединениям формулы (I)



(I),

где заместители являются такими, как определено в настоящем изобретении, и фармацевтической композиции, подходящей для применения в способах лечения рака.

043742 B1

043742 B1

## Перекрестные ссылки на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США № 62/671306, поданной 14 мая 2018 года, и предварительной заявки на патент США № 62/749918, поданной 24 октября 2018 года, полное содержание которых включено в настоящий документ.

## Область техники

Настоящая заявка относится в целом к определенным соединениям, которые ингибируют MCL-1, к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, к применению указанных соединений для лечения рака и к способам получения указанных соединений.

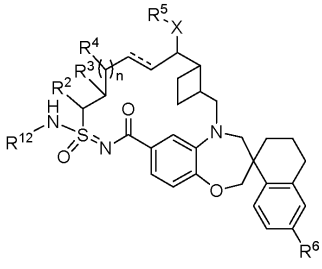
## Уровень техники

Апоптоз (запрограммированная гибель клетки) представляет собой процесс удаления нежелательных или потенциально опасных клеток из организма. Уклонение от апоптоза играет ключевую роль в развитии и устойчивом росте опухолей. Белок миелоидных лейкемических клеток 1 (MCL-1, также сокращенно называемый Mcl-1 или MCL1) является антиапоптозным членом семейства белков Bcl-2. MCL-1 сверхэкспрессируется при многих видах рака. Сверхэкспрессия MCL-1 препятствует апоптозу раковых клеток. В исследованиях было показано, что для лечения рака можно использовать ингибиторы MCL-1. Таким образом, существует потребность в новых соединениях, ингибирующих MCL-1.

## Сущность изобретения

Настоящее изобретение направлено на удовлетворение вышеуказанной потребности. В частности, в настоящем документе предложены ингибиторы MCL-1.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (I)



(I);

где --- представляет собой одинарную или двойную связь;

X представляет собой O или $NR^7$;

$R^{12}$ представляет собой водород или $-C(O)R^1$;

$R^1$ представляет собой $C_{1-6}$алкил, $C_{1-6}$галогеналкил, $C_{2-6}$алкенил, $C_{2-6}$алкинил, $C_{3-10}$циклоалкил, $C_{6-10}$арил, 3-12-членный гетероциклил, 5-10-членный гетероарил, $-OR^7$ или $-NR^8R^9$, где

указанный $C_{1-6}$алкил, $C_{1-6}$гетероалкил, $C_{2-6}$алкинил, $C_{3-10}$циклоалкил, $C_{6-10}$арил, 3-12-членный гетероциклил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-5 группами $R^{10}$;

$R^2$ представляет собой водород, $C_{1-6}$алкил, $C_{1-6}$гетероалкил, $C_{3-10}$циклоалкил или 3-12-членный гетероциклил, где

указанный $C_{1-6}$алкил, $C_{1-6}$гетероалкил, $C_{3-10}$циклоалкил и 3-12-членный гетероциклил необязательно замещен 1-5 группами $R^{10}$;

$R^3$ и $R^4$ независимо представляют собой водород, $C_{1-6}$алкил, $-OR^7$, $C_{1-6}$гетероалкил, $-NR^8R^9$, $NR^8C(O)R^9$, $-NR^8C(O)OR^9$, $C_{6-10}$арил, $C_{3-10}$циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 3-12-членный гетероциклил, $-C(O)R^7$, $-C(O)OR^7$, $-C(O)NR^8R^9$, $-OC(O)NR^8R^9$, -CN или $-SO_2R^7$, где

указанный $C_{1-6}$алкил, $C_{1-6}$гетероалкил, $C_{6-10}$арил, $C_{3-10}$циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероциклил необязательно замещен 1-5 группами $R^{10}$;

$R^5$ представляет собой водород, $C_{1-6}$алкил, $-(CH_2CH_2O)_pR^7$, $C_{1-6}$гетероалкил, $C_{6-10}$арил, $C_{3-10}$циклоалкил, 5-10-членный гетероарил или 3-12-членный гетероциклил, где

указанный $C_{1-6}$алкил, $C_{1-6}$гетероалкил, $C_{6-10}$арил, $C_{3-10}$циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероциклил необязательно замещен 1-5 группами $R^{10}$;

$R^6$ представляет собой водород или галоген;

каждый $R^7$ независимо представляет собой водород, $C_{1-6}$алкил, $C_{3-10}$циклоалкил, $C_{1-6}$гетероалкил, 3-12-членный гетероциклил, $C_{6-10}$арил или 5-10-членный гетероарил, где

указанный $C_{1-6}$алкил, $C_{3-10}$циклоалкил, $C_{1-6}$гетероалкил, 3-12-членный гетероциклил, $C_{6-10}$арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-5 группами $R^{10}$;

каждый $R^8$ и $R^9$ независимо представляет собой водород, $C_{1-6}$алкил, $C_{3-10}$циклоалкил, $C_{1-6}$гетероалкил, 3-12-членный гетероциклил, $C_{6-10}$арил или 5-10-членный гетероарил, или $R^8$ и $R^9$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-12-членный гетероцикл, где

указанный $C_{1-6}$алкил, $C_{3-10}$циклоалкил, $C_{1-6}$гетероалкил, 3-12-членный гетероциклил, $C_{6-10}$арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-5 группами $R^{10}$;

каждый $R^{10}$ независимо представляет собой $C_{1-6}$алкил, $C_{3-10}$циклоалкил, $C_{1-6}$гетероалкил, 3-12-членный гетероциклил, $C_{6-10}$арил, 5-10-членный гетероарил, галоген, оксо, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-S(O)_qR^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-N_3$,

-CN или $-NO_2$, или две группы $R^{10}$ образуют конденсированный, спироциклический или мостиковый $C_{3-10}$циклоалкил или 3-12-членный гетероциклил, где

каждый $C_{1-6}$алкил, $C_{1-6}$гетероалкил, $C_{2-6}$алкинил, $C_{3-10}$циклоалкил, $C_{6-10}$арил, 3-12-членный гетероцикл и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-5 группами $R^{20}$;

каждый $R^a$ и $R^b$ независимо представляет собой водород, $C_{1-6}$алкил, $C_{2-6}$лкенил, $C_{3-10}$циклоалкил, $C_{1-6}$гетероалкил, 3-12-членный гетероциклил, $C_{6-10}$арил, 5-10-членный гетероарил, или $R^a$ и $R^b$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-12-членный гетероциклил, где

указанный $C_{1-6}$алкил, $C_{2-6}$лкенил, $C_{3-10}$циклоалкил, $C_{1-6}$гетероалкил, 3-12-членный гетероциклил, $C_{6-10}$арил, 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-5 группами $R^{20}$;

каждый $R^{20}$ независимо представляет собой $C_{1-6}$алкил, $C_{3-10}$циклоалкил, $C_{1-6}$гетероалкил, 3-12-членный гетероциклил, $C_{6-10}$арил, 5-10-членный гетероарил, гидроксил, $C_{1-6}$алкокси, амино, -CN, -C(O)H, $-C(O)NH_2$, -C(O)NH($C_{1-6}$алкил), -C(O)N($C_{1-6}$алкил)$_2$, -COOH, -C(O)$C_{1-6}$алкил, -C(O)O$C_{1-6}$алкил или галоген;

n равен 0, 1 или 2;

p равен 0, 1 или 2; и

q равен 0, 1 или 2; или его таутомер,

или фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его таутомер, или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложен способ ингибирования MCL-1 у пациента, включающий введение пациенту соединения формулы (I) или его таутомер, или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложен способ лечения рака у пациента, включающий введение пациенту соединения формулы (I) или его таутомер, или его фармацевтически приемлемой соли.

## Подробное описание

Если в контексте не требуется иное, то в данном описании и формуле изобретения термин "содержат" и его варианты, такие как "содержит" и "содержащий", следует толковать в открытом, включительном смысле, т.е. как "включающая, но не ограничиваясь ими".

Приставка, такая как "$C_{u-v}$" или ($C_u$-$C_v$), означает, что следующая группа содержит от и до v атомов углерода, где u и v представляют собой целые числа. Например, "$C_{1-6}$алкил" означает, что алкильная группа содержит от 1 до 6 атомов углерода.

Дефис ("-"), стоящий не между двумя буквами или символами, использован для обозначения точки присоединения заместителя. Например, $-C(O)NH_2$ присоединен через атом углерода. Дефис в начале или в конце химической группы указан для удобства; химические группы могут быть изображены с одним или более такими дефисами или без них, не теряя своего обычного значения. При отсутствии химически или структурно обусловленной необходимости, порядок записи или наименования химической группы не означает или не подразумевает какое-либо конкретное направление.

Волнистая линия у химической группы, как показано ниже, например , означает точку присоединения, т.е. показывает разорванную связь, посредством которой данная группа связана с другой описанной группой.

Термин "замещенный" означает, что один или более атомов водорода в углеводороде заменены на один или более атомов или групп, отличных от водорода, при условии, что не превышена нормальная валентность указанного атома или атомов углерода. "Заместитель" представляет собой атом или группу, которая заменяет атом водорода в углеводороде, если он является "замещенным". Если не указано иное, при описании группы как необязательно замещенной, любые заместители в указанной группе сами являются незамещенными.

Термин "примерно" относится к значению или параметру ±10% от указанного количества.

В данном контексте "алкил" представляет собой линейный или разветвленный насыщенный одновалентный углеводород. Примеры алкильных групп включают, но не ограничиваются ими, метил (Me, $-CH_3$), этил (Et, $-CH_2CH_3$), 1-пропил (n-Pr, н-пропил, $-CH_2CH_2CH_3$), 2-пропил (i-Pr, изо-пропил, $-CH(CH_3)_2$), 1-бутил (n-Bu, н-бутил, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-метил-1-пропил (n-Bu, i-бутил, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-бутил (s-Bu, втор-бутил, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-метил-2-пропил(i-Bu, трет-бутил, $-C(CH_3)_3$), 1-пентил (н-пентил, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-пентил ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-пентил ($-CH(CH_2CH_3)_2$), 2-метил-2-бутил ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-метил-2-бутил ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-метил-1-бутил ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-метил-1-бутил($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-гексил($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-гексил($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-гексил($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-метил-2-пентил($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-метил-2-пентил($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-метил-2-пентил($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-метил-3-пентил($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-метил-3-пентил($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$) и 2,3-диметил-2-бутил($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-диметил-2-бу

тил(-$CH(CH_3)C(CH_3)_3$.

"Алкенил" относится к алифатической группе, содержащей по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь. Примеры алкенильных групп включают этенил, пропенил, бутадиенил (включая 1,2-бутадиенил и 1,3-бутадиенил).

"Алкокси" в данном контексте относится к радикалу формулы -$OR_A$, где $R_A$ представляет собой алкильный радикал, определение которого приведено выше. Неограничивающие примеры алкокси включают метокси, этокси, пропокси и бутокси.

"Алкинил" относится к алифатической группе, содержащей по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь.

"Арил" относится к монорадикальной или дирадикальной ароматической карбоциклической группе, содержащей одно кольцо (например, моноциклическая) или несколько колец (например, бициклическая или трициклическая), включая конденсированные кольцевые системы, в которых одно или более конденсированных колец являются полностью или частично ненасыщенными. Неограничивающие примеры арильных групп, встречающихся в данном контексте, включают фенил, нафтил, флуоренил, инданил, тетрагидроинданил и антрил. Однако арил никоим образом не включает или не пересекается с гетероарилом, определение которого приведено ниже. Если одна или более арильных групп конденсированы с гетероарильным кольцом, то полученная кольцевая система представляет собой гетероарил. Классификация моно- или дирадикалов означает, что арильная группа замыкает цепь (монорадикальная) или находится в цепи (дирадикальная). Представленное выше определение не исключает дополнительные заместители в арильной группе. Например, в данном контексте арильная группа в "А-арил-В" представляет собой дирадикал, а арильная группа в "А-В-арил" представляет собой монорадикал, несмотря на то, что в каждой арильной группе могут присутствовать дополнительные заместители.

Термин "арилокси" относится к группе -О-арил.

"Циклоалкил" относится к насыщенной или частично насыщенной циклической алкильной группе, содержащей одно кольцо или несколько колец, включая конденсированные, мостиковые и спирокольцевые системы. Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

"Гало" и "галоген" использованы в данном контексте для обозначения фтора (-F), хлора (-Cl), брома (-Br) и йода (-I).

Термин "галогеналкил" в данном контексте относится к алкилу, определение которого приведено в данном документе, где один или более атомов водорода алкила независимо заменены на галогенный заместитель, которые могут быть одинаковыми или различными. Например, $C_{1-6}$галогеналкил представляет собой $C_{1-6}$алкил, где один или более атомов водорода указанного $C_{1-6}$алкила заменены на галогенный заместитель. Примеры галогеналкильных групп включают, но не ограничиваются ими, фторметил, фторхлорметил, дифторметил, дифторхлорметил, трифторметил, 1,1,1-трифторэтил и пентафторэтил.

"Гетероалкил" относится к алкильной группе, в которой один или более атомов углерода (и все связанные с ними атомы водорода), каждый независимо, заменены одинаковыми или различными гетероатомными группами. Термин "гетероалкил" включает неразветвленную или разветвленную цепь, содержащую атомы углерода и гетероатомы, выбранные из азота, серы, фосфора и кислорода. Гетероатомы в "гетероалкиле" могут быть окислены, например, -N(O)-, -S(O)-, -$S(O)_2$-. Примеры гетероалклиьных групп включают -$OCH_3$, -$CH_2OCH_3$, -$SCH_3$, -$CH_2SCH_3$, -$NRCH_3$ и -$CH_2NRCH_3$, где R представляет собой водород или алкил.

"Гетероарил" относится к монорадиальной или дирадикальной ароматической группе, содержащей одно кольцо, несколько колец или несколько конденсированных колец, с одним или более кольцевыми гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода и серы. Гетероатомы в "гетероариле" могут быть окислены, например -N(O)-, -S(O)-, -$S(O)_2$-. Данный термин включает конденсированные кольцевые системы, в которых одно или более конденсированных колец являются полностью или частично ненасыщенными. Классификация моно- или дирадикалов означает, что гетероарильная группа замыкает цепь (монорадикальная) или находится в цепи (дирадикальная). Представленное выше определение не исключает дополнительные заместители в гетероарильной группе. Например, гетероарильная группа в "А-гетероарил-В" представляет собой дирадикал, а гетероарильная группа в "А-В-гетероарил" представляет собой монорадикал, несмотря на то, что в каждой гетероарильной группе могут присутствовать дополнительные заместители. Гетероарил не включает или не пересекается с арилом, определение которого приведено выше. Неограничивающие примеры гетероарильных групп включают, но не ограничиваются ими, азепинил, акридинил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензиндолил, бензодиоксолил, бензофуранил, безоксазолил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензо[b][1,4]диоксепинил, 1,4-бензодиоксанил, бензонафтофуранил, бензоксазолил, бензодиоксолил, бензодиоксинил, бензопиранил, бензопиранонил, бензофуранил, бензофуранонил, бензотиенил (бензотиофенил), бензотриазолил, бензо[4.6]имидазо[1,2-а]пиридинил, карбазолил, циннолинил, дибензофуранил, дибензотиофенил, фуранил, фуранонил, изотиазолил, имидазолил, индазолил, индолил, индазолил, изоиндолил, индолинил, изоиндолинил, изохинолил, индолизинил, изоксазолил, нафтиридинил, оксадиазолил, 2-оксоазепинил, оксазолил, оксиранил, 1-оксидопиридинил, 1-оксидопиримидинил, 1-оксидопиразинил, 1-оксидопиридазинил, 1-фенил-1Н-пирро-

лил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пирролил, пиразолил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, хиназолинил, хиноксалинил, хинолинил, хинуклидинил, изохинолинил, тетрагидрохинолинил, тиазолил, тиадиазолил, триазолил, тетразолил, триазинил и тиофенил.

Термин "гетероарилокси" относится к группе -O-гетероарил.

Термин "гетероциклил", "гетероцикл" или "гетероциклический" относится к монорадикалу или дирадикалу насыщенной или ненасыщенной группы, содержащей одно кольцо или несколько конденсированных колец, содержащих в кольце один или более гетероатомов, выбранных из азота, серы, фосфора и/или кислорода. Гетероатомы в "гетероциклиле" могут быть окислены, например, -N(O)-, -S(O)-, $-S(O)_2-$. Гетероциклил может представлять собой одно кольцо или несколько колец, причем несколько колец могут быть конденсированными, мостиковыми или спироциклическими. Любое неароматическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, считается гетероциклилом, независимо от присоединения (т.е. может быть связан через атом углерода или гетероатом). Иллюстративные гетероциклические группы включают, но не ограничиваются ими, азетидинил, диоксоланил, тиенил[1,3]дитианил, декагидроизохинолил, имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, 2-оксопирперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, хинуклидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, тиетанил, тритианил, тетрагидропиранил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1-оксотиоморфолинил и 1,1-диоксотиоморфолинил.

Термин "циано" относится к группе -CN.

Термин "оксо" относится к группе =O.

Термин "карбокси" относится к группе -C(O)-OH.

"Изомеры" являются различными соединениями, имеющими одинаковую молекулярную формулу. Изомеры включают стереоизомеры, энантиомеры и диастереомеры.

"Стереоизомеры" представляют собой изомеры, которые отличаются только расположением атомов в пространстве.

"Энантиомеры" представляют собой пару стереоизомеров, которые не являются зеркальными отражениями друг друга. Смесь пары изомеров 1:1 является "рацемической" смесью. Символ "(±)" использован для обозначения рацемической смеси, где это уместно.

"Диастереоизомеры" являются стереоизомерами, которые имеют, по меньшей мере, два асимметричных атома, но не являются зеркальными отражениями друг друга.

В данном контексте "лечить" или "лечение" представляет собой подход к достижению преимущественных или требуемых результатов. В контексте настоящего изобретения преимущественные или требуемые результаты включают, но не ограничиваются ими, облегчение симптома и/или уменьшение тяжести симптома, связанного с заболеванием или патологическим состоянием. В одном варианте реализации "лечить" или "лечение" включает одно или более из следующих: a) подавление заболевания или патологического состояния (например, уменьшение одного или более симптомов, возникающих в результате заболевания или патологического состояния, и/или уменьшение степени заболевания или патологического состояния); b) замедление или остановка развития одного или более симптомов, связанных с заболеванием или патологическим состоянием (например, стабилизация болезни или патологического состояния, задержка усугубления или прогрессирования заболевания или состояния); и c) облегчение заболевания или патологического состояния, например, инициация регрессии клинических симптомов, облегчение болезненного состояния, отсрочка прогрессирования заболевания, улучшение качества жизни и/или увеличение продолжительности жизни.

В данном контексте "предупреждать" или "предупреждение" относится к режиму, который защищает от возникновения заболевания или расстройства, так что клинические симптомы заболевания или расстройства не проявляются. Так, "предупреждение" относится к введению субъекту терапевтического средства до появления обнаруживаемых признаков заболевания у субъекта. Субъектом может быть индивидуум с риском развития заболевания или расстройства, такой как индивидуум, имеющий один или более факторов риска, которые, как известно, связаны с развитием или началом заболевания или расстройства.

В данном контексте термин "терапевтически эффективное количество" или "эффективное количество" относится к количеству, которое является эффективным для достижения требуемого биологического или медицинского ответа, включая такое количество соединения, которое при введении субъекту для лечения заболевания является достаточным для обеспечения такого лечения заболевания. Эффективное количество варьируется в зависимости от конкретного соединения и характеристик субъекта, подлежащего лечению, таких как возраст, масса и т.д. Эффективное количество может включать диапазон значений. Как понятно в данной области техники, эффективное количество может быть представлено в одной или более дозах, т.е. для достижения требуемого результата лечения может потребоваться одна доза или несколько доз. Эффективное количество можно рассматривать в контексте введения одного или более терапевтических агентов, и можно считать, что один агент введен в эффективном количестве, если в сочетании с одним или более другими агентами может быть достигнут или достигнут требуемый или пре-

имущественный результат. Подходящие дозы любых совместно введенных соединений могут быть необязательно снижены вследствие комбинированного действия (например, аддитивного или синергетического эффекта) соединений.

В данном контексте "совместное введение" включает введение разовых доз соединений, описанных в настоящем документе, до или после введения разовых доз одного или более дополнительных терапевтических агентов, например, введение соединения, описанного в настоящем документе, в течение нескольких секунд, минут или ч после введения одного или более дополнительных терапевтических агентов. Например, в некоторых вариантах реализации сначала вводят разовую дозу соединения, описанного в настоящем документе, затем в течение нескольких секунд или минут вводят разовую дозу одного или более дополнительных терапевтических агентов. Альтернативно, в других вариантах реализации сначала вводят разовую дозу одного или более дополнительных терапевтических агентов, затем в течение нескольких секунд или минут вводят разовую дозу соединения, описанного в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации сначала вводят разовую дозу соединения, описанного в настоящем документе, затем, по истечении нескольких ч (например, 1-12 ч) вводят разовую дозу одного или более дополнительных терапевтических агентов. В других вариантах реализации сначала вводят разовую дозу одного или более дополнительных терапевтических агентов, затем, по истечении нескольких ч (например, 1-12 ч) вводят разовую дозу соединения согласно настоящему изобретению.

В настоящем изобретении предложены также фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, таутомерные формы, полиморфы и пролекарства соединений, описанных в данном документе. "Фармацевтически приемлемые" или "физиологически приемлемые" относятся к соединениям, солям, композициям, лекарственным формам и другим материалам, которые подходят для фармацевтического применения в ветеринарии или медицине.

Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть получены и/или составлены в композицию в форме фармацевтически приемлемых солей. Фармацевтически приемлемые соли представляют собой нетоксичные соли соединения в форме свободного основания, которые обладают требуемой фармакологической активностью указанного свободного основания. Такие соли могут быть получены из неорганических или органических кислот или оснований. Например, соединение, которое содержит основной атом азота, может быть получено в форме фармацевтически приемлемой соли посредством приведения в контакт указанного соединения с неорганической или органической кислотой. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей включают сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, фосфаты, моногидрофосфаты, дигидрофосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, йодиды, ацетаты, пропионаты, деканоаты, каприлаты, акрилаты, формиаты, изобутираты, капроаты, гептаноаты, пропиолаты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субераты, себацинаты, фумараты, малеаты, бутин-1,4-диоаты, гексин-1,6-диоаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, гидроксибензоаты, метоксибензоаты, фталаты, сульфонаты, металсульфонаты, пропилсульфонаты, безилаты, ксилолсульфонаты, нафталин-1-сульфонаты, нафталин-2-сульфонаты, фенилацетаты, фенилпропионаты, фенилбутираты, цитраты, лактаты, γ-гидроксибутираты, гликоляты, тартраты и манделаты. Перечень других фармацевтически приемлемых солей представлен в публикации Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21$^{e}$ издание, Lippincott Wiliams and Wilkins, Филадельфия, штат Пенсильвания, 2006.

Неограничивающие примеры "фармацевтически приемлемых солей" соединений, описанных в настоящем документе, также включают соли, полученные из соответствующего основания, например, щелочного металла (например, натрия, калия), щелочноземельного металла (например, магния), аммония и $NX_4^+$ (где X представляет собой $C_1$-$C_4$-алкил). Также включены соли присоединения оснований, такие как соли натрия или калия.

"Стереоизомер" относится к соединению, состоящему из таких же атомов, связанных такими же связями, но имеющему другую трехмерную структуру, которая не является взаимозаменяемой. В настоящем изобретении предусмотрены различные стереоизомеры и их смеси и включены "энантиомеры", которые относятся к двум стереоизомерам, молекулы которых не являются совпадающими зеркальными отражениями друг друга.

"Таутомер" относится к смещению протона от одного атома молекулы к другому атому той же молекулы. Настоящее изобретение включает таутомеры любых указанных соединений.

"Сольват" образуется в результате взаимодействия растворителя и соединения. Также предложены сольваты солей соединений, описанных в настоящем документе. Также предложены гидраты соединений, описанных в настоящем документе.

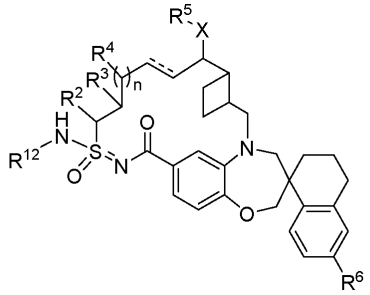
Термин "пролекарство" в данном контексте представляет собой биологически неактивное производное лекарственного соединения, которое при введении в организм человека каким-либо химическим или ферментативным путем превращается в биологически активное исходное лекарственное соединение.

## Перечень сокращений и обозначений

| Сокращение | Значение |
|---|---|
| ACN | ацетонитрил |
| Me-ТГФ | 2-метилтетрагидрофуран |
| Boc | *трет*-бутилоксикарбонил |
| BSA | альбумин бычьей сыворотки |
| расч. | расчетный |
| ДХМ | дихлорметан |
| DIPEA | N,N-диизопропилэтиламин |
| DMAP | 4-диметиламинопиридин |
| ДМФА | диметилформамид |
| ДМСО | диметилсульфоксид |
| Et | этил |
| EDCI | 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид |
| ЭДТК | этилендиаминтетрауксусная кислота |
| ИЭР | электрораспылительная ионизация |
| EtOAc | этилацетат |
| EtOH | этанол |
| ч. или час(ы) | час(-ы) |
| i-Pr | изопропил |
| KHMDS | бис(триметилсилил)амид калия |
| ЖХМС или ЖХ/МС | жидкостная хроматомасс-спектрометрия |
| MeOH | метанол |
| мин. | минута(-ы) |
| МС | масс-спектрометрия |
| m/z | отношение массы к заряду |
| ЯМР | спектроскопия ядерного магнитного резонанса |
| n-BuLi | н-бутиллитий |
| комн. т-ра или к.т. | комнатная температура |
| STAB | триацетоксиборгидрид натрия |
| СЖХ | сверхкритическая жидкостная хроматография |
| TBAF | фторид тетра-*н*-бутиламмония |
| TBDMS | *трет*-бутилдиметилсилил |
| TBDMSCl | *трет*-бутилдиметилсилилхлорид |
| TBSOTf | *трет*-бутилдиметилсилилтрифлат |
| ТЭА | триметиламин |
| ТФК | трифторуксусная кислота |
| ТГФ | тетрагидрофуран |
| ТСХ | тонкослойная хроматография |

Соединения.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (I)



(I);

где --- представляет собой одинарную или двойную связь;

X представляет собой O или $NR^7$;

$R^{12}$ представляет собой водород или $-C(O)R^1$;

$R^1$ представляет собой $C_{1-6}$алкил, $C_{1-6}$галогеналкил, $C_{2-6}$алкенил, $C_{2-6}$алкинил, $C_{3-10}$циклоалкил, $C_{6-10}$арил, 3-12-членный гетероциклил, 5-10-членный гетероарил, $-OR^7$ или $-NR^8R^9$, где

указанный $C_{1-6}$алкил, $C_{1-6}$гетероалкил, $C_{2-6}$алкинил, $C_{3-10}$циклоалкил, $C_{6-10}$арил, 3-12-членный гетероциклил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-5 группами $R^{10}$;

$R^2$ представляет собой водород, $C_{1-6}$алкил, $C_{1-6}$гетероалкил, $C_{3-10}$циклоалкил или 3-12-членный гетероциклил, где

указанный $C_{1-6}$алкил, $C_{1-6}$гетероалкил, $C_{3-10}$циклоалкил и 3-12-членный гетероциклил необязательно замещен 1-5 группами $R^{10}$;

$R^3$ и $R^4$ независимо представляют собой водород, $C_{1-6}$алкил, $-OR^7$, $C_{1-6}$гетероалкил, $-NR^8R^9$, $NR^8C(O)R^9$, $-NR^8C(O)OR^9$, $C_{6-10}$арил, $C_{3-10}$циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 3-12-членный гетероциклил, $-C(O)R^7$, $-C(O)OR^7$, $-C(O)NR^8R^9$, $-OC(O)NR^8R^9$, -CN или $-SO_2R^7$, где

указанный $C_{1-6}$алкил, $C_{1-6}$гетероалкил, $C_{6-10}$арил, $C_{3-10}$циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероциклил необязательно замещен 1-5 группами $R^{10}$;

$R^5$ представляет собой водород, $C_{1-6}$алкил, $-(CH_2CH_2O))pR^7$, $C_{1-6}$гетероалкил, $C_{6-10}$арил, $C_{3-10}$циклоалкил, 5-10-членный гетероарил или 3-12-членный гетероциклил, где

указанный $C_{1-6}$алкил, $C_{1-6}$гетероалкил, $C_{6-10}$арил, $C_{3-10}$циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероциклил необязательно замещен 1-5 группами $R^{10}$;

$R^6$ представляет собой водород или галоген;

каждый $R^7$ независимо представляет собой водород, $C_{1-6}$алкил, $C_{3-10}$циклоалкил, $C_{1-6}$гетероалкил, 3-12-членный гетероциклил, $C_{6-10}$арил или 5-10-членный гетероарил, где

указанный $C_{1-6}$алкил, $C_{3-10}$циклоалкил, $C_{1-6}$гетероалкил, 3-12-членный гетероциклил, $C_{6-10}$арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-5 группами $R^{10}$;

каждый $R^8$ и $R^9$ независимо представляет собой водород, $C_{1-6}$алкил, $C_{3-10}$циклоалкил, $C_{1-6}$гетероалкил, 3-12-членный гетероциклил, $C_{6-10}$арил или 5-10-членный гетероарил, или $R^8$ и $R^9$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-12-членный гетероцикл, где

указанный $C_{1-6}$алкил, $C_{3-10}$циклоалкил, $C_{1-6}$гетероалкил, 3-12-членный гетероциклил, $C_{6-10}$арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-5 группами $R^{10}$;

каждый $R^{10}$ независимо представляет собой $C_{1-6}$алкил, $C_{3-10}$циклоалкил, $C_{1-6}$гетероалкил, 3-12-членный гетероциклил, $C_{6-10}$арил, 5-10-членный гетероарил, галоген, оксо, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-S(O)_qR^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$ , $-N_3$, -CN или $-NO_2$, или две группы $R^{10}$ образуют конденсированный, спироциклический или мостиковый $C_{3-10}$циклоалкил или 3-12-членный гетероциклил, где

каждый $C_{1-6}$алкил, $C_{1-6}$гетероалкил, $C_{2-6}$алкинил, $C_{3-10}$циклоалкил, $C_{6-10}$арил, 3-12-членный гетероцикл и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-5 группами $R^{20}$;

каждый $R^a$ и $R^b$ независимо представляет собой водород, $C_{1-6}$алкил, $C_{2-6}$лкенил, $C_{3-10}$циклоалкил, $C_{1-6}$гетероалкил, 3-12-членный гетероциклил, $C_{6-10}$арил, 5-10-членный гетероарил, или $R^a$ и $R^b$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-12-членный гетероциклил, где

указанный $C_{1-6}$алкил, $C_{2-6}$лкенил, $C_{3-10}$циклоалкил, $C_{1-6}$гетероалкил, 3-12-членный гетероциклил, $C_{6-10}$арил, 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-5 группами $R^{20}$;

каждый $R^{20}$ независимо представляет собой $C_{1-6}$алкил, $C_{3-10}$циклоалкил, $C_{1-6}$гетероалкил, 3-12-членный гетероциклил, $C_{6-10}$арил, 5-10-членный гетероарил, гидроксил, $C_{1-6}$алкокси, амино, -CN, -C(O)H, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-6}$алкил), $-C(O)N(C_{1-6}$алкил$)_2$, -COOH, $-C(O)C_{1-6}$алкил, $-C(O)OC_{1-6}$алкил или галоген;

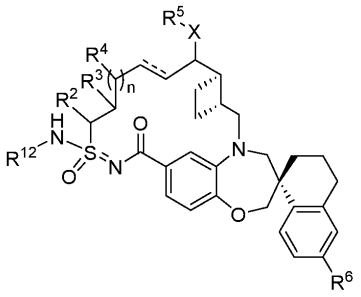
n равен 0, 1 или 2;

p равен 0, 1 или 2; и

q равен 0, 1 или 2; или его таутомер,

или фармацевтически приемлемая соль.

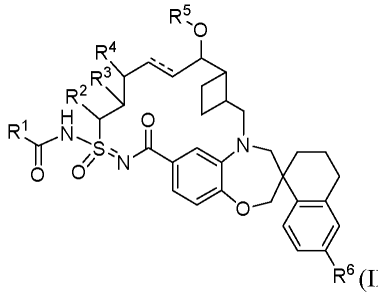
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (I) в соответствии с формулой (Ia)



(Ia);

или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (II)



(II);

где --- представляет собой одинарную или двойную связь;

$R^1$ представляет собой $C_{1-6}$алкил, $C_{1-6}$галогеналкил, $C_{2-6}$алкинил, $C_{3-10}$циклоалкил, $C_{6-10}$арил, 5-10-членный гетероарил, $C_{1-6}$гидроксиалкил, -$OC_{1-6}$алкил, -$NHC_{1-6}$алкил, -$NHC_{1-6}$галогеналкил, 4-6-членный гетероциклил, $C_{3-6}$циклоалкил, -$NHC_{3-10}$циклоалкил или -$N(C_{1-6}алкил)_2$, где

указанный $C_{1-6}$алкил необязательно замещен группой $C_{1-6}$алкокси, -$N(C_{1-6}алкил)_2$, 5-10-членным гетероарилом, $C_{3-6}$циклоалкилом, -$SO_2C_{1-6}$алкилом, фенилом, 5-членным гетероарилокси, фенокси или -O-(4-10-членным гетероциклилом),

указанный 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, выбранными из галогена, $C_{1-6}$алкила и $C_{1-6}$галогеналкила,

указанный 5-членный гетероарилокси необязательно замещен 1-3 $C_{1-6}$алкилами, и

указанный фенил необязательно замещен 1-3 галогенами или $C_{1-6}$галогеналкилами;

указанный -$NHC_{3-6}$циклоалкил необязательно замещен $C_{1-3}$галогеналкилом;

указанный -$NHC_{1-6}$алкил необязательно замещен фенилом, 5-6-членным гетероарилом или $C_{3-6}$циклоалкилом, причем

указанный фенил необязательно замещен 1-5 галогенами,

указанный 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 галогенами или $C_{1-6}$алкилами, и

указанный $C_{1-6}$гидроксиалкил необязательно замещен фенилом;

указанный $C_{3-6}$циклоалкил необязательно замещен 5-членным гетероарилом, причем

указанный 5-членный гетероарил необязательно замещен $C_{1-6}$алкилом;

указанный -$OC_{1-6}$алкил необязательно замещен 5-членным гетероарилом, причем

указанный 5-членный гетероарил необязательно замещен $C_{1-6}$алкилом;

указанный 5-10-членный гетероарил необязательно замещен $C_{1-6}$алкилом; $R^2$ представляет собой водород или $C_{1-6}$алкил;

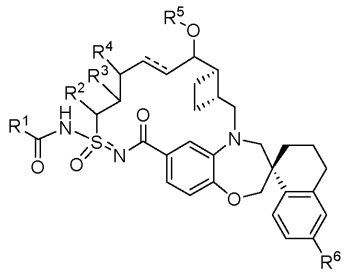
$R^3$ представляет собой водород или $C_{1-6}$алкил;

$R^4$ представляет собой водород; и

$R^5$ представляет собой водород или $C_{1-6}$алкил, причем

указанный $C_{1-6}$алкил необязательно замещен 5-6-членным гетероциклилом; или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (II) в соответствии с формулой (IIa)



(IIa);

или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (Ia), формулы (II) или формулы (IIa), где

$R^2$ представляет собой водород или $C_{1-3}$алкил;

$R^3$ представляет собой водород или $C_{1-3}$алкил;

$R^4$ представляет собой водород; и

$R^5$ представляет собой $C_{1-3}$алкил, причем

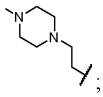
указанный $C_{1-3}$алкил необязательно замещен 5-6-членным гетероциклилом; или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (Ia), формулы (II) или формулы (IIa), где

$R^2$ представляет собой водород, метил или этил;

$R^3$ представляет собой водород или метил;

$R^4$ представляет собой водород; и

$R^5$ представляет собой водород, метил, или  ;

или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (Ia), формулы (II) или формулы (IIa), где

$R^2$ представляет собой водород; и $R^3$ представляет собой $C_{1-3}$алкил; или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (Ia), формулы (II) или формулы (IIa), где

$R^2$ представляет собой $C_{1-3}$алкил; и

$R^3$ представляет собой водород; или его таутомер,

или фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (Ia), формулы (II) или формулы (IIa), где

$R^2$ представляет собой водород; и

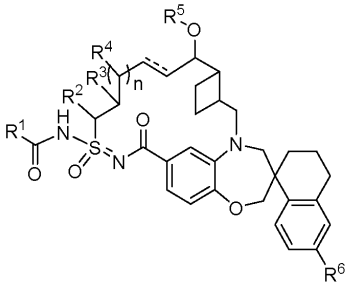
$R^3$ представляет собой водород; или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (Ia), формулы (II) или формулы (IIa), где

$R^2$ представляет собой $C_{1-3}$алкил; и

$R^3$ представляет собой $C_{1-3}$алкил; или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль



(III);

где --- представляет собой одинарную или двойную связь;

$R^1$ представляет собой $C_{1-6}$алкил, $C_{1-6}$галогеналкил, $C_{2-6}$алкенил, $C_{2-6}$алкинил, $C_{3-10}$циклоалкил, $C_{6-10}$арил, 3-12-членный гетероциклил, 5-10-членный гетероарил, $-OR^7$ или $-NR^8R^9$;

причем указанный $C_{1-6}$алкил, $C_{1-6}$галогеналкил, $C_{2-6}$алкенил, $C_{2-6}$алкинил, $C_{3-10}$циклоалкил, $C_{6-10}$арил, 3-12-членный гетероциклил и 5-10-членный гетероарил для $R^1$ независимо необязательно замещен 1-5

группами $R^{10}$;

каждый $R^2$, $R^3$, $R^4$ и $R^5$ независимо представляет собой водород или $C_{1-6}$алкил;

$R^6$ представляет собой водород или галоген;

каждый $R^7$ независимо представляет собой водород или $C_{1-6}$алкилом, причем указанный $C_{1-6}$алкил необязательно замещен 1-5 группами $R^{10}$;

каждый $R^8$ и $R^9$ независимо представляет собой водород, $C_{1-6}$алкил, $C_{3-10}$циклоалкил, $C_{1-6}$гетероалкил, 3-12-членный гетероциклил, $C_{6-10}$арил или 5-10-членный гетероарил, или $R^8$ и $R^9$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-12-членный гетероцикл, где

указанный $C_{1-6}$алкил, $C_{3-10}$циклоалкил, $C_{1-6}$гетероалкил, 3-12-членный гетероциклил, $C_{6-10}$арил и 5-10-членный гетероарил для $R^8$ и $R^9$ независимо необязательно замещен 1-5 группами $R^{10}$;

каждый $R^{10}$ независимо представляет собой $C_{1-6}$алкил, $C_{3-10}$циклоалкил, $C_{1-6}$гетероалкил, 3-12-членный гетероциклил, $C_{6-10}$арил, 5-10-членный гетероарил, галоген, оксо, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-S(O)_qR^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-N_3$, -CN или $-NO_2$, или две группы $R^{10}$ образуют конденсированный, спироциклический или мостиковый $C_{3-10}$циклоалкил или 3-12-членный гетероциклил, где

каждый $C_{1-6}$алкил, $C_{1-6}$гетероалкил, $C_{2-6}$алкинил, $C_{3-10}$циклоалкил, $C_{6-10}$арил, 3-12-членный гетероцикл и 5-10-членный гетероарил для $R^{10}$ независимо необязательно замещен 1-5 группами $R^{20}$;

каждый $R^a$ и $R^b$ независимо представляет собой водород, $C_{1-6}$алкил, $C_{2-6}$лкенил, $C_{3-10}$циклоалкил, $C_{1-6}$гетероалкил, 3-12-членный гетероциклил, $C_{6-10}$арил или 5-10-членный гетероарил, или $R^a$ и $R^b$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-12-членный гетероциклил, где

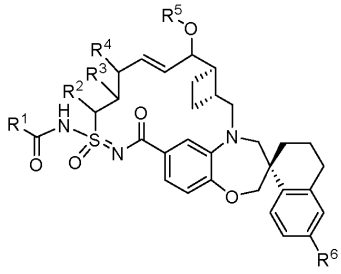
каждый указанный $C_{1-6}$алкил, $C_{2-6}$лкенил, $C_{3-10}$циклоалкил, $C_{1-6}$гетероалкил, 3-12-членный гетероциклил, $C_{6-10}$арил, 5-10-членный гетероарил для $R^a$ и $R^b$ независимо необязательно замещен 1-5 группами $R^{20}$;

каждый $R^{20}$ независимо представляет собой $C_{1-6}$алкил, $C_{3-10}$циклоалкил, $C_{1-6}$гетероалкил, 3-12-членный гетероциклил, $C_{6-10}$арил, 5-10-членный гетероарил, гидроксил, $C_{1-6}$алкокси, амино, -CN, -C(O)H, $-C(O)NH_2$, -C(O)NH($C_{1-6}$алкил), -C(O)N($C_{1-6}$алкил)$_2$, -COOH, -C(O)$C_{1-6}$алкил, -C(O)O$C_{1-6}$алкил или галоген;

n равен 0, 1 или 2; и

q равен 0, 1 или 2.

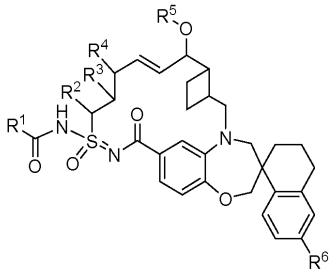
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (III) в соответствии с формулой (IIIa)



(IIIa);

или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль, в соответствии с формулой (IIIb)



(IIIb);

где $R^1$ представляет собой $C_{1-6}$алкил, $C_{3-10}$циклолалкил, $C_{6-10}$арил, 5-10-членный гетероарил, -NH$C_{1-6}$алкил, -NH$C_{1-6}$галогеналкил, 4-6-членный гетероциклил, $C_{3-6}$циклоалкил, -NH$C_{3-10}$циклоалкил или -NH(4-6-членный гетероциклил);

каждый $C_{1-6}$алкил и -NH$C_{1-6}$алкил для $R^1$ независимо необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из гидроксила, $C_{1-6}$алкокси, 5-10-членного гетероарила, $C_{3-6}$циклоалкила, фенила или -O-(4-10-членного гетероциклила);

причем каждый 5-10-членный гетероарил, $C_{3-6}$циклоалкил, фенил и -O-(4-10-членный гетероциклил) независимо необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, $C_{1-6}$алкила и $C_{1-6}$галогеналкила;

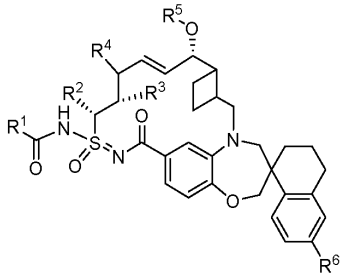
каждый $C_{6-10}$арил и 5-10-членный гетероарил для $R^1$ необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, -CN, $C_{1-6}$алкила, $C_{1-6}$галогеналкила, $C_{1-6}$гетероалкила, 4-6-членного гетероциклила и $C_{3-6}$циклоалкила; и

каждый 4-6-членный гетероциклил, $C_{3-6}$циклоалкил, -NH$C_{3-10}$циклоалкил и -NH(4-6-членный гетероциклил) для $R^1$ необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, оксо, гидроксила, -CN, $C_{1-6}$алкила, $C_{1-6}$галогеналкила, $C_{1-6}$гетероалкила, -C(O)$OR^a$, $C_{6-10}$арила, 5-10-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклила и $C_{3-6}$циклоалкила;

причем каждый $C_{6-10}$арил, 5-10-членный гетероарил, 4-6-членный гетероциклил и $C_{3-6}$циклоалкил независимо необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, $C_{1-4}$алкила и $C_{1-4}$галогеналкила;

каждый $R^2$, $R^3$, $R^4$ и $R^5$ независимо представляет собой водород или $C_{1-6}$алкил; и $R^6$ представляет собой водород или галоген.

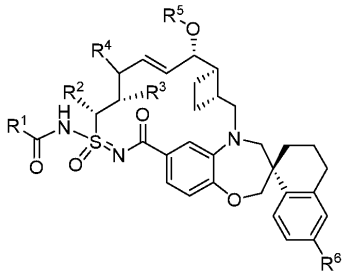
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (IIIc) или его фармацевтически приемлемая соль



(IIIc);

каждый $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ и $R^6$ является таким, как определено выше или в любом месте данного описания.

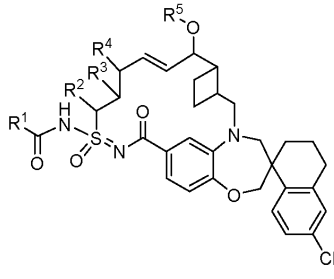
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (IIId) или его фармацевтически приемлемая соль



(IIId);

каждый $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ и $R^6$ является таким, как определено выше или в любом месте данного описания.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль



(IV);

где $R^1$ представляет собой $C_{3-10}$циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, $C_{6-10}$арил или 5-10-членный гетероарил;

где $R^1$ независимо необязательно замещен 1-4 группами $R^{10}$;

где каждый $R^{10}$ независимо выбран из галогена, гидроксила, -CN, $C_{1-6}$алкила, $C_{1-6}$гетероалкила, $C_{3-10}$циклоалкила и 3-12-членного гетероциклила;

где $C_{1-6}$алкил, $C_{1-6}$гетероалкил, $C_{3-10}$циклоалкил и 3-12-членный гетероциклил для $R^{10}$ независимо необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, $C_{1-4}$алкила, $C_{1-4}$галогеналкила и $C_{1-4}$гетероалкила;

$R^2$ представляет собой водород, $C_{1-6}$алкил или $C_{1-6}$гетероалкил;

причем $C_{1-6}$алкил и $C_{1-6}$гетероалкил для $R^2$ необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, оксо и гидроксила;

$R^3$ и $R^4$ независимо представляют собой водород, $C_{1-6}$алкил, $C_{1-6}$гетероалкил, -$OR^7$ или -$SO_2R^7$;

причем $C_{1-6}$алкил и $C_{1-6}$гетероалкил для $R^3$ и $R^4$ независимо необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, оксо, $C_{3-6}$циклоалкила, 4-6-членного гетероциклила, $C_{6-10}$арила и 5-10-членного гетероарила;

и $C_{3-6}$циклоалкил, 4-6-членный гетероциклил, $C_{6-10}$арил и 5-10-членный гетероарил независимо необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, $C_{1-4}$алкила и $C_{1-4}$гетероалкила;

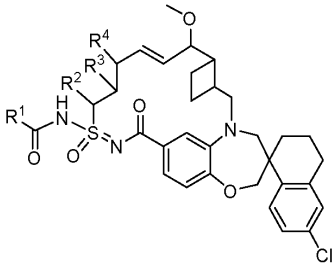
$R^5$ представляет собой водород, $C_{1-6}$алкил или $C_{1-6}$гетероалкил;

причем $C_{1-6}$алкил и $C_{1-6}$гетероалкил для $R^5$ необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, оксо, $C_{3-6}$циклоалкила и 4-6-членного гетероциклила; и

$R^7$ независимо представляет собой водород, $C_{1-6}$алкил, $C_{1-6}$гетероалкил, $C_{3-10}$циклоалкил, 3-10-членный гетероциклил, $C_{6-10}$арил или 5-10-членный гетероарил;

где $C_{1-6}$алкил, $C_{1-6}$гетероалкил, $C_{3-10}$циклоалкил, 3-10-членный гетероциклил, $C_{6-10}$арил и 5-10-членный гетероарил для $R^7$ независимо необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, оксо, $C_{1-4}$алкила, $C_{1-4}$галогеналкила и $C_{1-4}$гетероалкила.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль, в соответствии с формулой (IVa)



(IVa);

где $R^1$ представляет собой 3-12-членный гетероциклил или 5-10-членный гетероарил; где $R^1$ независимо необязательно замещен 1-4 группами $R^{10}$;

где каждый $R^{10}$ независимо выбран из галогена, гидроксила, -CN, $C_{1-6}$алкила, $C_{1-4}$алкоксила, $C_{3-6}$циклоалкила и 3-6-членного гетероциклила;

каждый $R^2$, $R^3$ и $R^4$ независимо представляет собой водород, $C_{1-4}$алкил или $C_{1-4}$алкоксил.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (I), формулы (Ia), формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa) или формулы (IIIb), или его таутомер или фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклильные группы представляют собой частично ненасыщенные кольцевые системы, содержащие одну или более двойных связей. В некоторых вариантах реализации гетероциклильные группы представляют собой конденсированные кольцевые системы с одним ароматическим кольцом и одним неароматическим кольцом, но не полностью ароматические кольцевые системы.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (I), формулы (Ia), формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa) или формулы (IIIb), или его таутомер или фармацевтически приемлемая соль, где $R^2$ представляет собой водород.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (I), формулы (Ia), формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa) или формулы (IIIb), или его таутомер или фармацевтически приемлемая соль, где $R^2$ представляет собой $C_{1-3}$алкил.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (I), формулы (Ia), формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa) или формулы (IIIb), или его таутомер или фармацевтически приемлемая соль, где $R^2$ представляет собой метил.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (I), формулы (Ia), формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa) или формулы (IIIb), или его таутомер или фармацевтически приемлемая соль, где $R^3$ представляет собой $C_{1-3}$алкил.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (I), формулы (Ia), формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa) или формулы (IIIb), или его таутомер или фармацевтически приемлемая соль, где $R^3$ представляет собой метил.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (I), формулы (Ia), формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa) или формулы (IIIb), или его таутомер или фармацевтически приемлемая соль, где $R^4$ представляет собой водород.

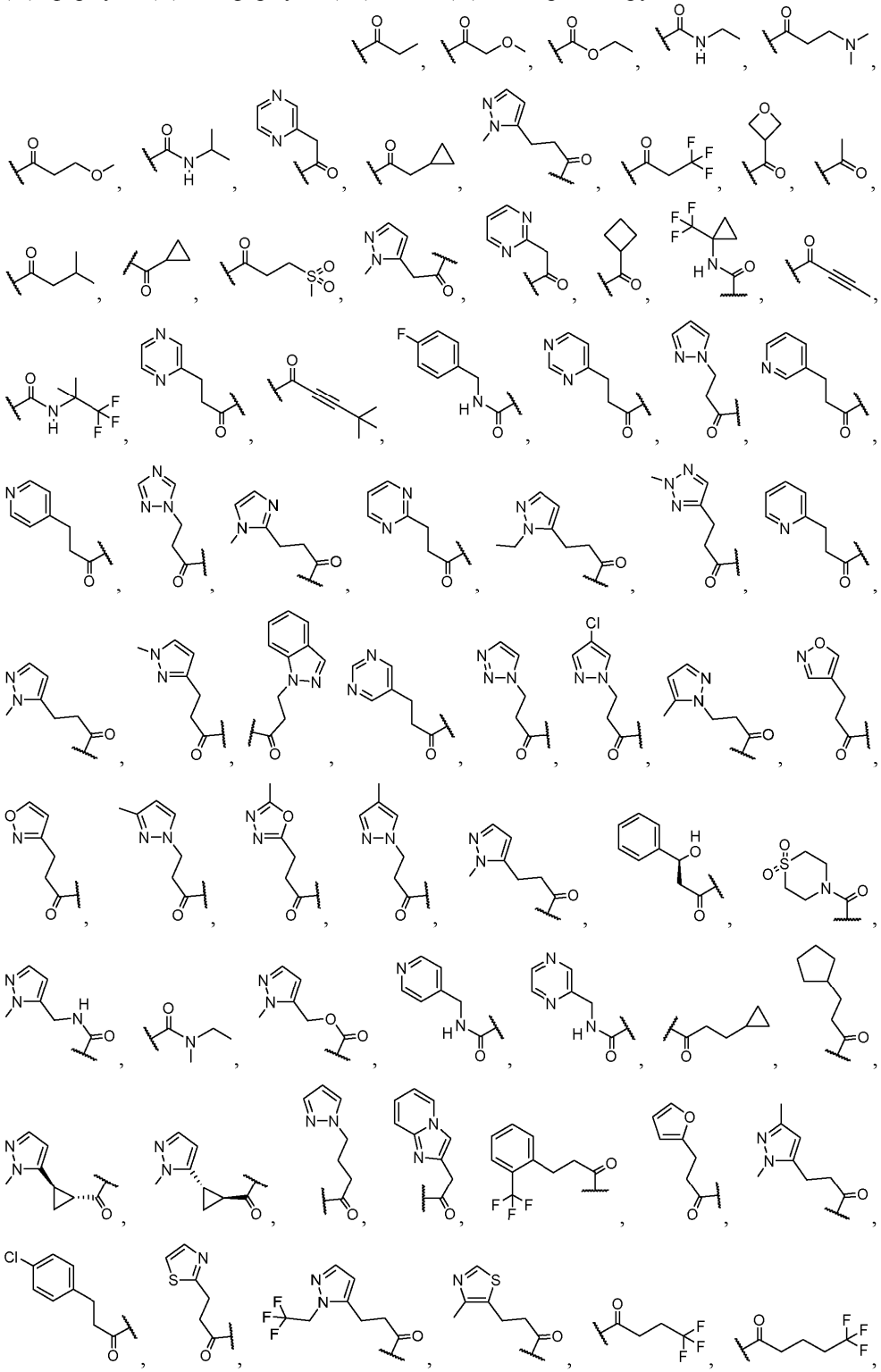
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (I), формулы (Ia), формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa) или формулы (IIIb), или его таутомер или фармацевтически приемлемая соль, где $R^5$ представляет собой $C_{1-3}$алкил.

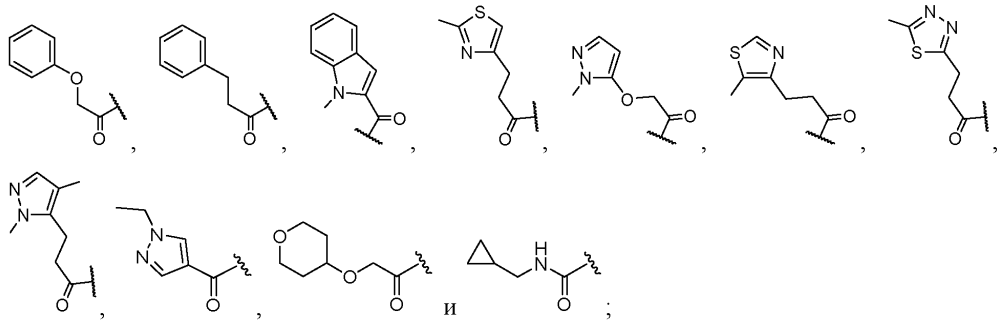
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (I), формулы (Ia), формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa) или формулы (IIIb), или его таутомер или фармацевтически приемлемая соль, где $R^5$ представляет собой метил.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (I),

формулы (Ia), формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa) или формулы (IIIb), или его таутомер или фармацевтически приемлемая соль, где $R^6$ представляет собой Cl.

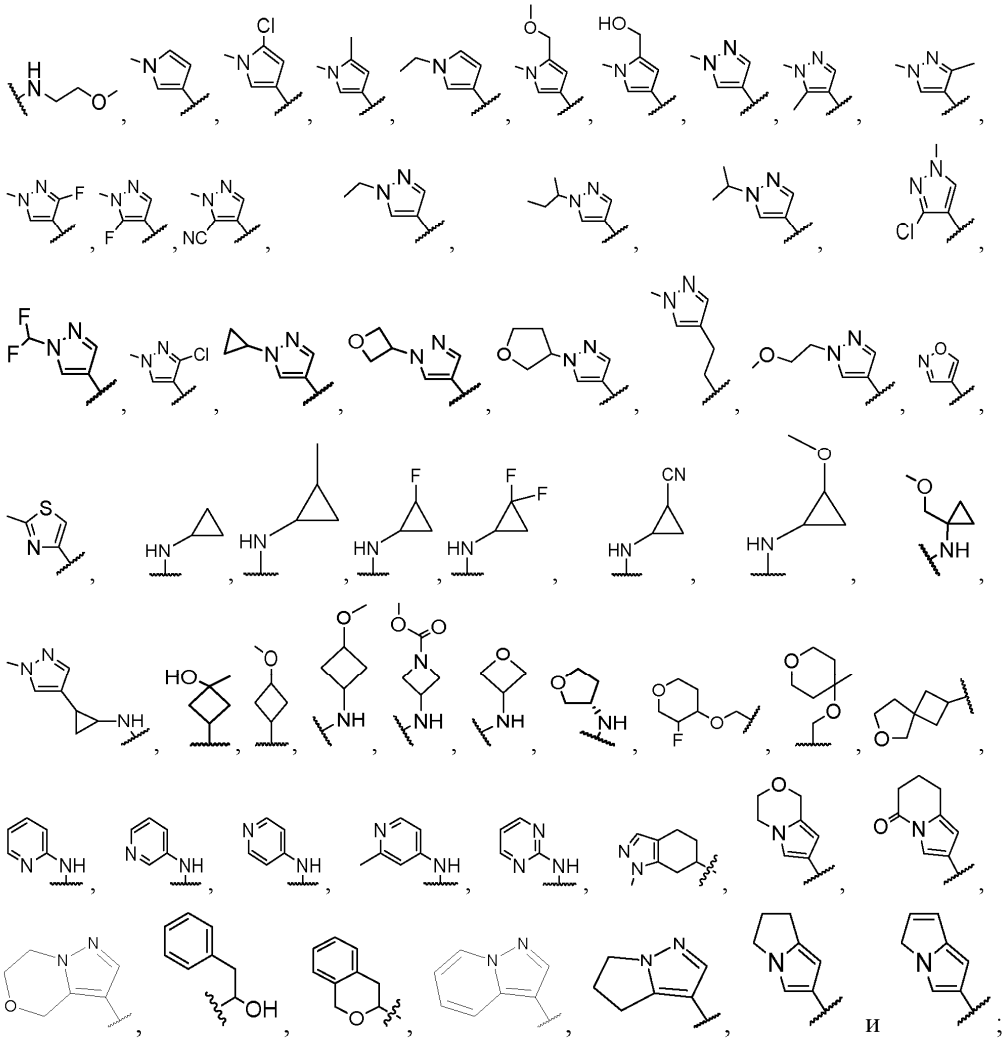
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (I), формулы (Ia), формулы (II) или формулы (IIa), где $-C(O)R^1$ выбран из группы, состоящей из





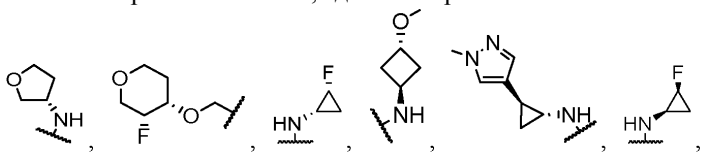
или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль.

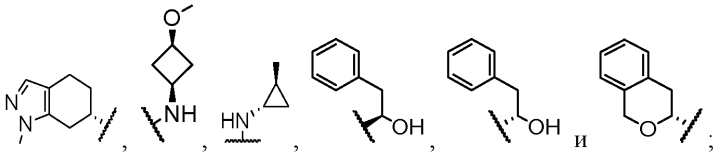
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (I), формулы (Ia), формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa) или формулы (IIIb), или его таутомер или фармацевтически приемлемая соль, где $R^1$ выбран из



или его фармацевтически приемлемая соль.

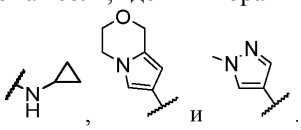
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (I), формулы (Ia), формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa) или формулы (IIIb), или его таутомер или фармацевтически приемлемая соль, где $R^1$ выбран из





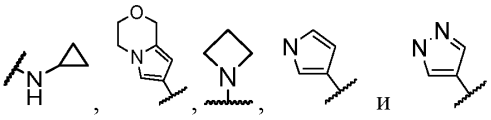
или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (I), формулы (Ia), формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa) или формулы (IIIb), или его таутомер или фармацевтически приемлемая соль, где $R^1$ выбран из



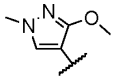
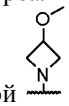
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa), формулы (IIIb), формулы (IIIc), формулы (IIId), формулы (IV) или формулы (IVa), или его фармацевтически приемлемая соль, где $R^1$ представляет собой 3-12-членный гетероциклил или 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-2 группами $R^{10}$.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa), формулы (IIIb), формулы (IIIc), формулы (IIId), формулы (IV) или формулы (IVa), или его фармацевтически приемлемая соль, где $R^1$ выбран из



каждый из которых замещен 1-2 группами $R^{10}$. В некоторых вариантах реализации каждый $R^{10}$ независимо выбран из $-CH_3$, $-CHF_2$ и $-OCH_3$.

В некоторых вариантах реализации $R^1$ представляет собой , необязательно замещенный 1-2 группами $R^{10}$. В некоторых вариантах реализации $R^1$ представляет собой , необязательно замещенный 1-2 группами $R^{10}$. В некоторых вариантах реализации $R^{10}$ независимо выбран из $C_{1-4}$алкила и $C_{1-4}$алкоксила. В некоторых вариантах реализации $R^{10}$ независимо выбран из $-CH_3$ и $-OCH_3$. В некоторых вариантах реализации $R^1$ представляет собой , замещенный группой $-CH_3$ и $-OCH_3$.

В некоторых вариантах реализации $R^1$ представляет собой  . В некоторых вариантах реализации $R^1$ представляет собой  .

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (I), формулы (Ia), формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa), формулы (IIIb), формулы (IIIc), формулы (IIId), формулы (IV) или формулы (IVa), или его фармацевтически приемлемая соль, где $R^2$ представляет собой водород или $C_{1-3}$алкил. В некоторых вариантах реализации $R^2$ выбран из водорода и метила. В некоторых вариантах реализации $R^2$ представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации $R^2$ представляет собой метил.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (I), формулы (Ia), формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa), формулы (IIIb), формулы (IIIc), формулы (IIId), формулы (IV) или формулы (IVa), или его фармацевтически приемлемая соль, где $R^3$ представляет собой водород или $C_{1-3}$алкил. В некоторых вариантах реализации $R^3$ выбран из водорода и метила. В некоторых вариантах реализации $R^3$ представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации $R^3$ представляет собой водород.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (I), формулы (Ia), формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa), формулы (IIIb), формулы (IIIc), формулы (IIId), формулы (IV) или формулы (IVa), или его фармацевтически приемлемая соль, где $R^4$ представляет собой водород, $C_{1-3}$алкил или $C_{1-3}$алкоксил. В некоторых вариантах реализации $R^4$ выбран из водорода, метила и $-OCH_3$. В некоторых вариантах реализации $R^4$ представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации $R^4$ представляет собой $-OCH_3$. В некоторых вариантах реализации $R^4$ представляет собой метил.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (I), формулы (Ia), формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa), формулы (IIIb), формулы (IIIc), формулы (IIId), формулы (IV) или формулы (IVa), или его фармацевтически приемлемая соль, где $R^2$ и $R^4$ представляют собой водород, и $R^3$ представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации $R^2$ и $R^3$ представляют собой метил, и $R^4$ представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации $R^2$ представляет собой водород, $R^3$ представляет собой метил, и $R^4$ представляет собой $-OCH_3$.

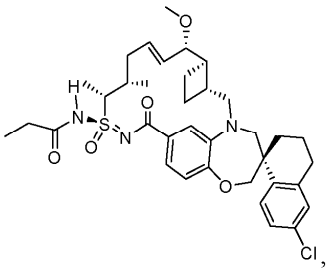
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (I), формулы (Ia), формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa), формулы (IIIb), формулы (IIIc), формулы (IIId) или формулы (IV), или его фармацевтически приемлемая соль, где $R^5$ представляет собой водород или $C_{1-3}$алкил. В некоторых вариантах реализации $R^5$ представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации $R^5$ представляет собой водород.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение, выбранное из примеров 1-464.

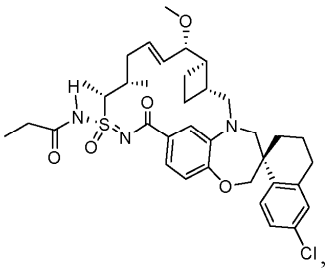
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение, выбранное из примеров 1-154.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение, выбранное из примеров 155-464.

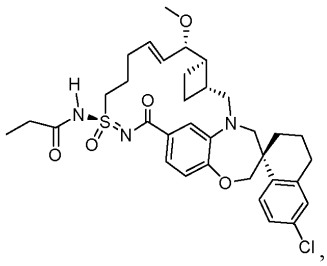
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение, выбранное из группы, состоящей из

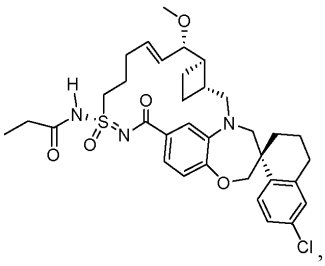


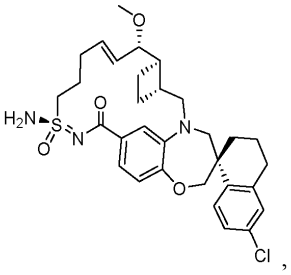
,

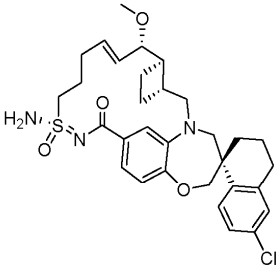


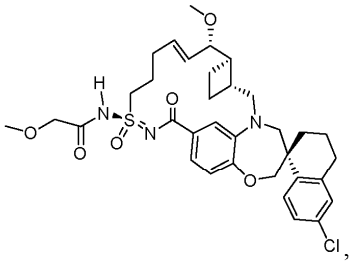
,

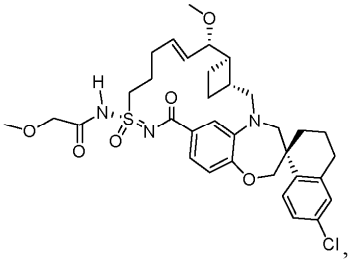


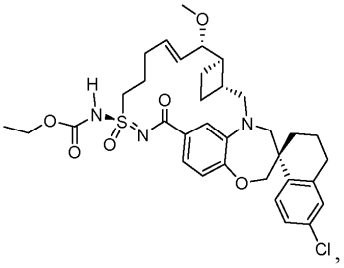


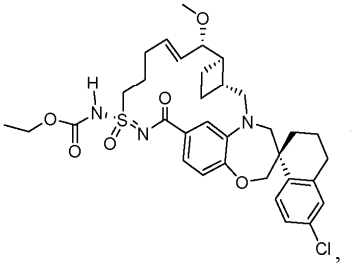


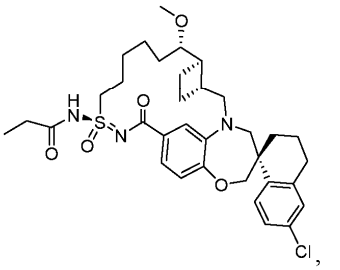


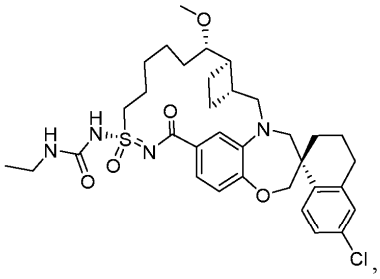


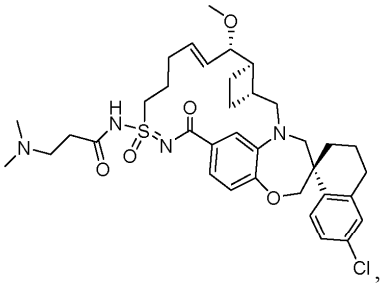


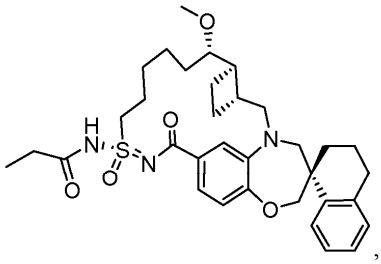


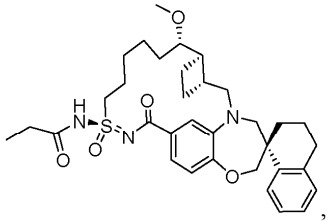


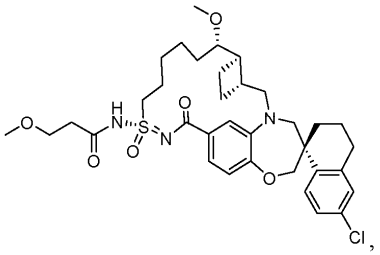


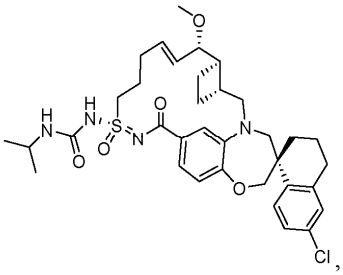


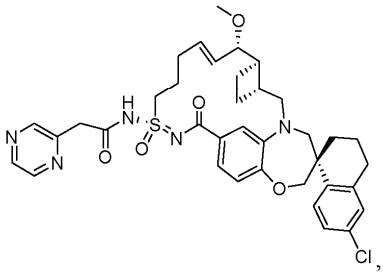


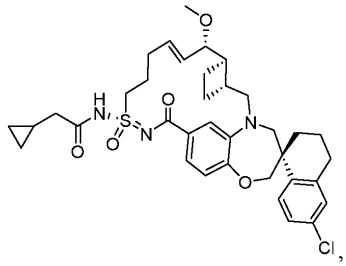


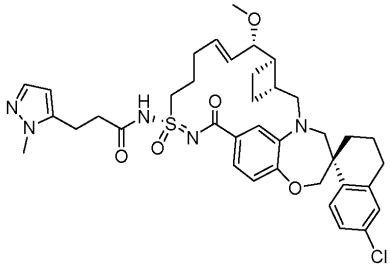


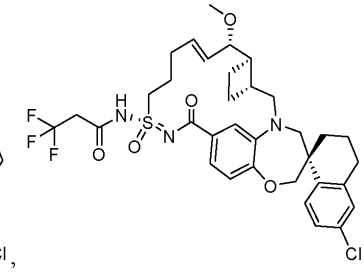


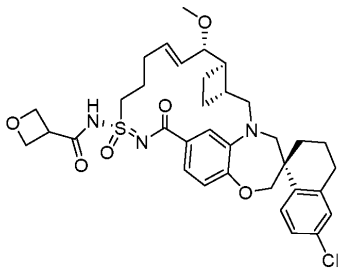


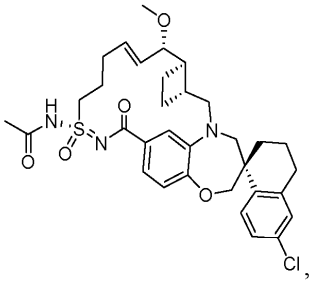


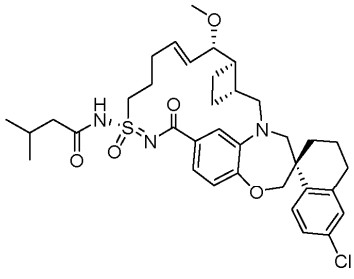


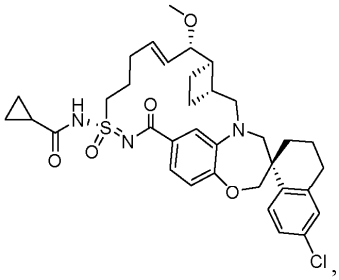


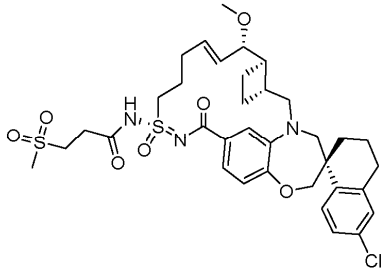


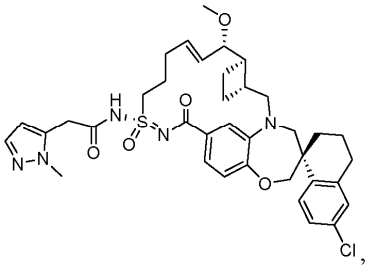


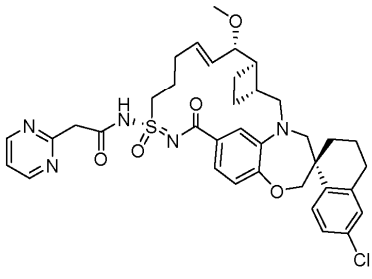


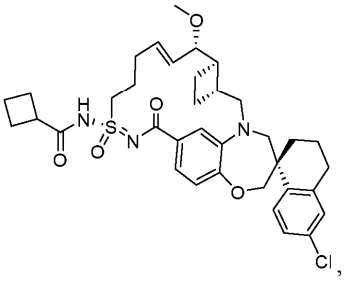


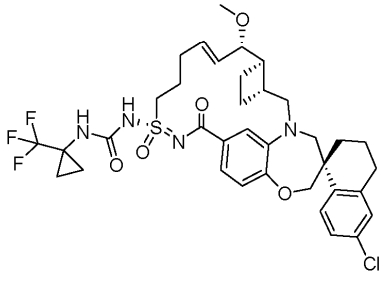


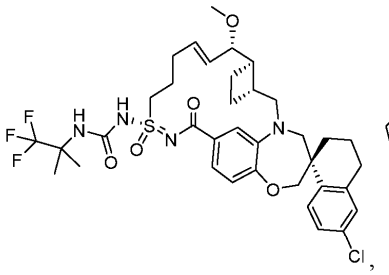


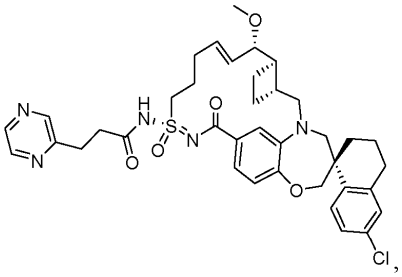


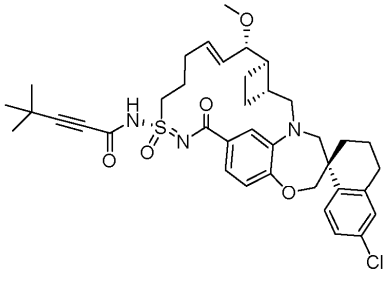


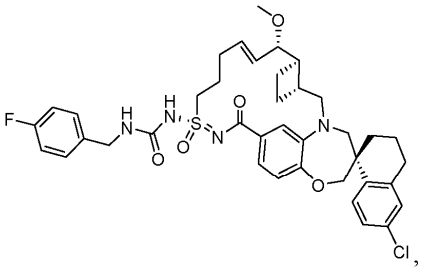


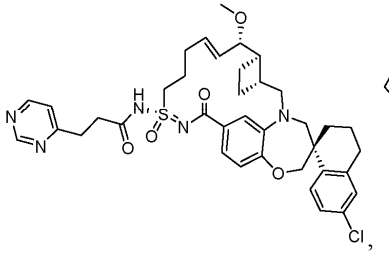


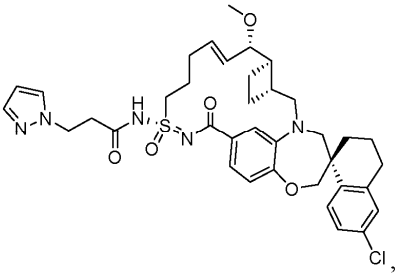


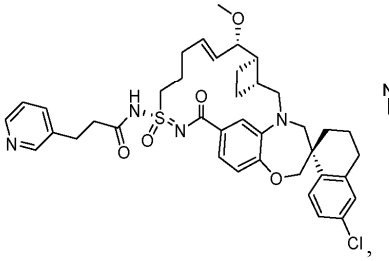


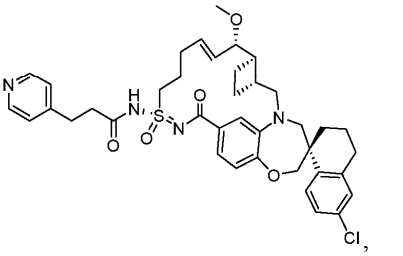


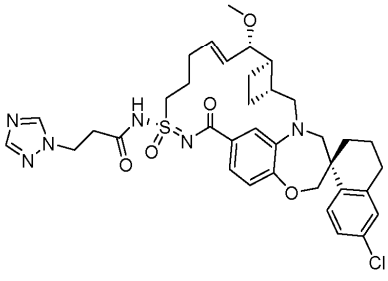


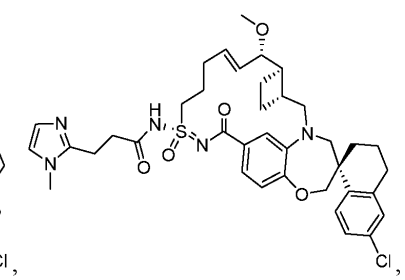


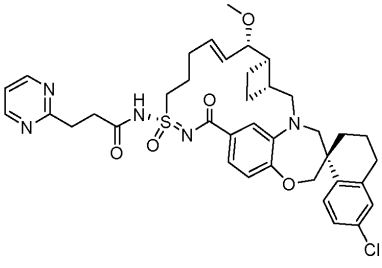


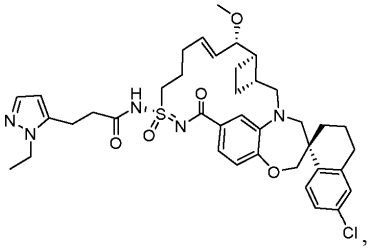


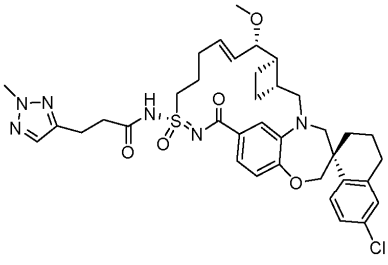


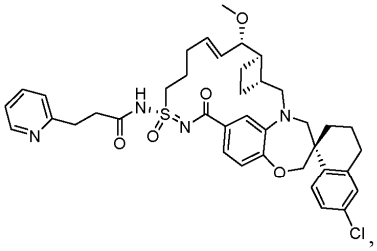


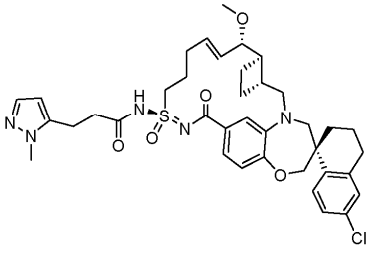


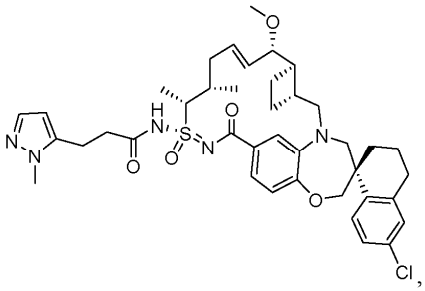


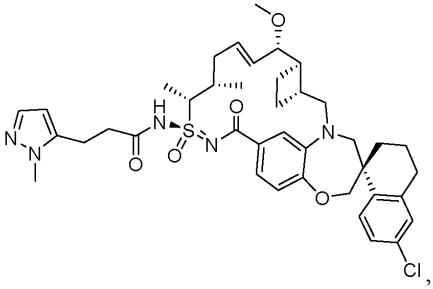


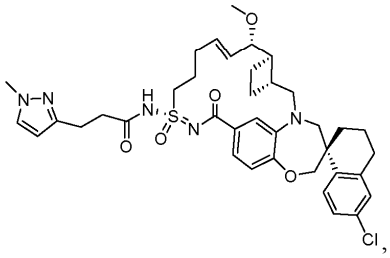


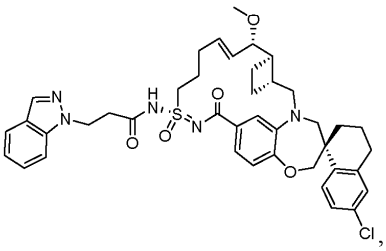


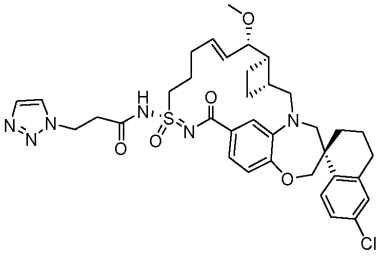


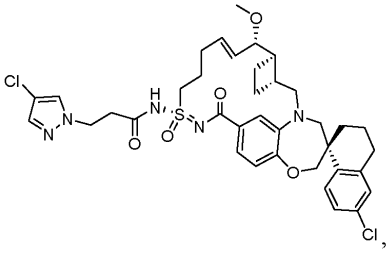


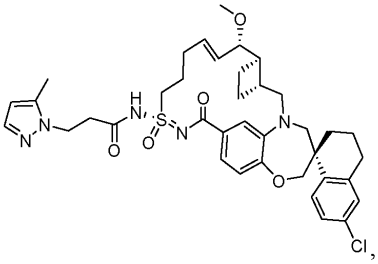


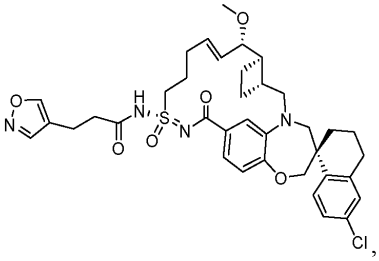


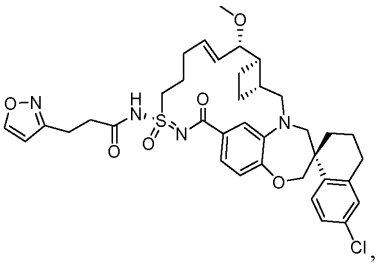


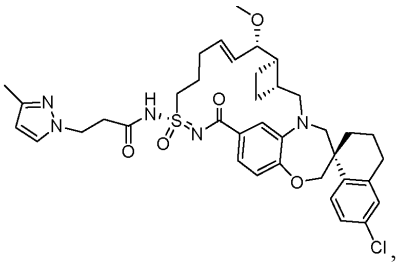


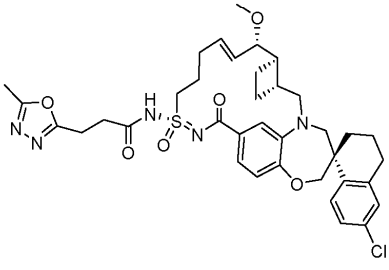


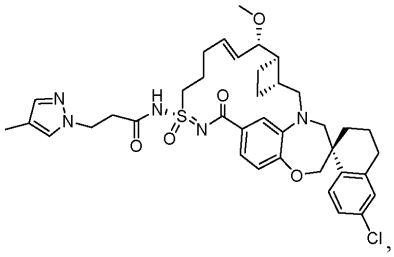


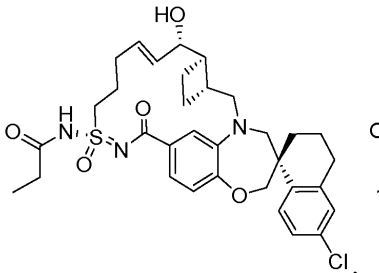


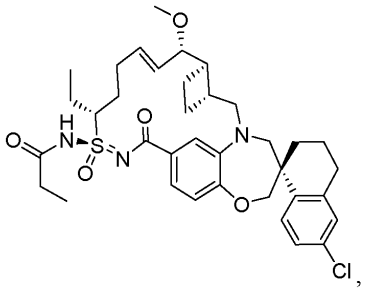


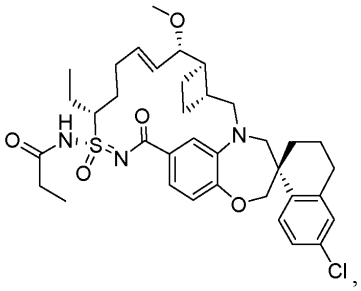


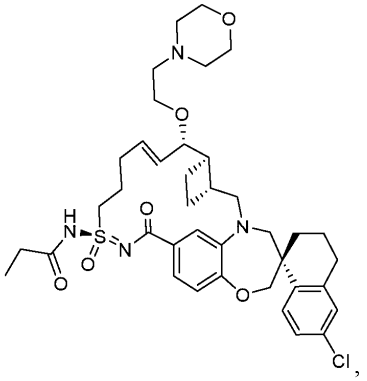


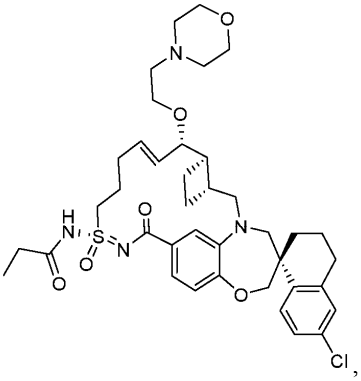


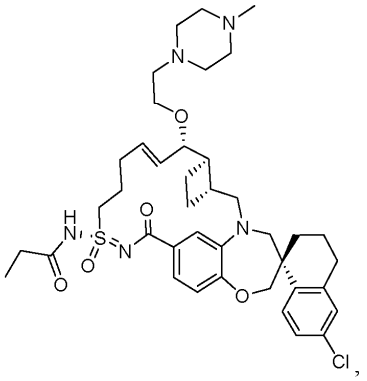


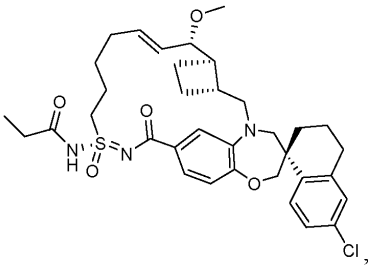


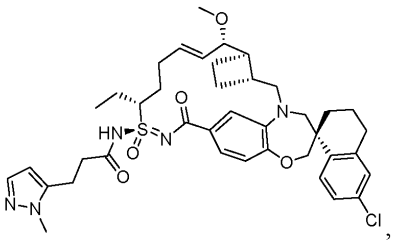


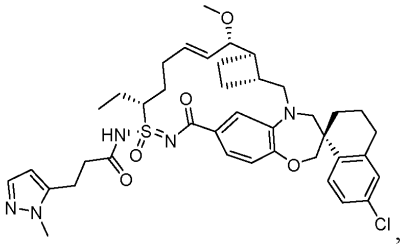


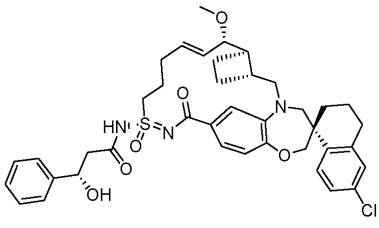


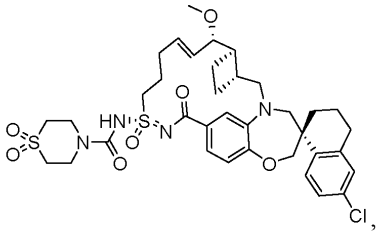


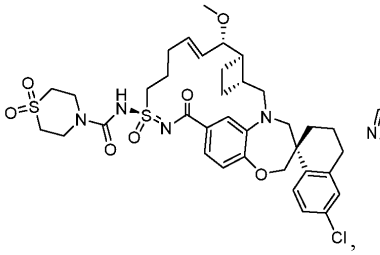


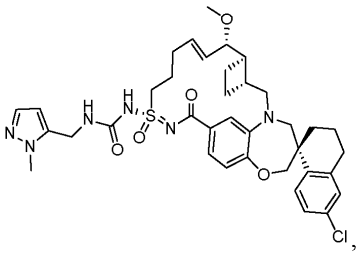


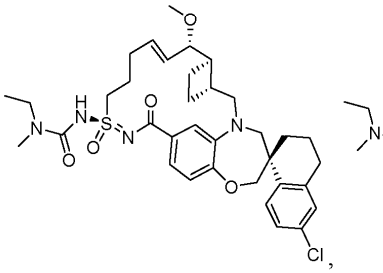


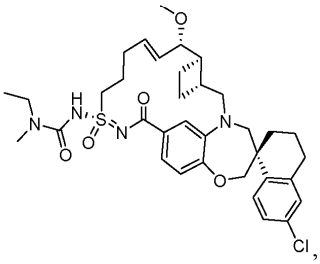


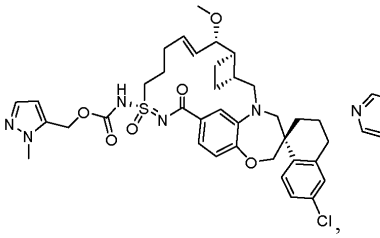


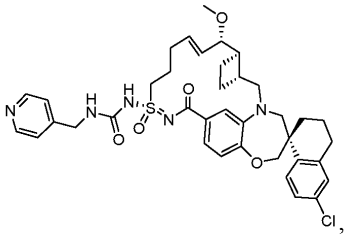


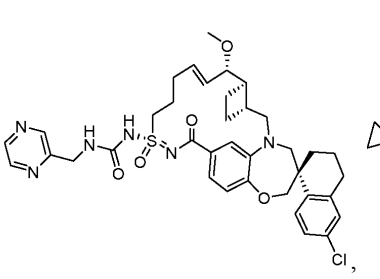


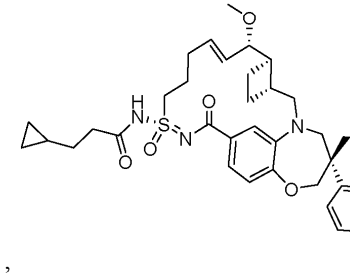


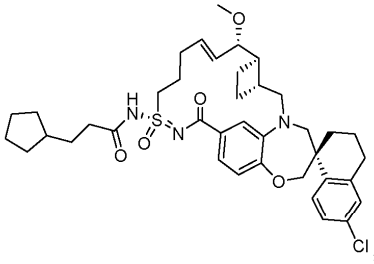


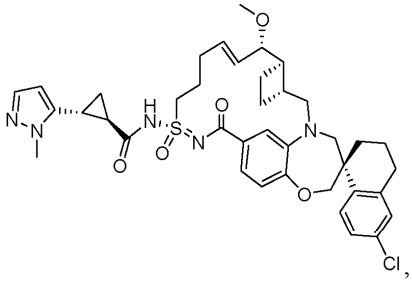


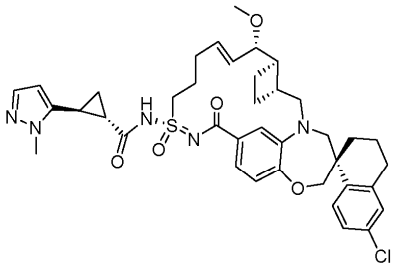


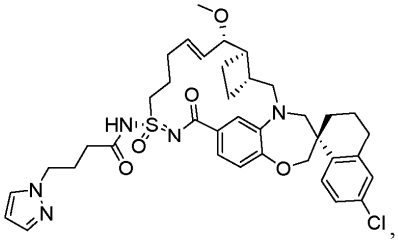


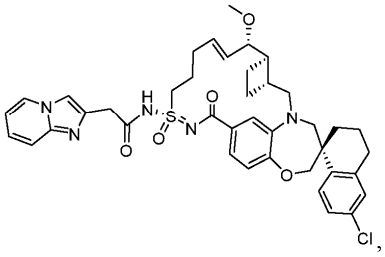


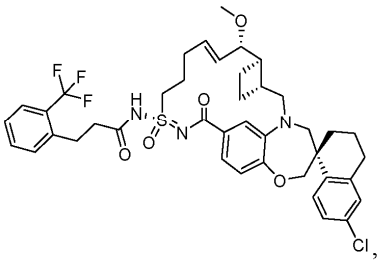


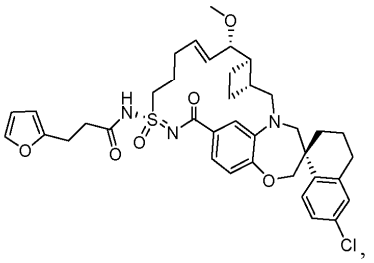


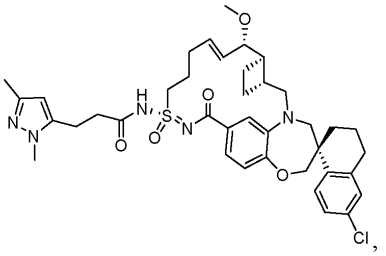


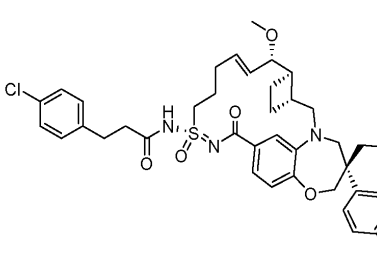






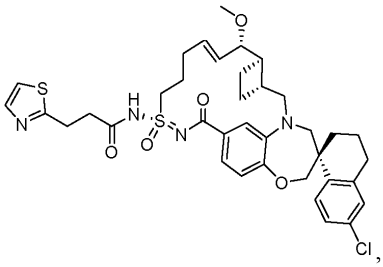


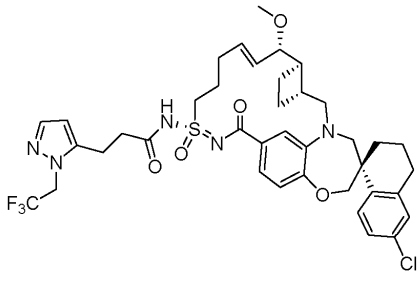


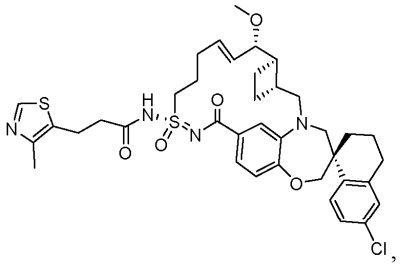


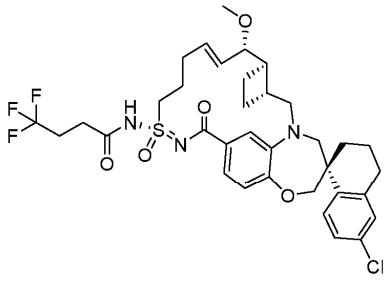


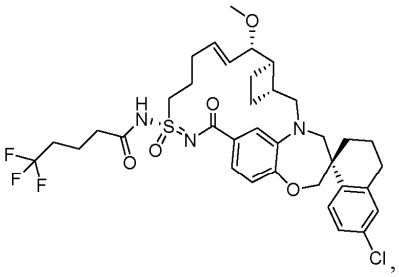


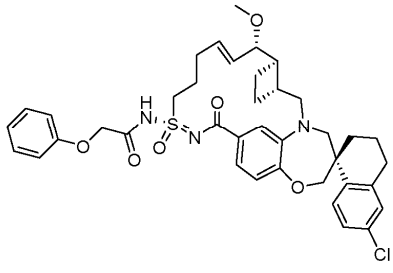


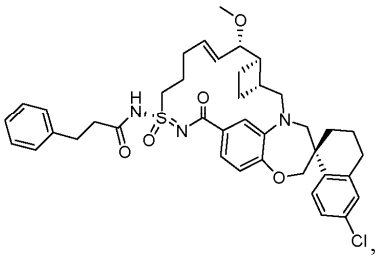


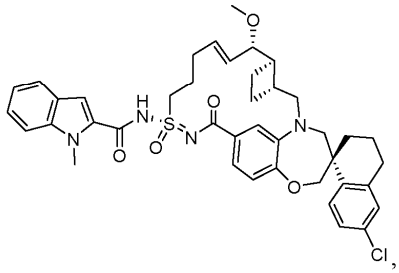


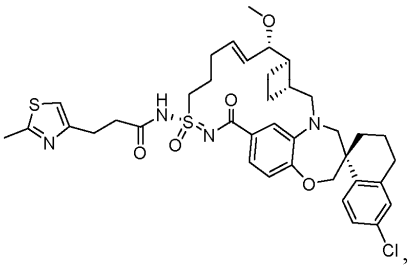




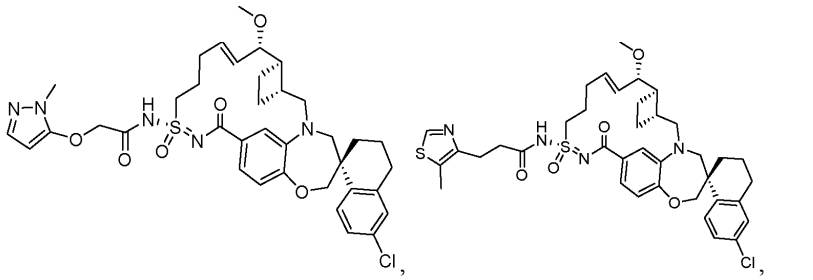


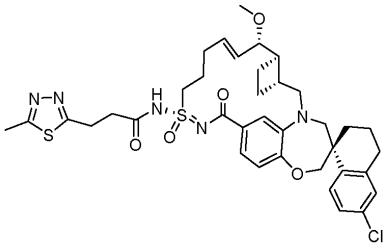


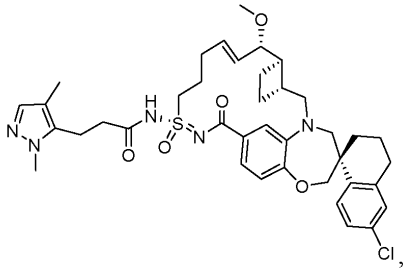


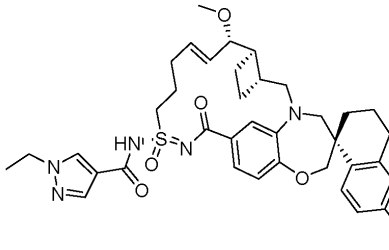


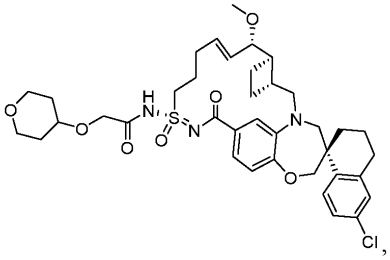


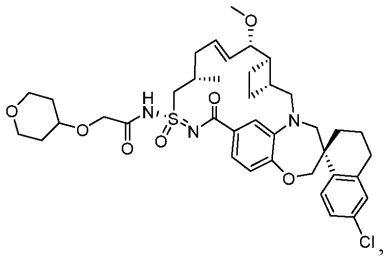


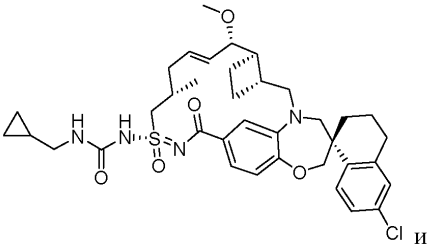




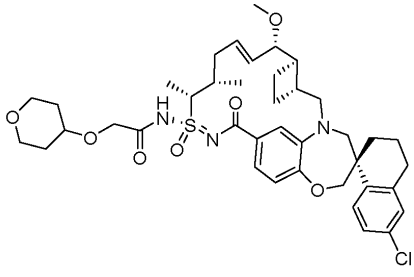








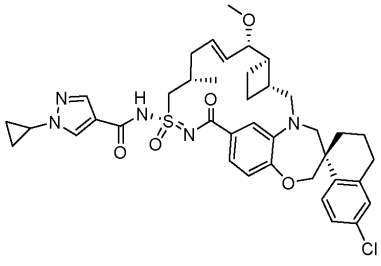
и

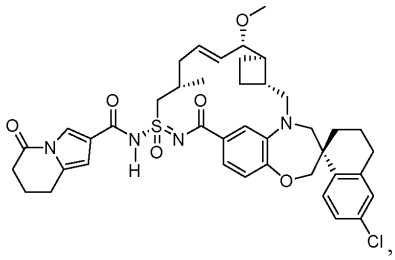


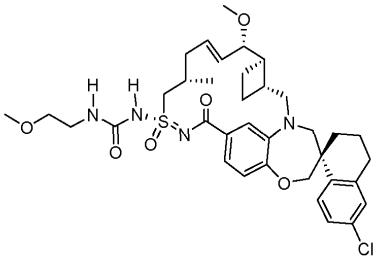
;

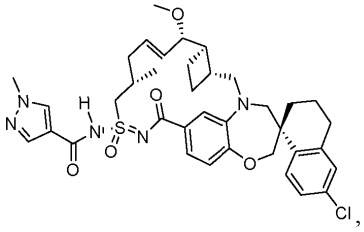
или его фармацевтически приемлемая соль.

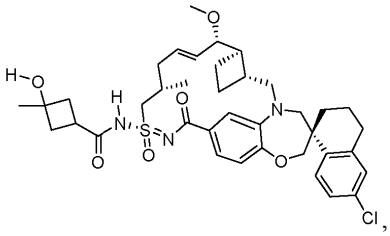
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение, выбранное из

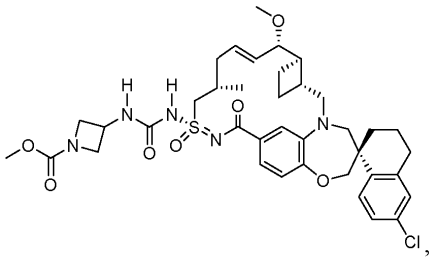


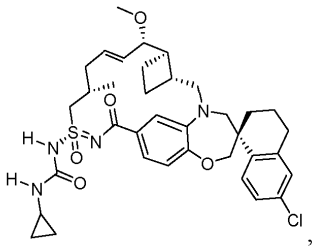


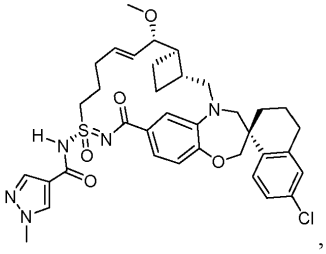


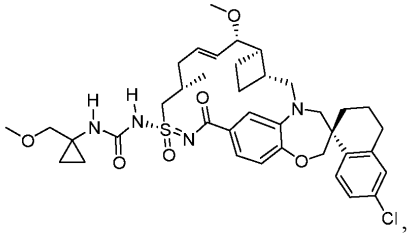


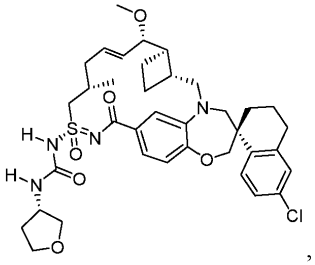




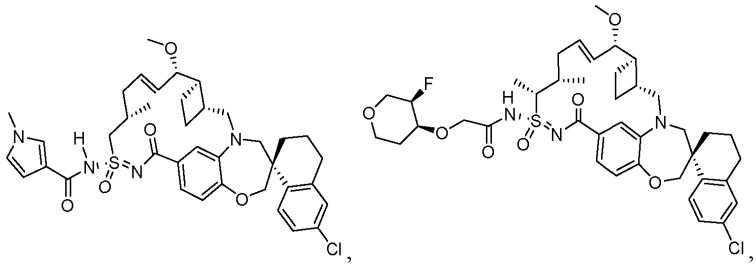


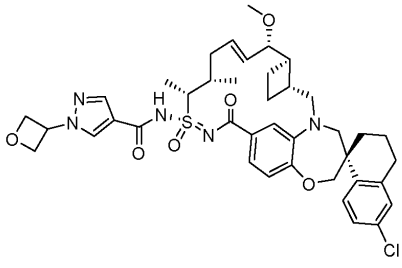


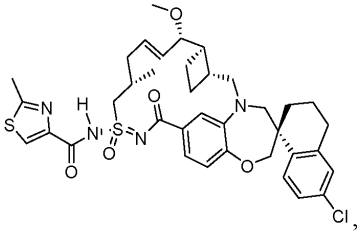


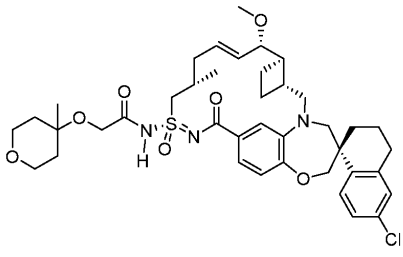


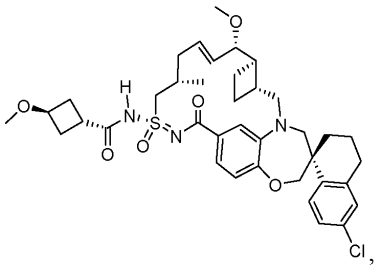


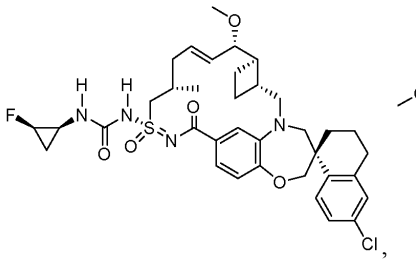


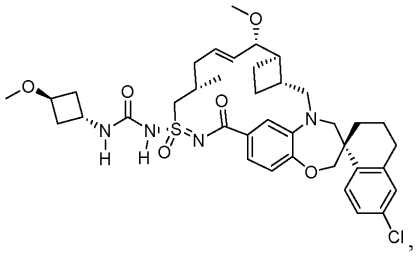


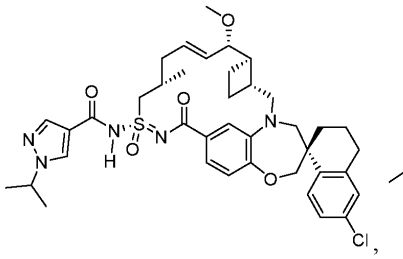


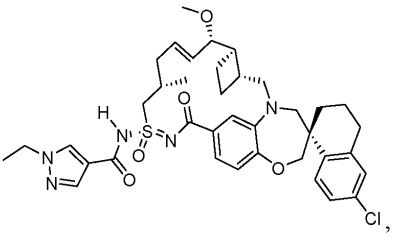


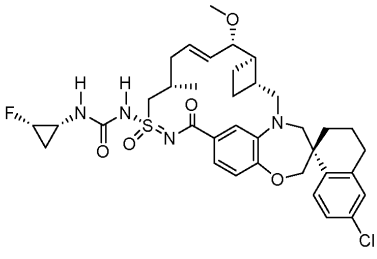


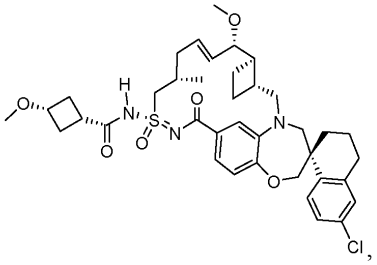


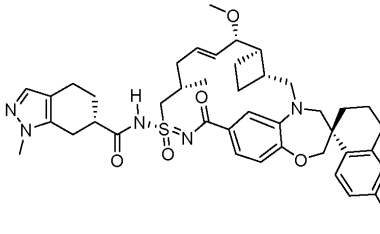


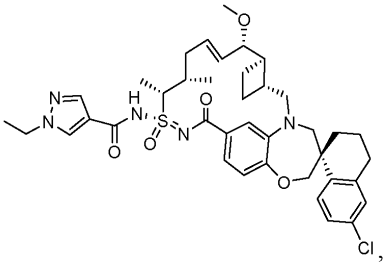


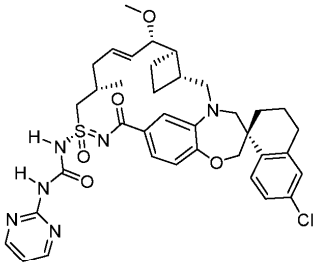


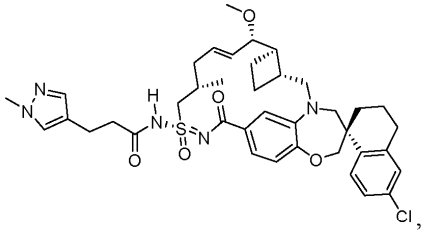


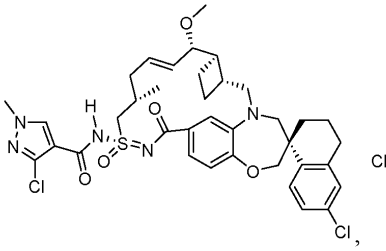


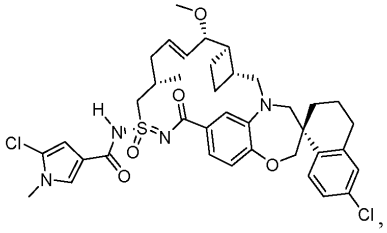


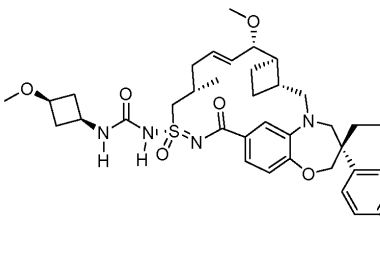


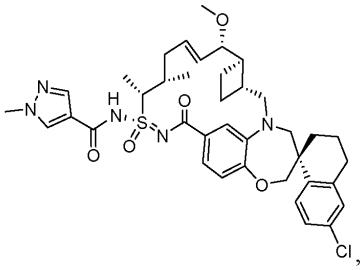


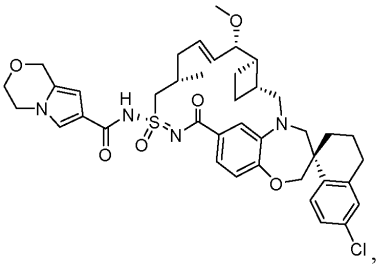


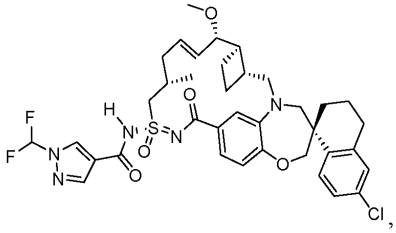


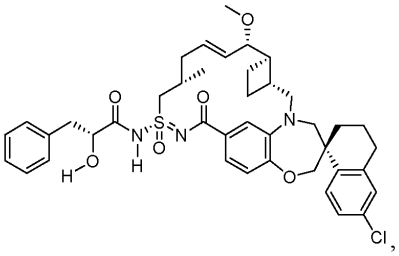


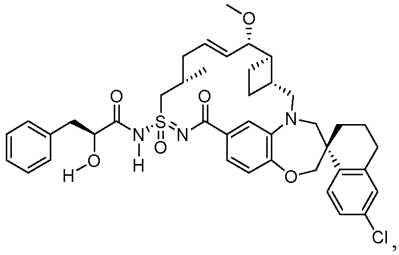


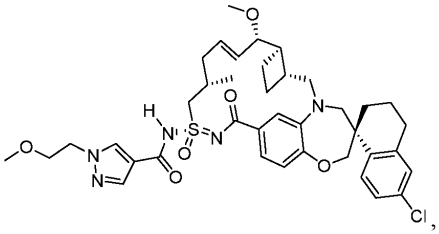

,

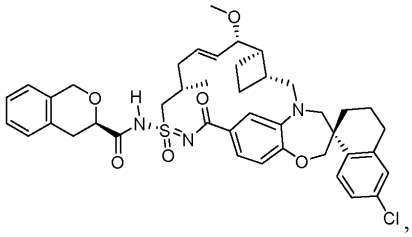

,

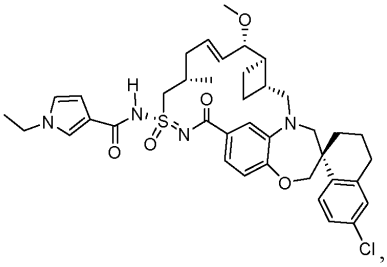

,

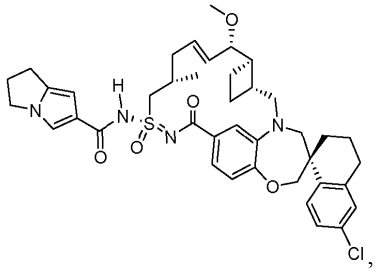

,

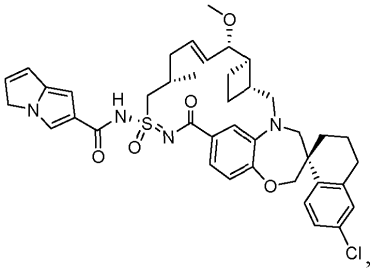

,

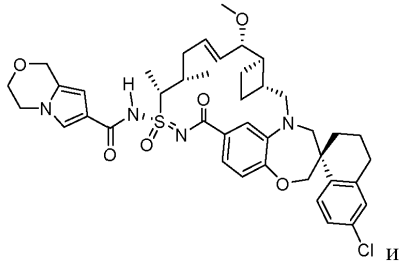

,

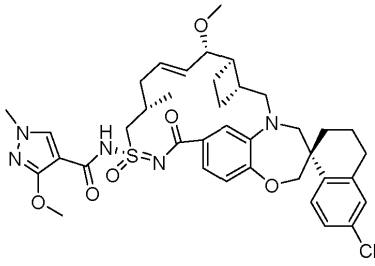

,


,

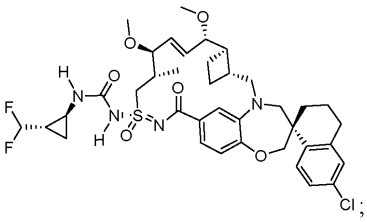

,

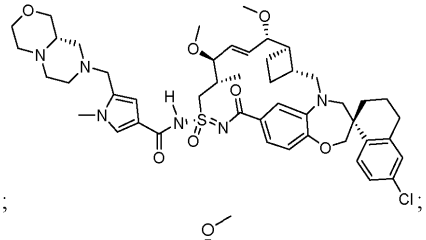

,

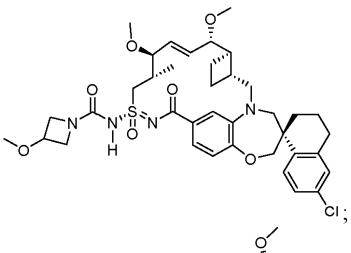

и

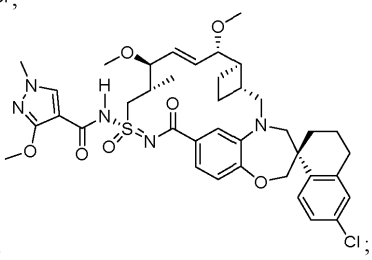

.

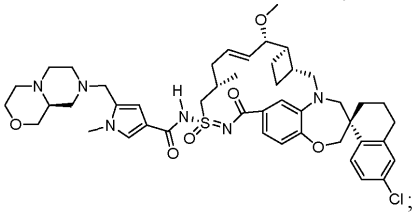
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение, выбранное из

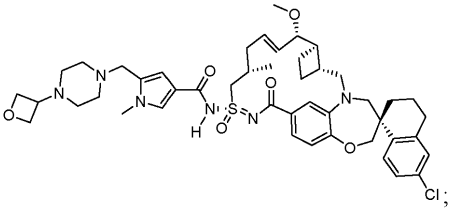


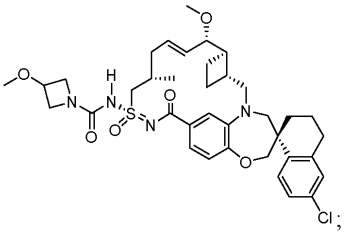


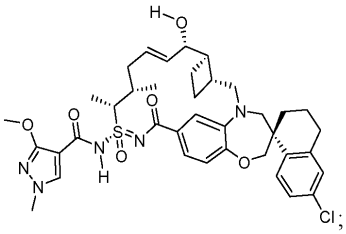


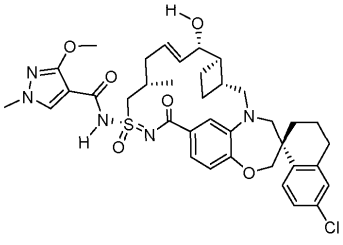


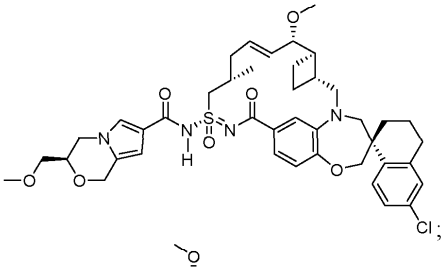


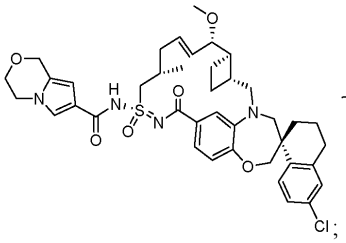


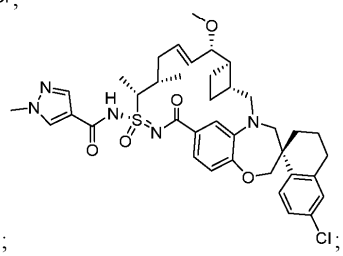


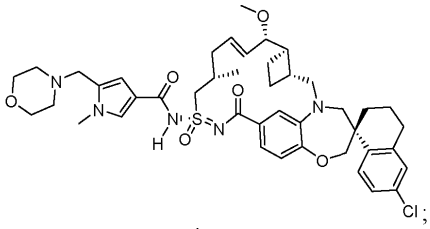


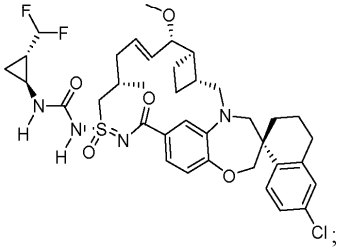


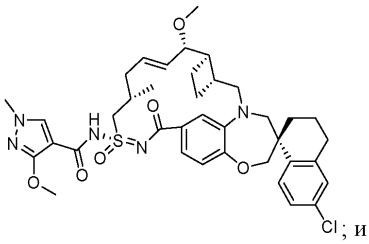


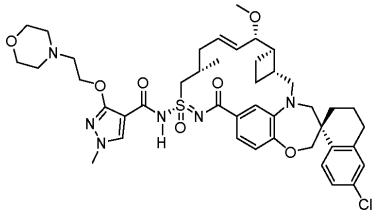












- 32 -

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложены изотопно-меченые формы соединений формулы (I), формулы (Ia), формулы (II) или формулы (IIa). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложены изотопно-меченые формы соединений формулы (I), формулы (Ia), формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa), формулы (IIIb), формулы (IIIc), формулы (IIId), формулы (IV) или формулы (IVa). Изотопно-меченые соединения имеют структуры, изображенные формулами, представленными в настоящем документе, за исключением того, что один или более атомов заменены на изотоп, имеющий выбранную атомную массу или массовое число. Изотопно-меченые соединения имеют структуры, изображенные формулами, представленными в настоящем документе, за исключением того, что один или более атомов заменены на изотоп, имеющий выбранную атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые могут быть внедрены в соединения согласно настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как, но не ограничиваясь ими, $^{2}H$ (дейтерий, D), $^{3}H$ (тритий), $^{11}C$, $^{13}C$, $^{14}C$, $^{15}N$, $^{18}F$, $^{31}P$, $^{32}P$, $^{35}S$, $^{36}Cl$ и $^{125}I$. Различные изотопно-меченые соединения согласно настоящему изобретению, например, те, в которые внедрены радиоактивные изотопы, такие как $^{3}H$, $^{13}C$ и $^{14}C$, входят в объем настоящего изобретения. Такие изотопно-меченые соединения могут быть пригодны для метаболических исследований, исследований кинетики реакций, технологий обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), включая анализы распределения лекарственного соединения или субстрата в тканях, или для лечения пациентов. Такие изотопно-меченые аналоги соединений согласно настоящему изобретению также могут быть пригодны для лечения заболеваний, описанных в настоящем документе, поскольку они могут обеспечивать улучшенные фармакокинетические и/или фармакодинамические свойства по сравнению с теми же соединениями без метки. Такие изотопно-меченые формы соединений или аналоги соединений согласно настоящему изобретению входят в объем данного изобретения. Специалисты в данной области техники могут получить и использовать такие изотопно-меченые формы способами внедрения изотопных меток в соединения или аспекты соединений для создания аналогов соединений, описанных в настоящем документе, с изотопной или радиоактивной меткой.

Соединения, описанные в настоящем документе, могут содержать один или более асимметричных центров, и, следовательно, могут образовывать энантиомеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы, которые могут быть описаны, в терминах абсолютной стереохимии, как (R)- или (S)-, или как (D)- или (L)- для аминокислот. Настоящее изобретение включает все возможные изомеры, а также их рацемические и оптически чистые формы. Оптически активные (+) и (-), (R)- и (S)-, или (D)- и (L)-изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов, или разделены стандартными технологиями, например, хроматографией и фракционной кристаллизацией. Стандартные технологии получения/выделения отдельных энантиомеров включают хиральный синтез из подходящего оптически чистого предшественника или разделение рацемата (или рацемата соли или производного) с применением, например, хиральной жидкостной хроматографии высокого давления (ВЭЖХ). Точно так же предусмотрены и включены все таутомерные формы.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит один или более дополнительных терапевтических агентов, как подробнее описано ниже.

Фармацевтические композиции, содержащие соединения, описанные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли, могут быть получены с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, которые могут быть выбраны в соответствии со стандартной практикой. "Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество" включает, без ограничения, любой адъювант, носитель, вспомогательное вещество, скользящую добавку, подсластитель, разбавитель, консервант, краситель/окрашивающий агент, усилитель вкуса, поверхностно-активное вещество, смачивающий агент, диспергирующий агент, суспендирующий агент, стабилизатор, изотонический агент, растворитель или эмульгатор, одобренный Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США как приемлемый для применения для людей или домашних животных.

В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции представлены в виде твердой лекарственной формы, включая твердую пероральную лекарственную форму, такую как таблетка. Таблетки могут содержать вспомогательные вещества, включая скользящие добавки, наполнители, связующие вещества и т.п. Водные композиции могут быть получены в стерильной форме, и если они предназначены для доставки способом, отличным от перорального введения, они обычно могут быть изотоничными. Все композиции могут необязательно содержать вспомогательные вещества, такие как описаны в публикации Rowe et al, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6$^{e}$ издание, American Pharmacists Association, 2009. Вспомогательные вещества могут включать аскорбиновую кислоту и другие антиоксиданты, хелатообразующие агенты, такие как ЭДТК, углеводы, такие как декстрин, гидроксиалкилцеллюлозу, гидроксиалкилметилцеллюлозу, стеариновую кислоту и т.п.

Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, включают те, которые подхо-

дят для разных способов введения, включая пероральное введение. Композиции могут быть представлены в единичных лекарственных формах и могут быть получены любым из способов, хорошо известных в области фармацевтики. Такие способы включают стадию приведения в контакт активного ингредиента (например, соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли) с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами. Композиции могут быть получены посредством равномерного и тщательного приведения в контакт активного ингредиента с жидкими вспомогательными веществами или тонкоизмельченными твердыми вспомогательными веществами, или с обоими вариантами, а затем, при необходимости, придания продукту формы. Технологии и лекарственные формы представлены, в общем, в публикации Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21$^{e}$ издание, Lippincott Wiliams and Wilkins, Филадельфия, штат Пенсильвания, 2006.

Композиции, описанные в настоящем документе, которые подходят для перорального введения, могут быть представлены в виде отдельных единиц (единичных лекарственных форм), включая, но не ограничиваясь ими, капсулы, саше или таблетки, каждая из которых содержит заранее определенное количество активного ингредиента. В одном варианте реализации фармацевтическая композиция представляет собой таблетку.

Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, содержат одно или более соединений, описанных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемых солей вместе с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом и необязательно другими терапевтическими агентами. Фармацевтические композиции, содержащие активный ингредиент, могут быть в любой форме, подходящей для предполагаемого способа введения. При использовании для перорального применения, например, могут быть получены таблетки, пастилки, леденцы, водные или масляные суспензии, диспергируемые порошки или гранулы, эмульсии, твердые или мягкие капсулы, сиропы или эликсиры. Композиции, предназначенные для перорального применения, могут быть получены в соответствии с любым способом, известным в данной области техники для производства фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать одно или более вспомогательных веществ, включая подсластители, ароматизаторы, окрашивающие агенты и консерванты, для получения препарата с приятным вкусом. Приемлемы таблетки, содержащие активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, которые пригодны для производства таблеток. Такие вспомогательные вещества могут представлять собой, например, инертные разбавители, такие как карбонат кальция или натрия, лактоза, моногидрат лактозы, кроскармеллоза натрия, повидон, фосфат кальция или натрия; гранулирующие агенты и разрыхлители, такие как маисовый крахмал или альгиновая кислота; связующие агенты, такие как целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, крахмал, желатин или гуммиарабик; и смазывающие агенты, такие как стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки могут быть без покрытия или с покрытием, полученным известными способами, включая микроинкапсуляцию, для замедления расщепления и абсорбции в желудочно-кишечном тракте и обеспечения, таким образом, устойчивого действия в течение более продолжительного периода. Например, можно использовать такой материал для временной задержки, как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат, отдельно или вместе с воском.

Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с неактивными ингредиентами для получения лекарственной формы, может варьироваться зависимости от субъекта, подлежащего лечению, и конкретного способа введения. Например, в некоторых вариантах реализации лекарственная форма для перорального введения человеку может содержать примерно 1-1000 мг активного материала, составленного в лекарственную форму с соответствующим и подходящим количеством фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество составляет от примерно 5 до примерно 95% от всей композиции (масса:масса).

Способы.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ ингибирования MCL-1. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ ингибирования MCL-1 у индивидуума (например, человека), включающий введение индивидууму соединения формулы (I) или его таутомера или фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения или предупреждения рака. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения или предупреждения рака, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его таутомера или фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой гематологическое злокачественное заболевание. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой множественную миелому. В некоторых вариантах реализации рак выбран из группы, состоящей из рака молочной железы, рака толстой и прямой кишок, рака кожи, меланомы, рака яичника, рака почки, мелкоклеточного рака легких, немелкоклеточного рака легких, лимфомы и лейкоза.

Соединения, описанные в настоящем документе, можно вводить любым способом, подходящим для применения в способе, описанном в настоящем документе. Подходящие способы включают пероралъ-

ный, ректальный, назальный, местный (включая буккальный и сублингвальный), трансдермальный, вагинальный и парентеральный (включая подкожный, внутримышечный, внутривенный, интрадермальный, интратекальный и эпидуральный) и т.п.

Соединения, описанные в настоящем документе, можно вводить индивидууму в соответствии с эффективной схемой лечения в течение требуемого периода времени или продолжительности, например, в течение по меньшей мере одной недели, по меньшей мере примерно одного месяца, по меньшей мере примерно 2 месяцев, по меньшей мере примерно 3 месяцев, по меньшей мере примерно 6 месяцев или по меньшей мере примерно 12 месяцев или более. В одном варианте реализации соединение вводят по ежедневной или чередующейся схеме на протяжении всей жизни индивидуума.

Доза или частота введения доз соединения согласно настоящему изобретению может быть скорректирована в течение курса лечения, по решению лечащего врача.

Терапевтически эффективные количества соединений, описанных в настоящем документе, составляют от примерно 0,00001 мг/кг массы тела в сутки до примерно 10 мг/кг массы тела в сутки, например от примерно 0,0001 мг/кг массы тела в сутки до примерно 10 мг/кг массы тела в сутки или, например, от примерно 0,001 мг/кг массы тела в сутки до примерно 1 мг/кг массы тела в сутки или, например, от примерно 0,01 мг/кг массы тела в сутки до примерно 1 мг/кг массы тела в сутки или, например, от примерно 0,05 мг/кг массы тела в сутки до примерно 0,5 мг/кг массы тела в сутки или, например, от примерно 0,3 мкг до примерно 30 мг в сутки или, например, от примерно 0,3 мкг до примерно 30 мг в сутки.

Соединение формулы (I), формулы (Ia), формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa), формулы (IIIb), формулы (IIIc), формулы (IIId), формулы (IV) или формулы (IVa), или его таутомер или фармацевтически приемлемую соль можно комбинировать с одним или более дополнительными терапевтическими агентами в любом размере дозы соединения согласно настоящему изобретению (например, от 1 мг до 1000 мг соединения). Терапевтически эффективные количества соединения формулы (I), формулы (Ia), формулы (II) или формулы (IIa) или его таутомера или фармацевтически приемлемой соли могут варьироваться от примерно 0,01 мг на дозу до примерно 1000 мг на дозу, например, от примерно 0,01 мг на дозу до примерно 100 мг на дозу, или от примерно 0,1 мг на дозу до примерно 100 мг на дозу, или от примерно 1 мг на дозу до примерно 100 мг на дозу, или от примерно 1 мг на дозу до примерно 10 мг на дозу. Другие терапевтически эффективные количества соединения формулы (I), формулы (Ia), формулы (II) или формулы (IIa) составляют примерно 1 мг на дозу или примерно 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или примерно 100 мг на дозу. Другие терапевтически эффективные количества соединения формулы (I), формулы (Ia), формулы (II) или формулы (IIa) составляют примерно 100 мг на дозу или примерно 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 350, 400, 450 или примерно 500 мг на дозу.

Терапевтически эффективные количества соединения формулы (I), формулы (Ia), формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa), формулы (IIIb), формулы (IIIc), формулы (IIId), формулы (IV) или формулы (IVa) или его таутомера или фармацевтически приемлемой соли могут варьироваться от примерно 0,01 мг на дозу до примерно 1000 мг на дозу, например, от примерно 0,01 мг на дозу до примерно 100 мг на дозу, или от примерно 0,1 мг на дозу до примерно 100 мг на дозу, или от примерно 1 мг на дозу до примерно 100 мг на дозу, или от примерно 1 мг на дозу до примерно 10 мг на дозу. Другие терапевтически эффективные количества соединения формулы (I), формулы (Ia), формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa), формулы (IIIb), формулы (IIIc), формулы (IIId), формулы (IV) или формулы (IVa) составляют примерно 1 мг на дозу или примерно 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или примерно 100 мг на дозу. Другие терапевтически эффективные количества соединения формулы (I), формулы (Ia), формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa), формулы (IIIb), формулы (IIIc), формулы (IIId), формулы (IV) или формулы (IVa) составляют примерно 100 мг на дозу или примерно 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 350, 400, 450 или примерно 500 мг на дозу.

Однократную дозу можно вводить каждый час, один раз в сутки или один раз в неделю. Например, однократную дозу можно вводить один раз в 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16 ч или один раз в 24 ч. Однократную дозу также можно вводить один раз в 1, 2, 3, 4, 5, 6 дней или один раз в 7 дней. Однократную дозу также можно вводить один раз в 1 неделю, 2, 3 или один раз в 4 недели. В некоторых вариантах реализации однократную дозу можно вводить один раз в неделю. Однократную дозу также можно вводить один раз в месяц. В некоторых вариантах реализации соединение, описанное в настоящем документе, вводят один раз в сутки способом, описанным в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации соединение, описанное в настоящем документе, вводят два раза в сутки способом, описанным в настоящем документе.

Частота введения доз соединения, описанного в настоящем документе, определяется потребностями конкретного пациента и может составлять, например, один или два раза в сутки, или несколько раз в сутки. Введение соединения продолжают столько, сколько это необходимо для лечения рака. Например, соединение, описанное в настоящем документе, можно вводить человеку, страдающему от рака, на протяжении от 20 до 180 дней или, например, на протяжении от 20 до 90 дней или, например, на протяжении от 30 до 60 дней.

Введение может быть периодическим, с периодом, составляющим несколько или более дней, в течение которых пациент получает суточную дозу соединения, описанного в настоящем документе, после чего следует период, составляющий несколько или более дней, в течение которых пациент не получает суточную дозу соединения. Например, пациент может получать дозу соединения через день или три раза в неделю. Снова, в качестве неограничивающего примера, пациент может получать дозу соединения каждый день на протяжении от 1 до 14 дней, после чего следует период, составляющий от 7 до 21 дня, в течение которого пациент не получает дозу соединения, а затем следует новый период (например, от 1 до 14 дней), в течение которого пациент снова получает суточную дозу соединения. Чередующиеся периоды введения соединения с последующим периодом без введения соединения можно повторять в соответствии с клинической необходимостью для лечения данного пациента.

Комплексная терапия.

Также предложены способы лечения, в которых соединение формулы (I), формулы (Ia), формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa), формулы (IIIb), формулы (IIIc), формулы (IIId), формулы (IV) или формулы (IVa), или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту в комбинации с одним или более дополнительными активными агентами или терапевтическими средствами.

Так, в одном варианте реализации способ лечения рака и/или заболеваний или симптомов, которые присутствуют вместе или усугубляются или активируются при раке, например аллергического расстройства и/или аутоиммунного и/или воспалительного заболевания, и/или острой воспалительной реакции, включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I), формулы (Ia), формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa), формулы (IIIb), формулы (IIIc), формулы (IIId), формулы (IV) или формулы (IVa), или его таутомера или фармацевтически приемлемой соли, необязательно в комбинации с дополнительным агентом (например, вторым, третьим, четвертым или пятым активным агентом), который может быть пригодным для лечения рака, аллергического расстройства и/или аутоиммунного и/или воспалительного заболевания, и/или острой воспалительной реакции, связанной с раком или присутствующей вместе с раком. Лечение вторым, третьим, четвертым или пятым агентом можно осуществлять до, одновременно или после лечения соединением формулы (I), формулы (Ia), формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa), формулы (IIIb), формулы (IIIc), формулы (IIId), формулы (IV) или формулы (IVa), или его таутомером или фармацевтически приемлемой солью. В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (I), формулы (Ia), формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa), формулы (IIIb), формулы (IIIc), формулы (IIId), формулы (IV) или формулы (IVa), или его таутомер или фармацевтически приемлемая соль комбинирована с другим активным агентом в одной лекарственной форме. Подходящие противоопухолевые или противораковые терапевтические средства, которые можно использовать в комбинации с соединением формулы (I), формулы (Ia), формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa), формулы (IIIb), формулы (IIIc), формулы (IIId), формулы (IV) или формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемым таутомером или фармацевтически приемлемой солью, включают, но не ограничиваются ими, химиотерапевтические агенты, например митомицин С, карбоплатин, таксол, цисплатин, паклитаксел, этопозид, доксорубицин или комбинации, содержащие по меньшей мере один из вышеуказанных химиотерапевтических агентов. Также можно использовать радиотерапевтические противоопухолевые агенты, отдельно или в комбинации с химиотерапевтическими агентами.

Соединение формулы (I), формулы (Ia), формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa), формулы (IIIb), формулы (IIIc), формулы (IIId), формулы (IV) или формулы (IVa), или его таутомер или фармацевтически приемлемую соль можно использовать в качестве агентов, усиливающих чувствительность к химиотерапии, и, следовательно, их можно использовать в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами, в частности, с препаратами, вызывающими апоптоз. Так, в одном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ повышения чувствительности раковых клеток к химиотерапии, включающий введение пациенту, нуждающемуся в прохождении химиотерапии, химиотерапевтического агента вместе с соединением формулы (I), формулы (Ia), формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa), формулы (IIIb), формулы (IIIc), формулы (IIId), формулы (IV) или формулы (IVa) или его таутомером или фармацевтически приемлемой солью в количестве, достаточном для повышения чувствительности раковых клеток к химиотерапевтическому агенту.

Примеры других химиотерапевтических препаратов, которые можно использовать в комбинации с соединениями формулы (I), формулы (Ia), формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa), формулы (IIIb), формулы (IIIc), формулы (IIId), формулы (IV) или формулы (IVa) или их таутомерами или фармацевтически приемлемыми солями, включают ингибиторы топоизомеразы I (камптотезин или топотекан), ингибиторы топоизомеразы II (например, дауномицин и этопозид), алкилирующие агенты (например, циклофосфамид, мелфалан и BCNU), агенты, направленно воздействующие на тубулин (например, таксол и винбластин), и биологические агенты (например, антитела, такие как антитело CD20, IDEC 8, иммунотоксины и цитокины).

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I), формулы (Ia), формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa), формулы (IIIb), формулы (IIIc), формулы (IIId), формулы (IV) или формулы (IVa), или его таутомер или фармацевтически приемлемую соль используют в комбинации с

Rituxan® (ритуксимабом) и/или другими агентами, действующими посредством селективного истощения B-клеток CD20+.

Включены также способы лечения, в которых соединение формулы (I), формулы (Ia), формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa), формулы (IIIb), формулы (IIIc), формулы (IIId), формулы (IV) или формулы (IVa), или его фармацевтически приемлемую соль вводят в комбинации с противовоспалительным агентом. Противовоспалительные агенты включают, но не ограничиваются ими, нестероидные противовоспалительные препараты, неспецифические и COX-2 специфические ингибиторы фермента циклооксигеназы, соединения золота, кортикостероиды, метотрексат, антагонисты рецепторов фактора некроза опухоли (TNF), иммунодепрессанты и метотрексат.

Примеры нестероидных противовоспалительных препаратов включают, но не ограничиваются ими, ибупрофен, флурбипрофен, напроксен и напроксен натрия, диклофенак, комбинации диклофенака натрия и мизопростола, сулиндак, оксапрозин, дифлунизал, пироксикам, индометацин, этодолак, фенопрофен кальция, кетопрофен, набуметон натрия, сульфасалазин, толметин натрия и гидроксихлорохин. Примеры нестероидных противовоспалительных препаратов включают также специфические ингибиторы COX-2 (т.е. соединения, которые ингибируют COX-2 с $IC_{50}$, которая по меньшей мере в 50 раз ниже значения $IC_{50}$ для COX-1), такие как целекоксиб, валдекоксиб, лумиракоксиб, эторикоксиб и/или рофекоксиб.

В дополнительном варианте реализации противовоспалительный агент представляет собой салицилат. Салицилаты включают, но не ограничиваются ими, ацетилсалициловую кислоту или аспирин, салицилат натрия и холин и салицилаты магния.

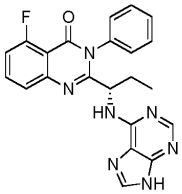
Противовоспалительный агент также может представлять собой кортикостероид. Например, кортикостероид может быть выбран из кортизона, дексаметазона, метилпреднизолона, преднизолона, преднизолон-фосфата натрия и преднизона. В некоторых вариантах реализации противовоспалительный терапевтический агент представляет собой соединение золота, такое как тиомалат золота-натрия или ауранофин. В некоторых вариантах реализации противовоспалительный агент представляет собой метаболический ингибитор, такой как ингибитор дигидрофолатредуктазы, такой как метотрексат, или ингибитор дигидрооротатдегидрогеназы, такой как лефлуномид.

В одном варианте реализации соединение формулы (I), формулы (Ia), формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa), формулы (IIIb), формулы (IIIc), формулы (IIId), формулы (IV) или формулы (IVa), или его таутомер или фармацевтически приемлемую соль используют в комбинации с по меньшей мере одним противовоспалительным соединением, которое представляет собой анти-C5 моноклональное антитело (такое как экулизумаб или пекселизумаб), антагонист TNF, такой как энтанерцепт, или инфликсимаб, который представляет собой анти-TNF-альфа моноклональное антитело.

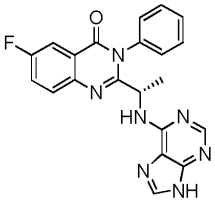
В одном варианте реализации соединение формулы (I), формулы (Ia), формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa), формулы (IIIb), формулы (IIIc), формулы (IIId), формулы (IV) или формулы (IVa), или его таутомер или фармацевтически приемлемую соль используют в комбинации по меньшей мере с одним активным агентом, который представляет собой иммунодепрессивное соединение, такое как метотрексат, лефлуномид, циклоспорин, такролимус, азатиоприн или микофенолат мофетила.

В других вариантах реализации соединение формулы (I), формулы (Ia), формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa), формулы (IIIb), формулы (IIIc), формулы (IIId), формулы (IV) или формулы (IVa), или его таутомер или фармацевтически приемлемую соль используют в комбинации с одним или более ингибиторами фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), включая, например, соединения A, B и C (структуры которых представлены ниже), или их фармацевтически приемлемые соли

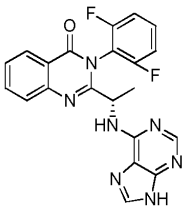
Соединение A



Соединение B



Соединение C



Соединения A, B и C описаны в WO 2015/017460 и WO 2015/100217. Дополнительные примеры ингибиторов PI3K включают, но не ограничиваются ими, ACP-319, AEZA-129, AMG-319, AS252424, AZD8186, BAY 10824391, BEZ235, бупарлисиб (BKM120), BYL719 (алпелисиб), CH5132799, копанлисиб (BAY 80-6946), дувелисиб, GDC-0941, GDC-0980, GSK2636771, GSK2269557, иделалисиб (Zydelig®), IPI-145, IPI-443, IPI-549, KAR4141, LY294002, LY3023414, MLN1117, OXY111A, PA799, PX-866, RG7604, ригосертиб, RP5090, таселисиб, TG100115, TGR-1202, TGX221, WX-037, X-339, X-414, XL147 (SAR245408), XL499, XL756, вортманнин, ZSTK474 и соединения, описанные в WO 2005/113556 (ICOS), WO 2013/052699 (Gilead Calistoga), WO 2013/116562 (Gilead Calistoga), WO 2014/100765 (Gilead Calistoga), WO 2014/100767 (Gilead Calistoga) и WO 2014/201409 (Gilead Sciences).

В другом варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (I), фор-

мулы (Ia), формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa), формулы (IIIb), формулы (IIIc), формулы (IIId), формулы (IV) или формулы (IVa), или его таутомер или фармацевтически приемлемую соль можно использовать в комбинации с ингибиторами тирозинкиназы селезенки (SYK). Примеры ингибиторов SYK включают, но не ограничиваются ими, 6-(1H-индазол-6-ил)-N-(4-морфолинофенил)имидазо[1,2-a]пиразин-8-амин, BAY-61-3606, цердулатиниб (PRT-062607), энтосплетиниб, фостаматиниб (R788), HMPL-523, NVP-QAB 205 AA, R112, R343, таматиниб (R406) и агенты, описанные в US 8450321 (Gilead Connecticut) и в US 2015/0175616.

В другом варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (I), формулы (Ia), формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa), формулы (IIIb), формулы (IIIc), формулы (IIId), формулы (IV) или формулы (IVa), или его таутомер или фармацевтически приемлемую соль можно использовать в комбинации с ингибиторами тирозинкиназы (TKI). TKI могут направленно воздействовать на рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR) и рецепторы к фактору роста фибробластов (FGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF) и фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF). Примеры TKI включают, но не ограничиваются ими, афатиниб, ARQ-087, asp5878, AZD3759, AZD4547, босутиниб, бригатиниб, кабозантиниб, цедираниб, креноланиб, дакомитиниб, дазатиниб, довитиниб, E-6201, эрдафитиниб, эрлотиниб, гефитиниб, гилтеритиниб (ASP-2215), FP-1039, HM61713, икотиниб, иматиниб, KX2-391 (Src), лапатиниб, лестауртиниб, мидостаурин, нинтеданиб, ODM-203, осимертиниб (AZD-9291), понатиниб, позиотиниб, квизартиниб, радотиниб, роцилетиниб, сульфатиниб (HMPL-012), сунитиниб и TH-4000.

В других вариантах реализации соединение формулы (I), формулы (Ia), формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa), формулы (IIIb), формулы (IIIc), формулы (IIId), формулы (IV) или формулы (IVa), или его таутомер или фармацевтически приемлемую соль можно использовать в комбинации с одним или более ингибиторами лизилоксидазоподобного белка 2 (LOXL) или субстанции, которая связывается с LOXL, включая, например, гуманизированное моноклональное антитело (mAb) с изотипом иммуноглобулина IgG4, направленно воздействующим на человеческий LOXL2. Примеры ингибиторов LOXL включают, но не ограничиваются ими, антитела, описанные в WO 2009/017833 (Arresto Biosciences). Примеры ингибиторов LOXL2 включают, но не ограничиваются ими, антитела, описанные в WO 2009/017833 (Arresto Biosciences), WO 2009/035791 (Arresto Biosciences) и WO 2011/097513 (Gilead Biologies).

В другом варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (I), формулы (Ia), формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa), формулы (IIIb), формулы (IIIc), формулы (IIId), формулы (IV) или формулы (IVa), или его таутомер или фармацевтически приемлемую соль можно использовать в комбинации с ингибиторами Toll-подобного рецептора 8 (TLR8). Примеры ингибиторов TLR8 включают, но не ограничиваются ими, E-6887, IMO-4200, IMO-8400, IMO-9200, MCT-465, MEDI-9197, мотолимод, резиквимод, VTX-1463 и VTX-763.

В другом варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (I), формулы (Ia), формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa), формулы (IIIb), формулы (IIIc), формулы (IIId), формулы (IV) или формулы (IVa), или его таутомер или фармацевтически приемлемую соль можно использовать в комбинации с ингибиторами Toll-подобного рецептора (TLR9). Примеры ингибиторов TLR9 включают, но не ограничиваются ими, IMO-2055, IMO-2125, лефитолимод, литенимод, MGN-1601 и PUL-042.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (I), формулы (Ia), формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa), формулы (IIIb), формулы (IIIc), формулы (IIId), формулы (IV) или формулы (IVa), или его таутомер или фармацевтически приемлемая соль подходит для лечения рака в комбинации с ингибитором BTK (тирозинкиназы Брутона). Примером такого ингибитора BTK является соединение, описанное в патенте США 7405295. Дополнительные примеры ингибиторов BTK включают, но не ограничиваются ими, (S)-6-амино-9-(1-(бут-2-иноил)пирролидин-3-ил)-7-(4-феноксифенил)-7H-пурин-8(9H)-он, акалабрутиниб (ACP-196), BGB-3111, HM71224, ибрутиниб, M-2951, тирабрутиниб (ONO-4059), PRN-1008, спебрутиниб (CC-292) и TAK-020.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (I), формулы (Ia), формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa), формулы (IIIb), формулы (IIIc), формулы (IIId), формулы (IV) или формулы (IVa), или его таутомер или фармацевтически приемлемая соль подходит для лечения рака в комбинации с ингибитором BET. Примером такого ингибитора BET является соединение, описанное в WO 2014/182929, полное содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (I), формулы (Ia), формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa), формулы (IIIb), формулы (IIIc), формулы (IIId), формулы (IV) или формулы (IVa), или его таутомер или фармацевтически приемлемая соль подходит для лечения рака в комбинации с ингибитором TBK (Tank-связывающей киназы). Примером такого ингибитора TBK является соединение, описанное в WO 2016/049211.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (I), формулы (Ia), формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa), формулы (IIIb), формулы (IIIc),

формулы (IIId), формулы (IV) или формулы (IVa), или его таутомер или фармацевтически приемлемая соль подходит для лечения рака в комбинации с ингибитором OX40. Примером такого ингибитора OX40 является соединение, описанное в US 8450460, полное содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (I), формулы (Ia), формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa), формулы (IIIb), формулы (IIIc), формулы (IIId), формулы (IV) или формулы (IVa), или его таутомер или фармацевтически приемлемая соль подходит для лечения рака в комбинации с ингибитором JAK-1. Примером такого ингибитора JAK-1 является соединение, описанное в WO 2008/109943. Примеры других ингибиторов JAK включают, но не ограничиваются ими, AT9283, AZD1480, барицитиниб, BMS-911543, федратиниб, филготиниб (GLPG0634), гандотиниб (LY2784544), INCB039110, лестауртиниб, момелотиниб (CYT0387), NS-018, пакритиниб (SB1518), пефицитиниб (ASP015K), руксолитиниб, тофацитиниб (ранее тазоцитиниб) и XL019.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (I), формулы (Ia), формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa), формулы (IIIb), формулы (IIIc), формулы (IIId), формулы (IV) или формулы (IVa), или его таутомер или фармацевтически приемлемая соль подходит для лечения рака в комбинации с ингибиторами индоламинпиррол-2,3-диоксигеназы (IDO). Примером такого ингибитора IDO является соединение, описанное в WO 2016/186967. В одном варианте реализации соединения формулы (I), формулы (Ia), формулы (II) или формулы (IIa) пригодны для лечения рака в комбинации с ингибиторами IDO1, включая, но не ограничиваясь ими, BLV-0801, эпакадостат, F-001287, GBV-1012, GBV-1028, GDC-0919, индоксимод, NKTR-218, вакцину на основе NLG-919, PF-06840003, производные пиранонафтохинона (SN-35837), ресминостат, SBLK-200802 и shIDO-ST.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (I), формулы (Ia), формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa), формулы (IIIb), формулы (IIIc), формулы (IIId), формулы (IV) или формулы (IVa), или его таутомер или фармацевтически приемлемая соль подходит для лечения рака в комбинации с ингибитором митоген-активируемой протеинкиназы (MEK). Ингибиторы MEK, подходящие для комбинированного лечения с соединением(ями) формулы (I), формулы (Ia), формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa), формулы (IIIb), формулы (IIIc), формулы (IIId), формулы (IV) или формулы (IVa), включают антрохинонол, биниметиниб, кобиметиниб (GDC-0973, XL-518), MT-144, селуметиниб (AZD6244), сорафениб, траметиниб (GSK1120212), упросертиб и траметиниб.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (I), формулы (Ia), формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa), формулы (IIIb), формулы (IIIc), формулы (IIId), формулы (IV) или формулы (IVa), или его таутомер или фармацевтически приемлемая соль подходит для лечения рака в комбинации с ингибиторами киназы, регулирующей апоптотические сигналы (ASK): ингибиторы ASK включают, но не ограничиваются ими, те, которые описаны в WO 2011/008709 (Gilead Sciences) и WO 2013/112741 (Gilead Sciences), включая, например, селонсертиб.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (I), формулы (Ia), формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa), формулы (IIIb), формулы (IIIc), формулы (IIId), формулы (IV) или формулы (IVa), или его таутомер или фармацевтически приемлемую соль можно комбинировать с ингибиторами кластера дифференцировки 47 (CD47). Примеры ингибиторов CD47 включают, но не ограничиваются ими, анти-CD47 mAb (Vx-1004), античеловеческие mAb CD47 (CNTO-7108), CC-90002, CC-90002-ST-001, гуманизированные анти-CD47 антитела (Hu5F9-G4), NI-1701, NI-1801, RCT-1938 и TTI-621.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (I), формулы (Ia), формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa), формулы (IIIb), формулы (IIIc), формулы (IIId), формулы (IV) или формулы (IVa), или его таутомер или фармацевтически приемлемую соль можно комбинировать с ингибиторами циклин-зависимой киназы (CDK). Ингибиторы CDK включают ингибиторы CDK 1, 2, 3, 4, 6 и 9, такие как абемациклиб, алвоцидиб (HMR-1275, флавопиридол), AT-7519, FLX-925, LEE001, палбоциклиб, рибоциклиб, ригосертиб, селинексор, UCN-01 и TG-02.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (I), формулы (Ia), формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa), формулы (IIIb), формулы (IIIc), формулы (IIId), формулы (IV) или формулы (IVa), или его таутомер или фармацевтически приемлемую соль можно комбинировать с ингибиторами рецептора домена дискоидина (DDR) для лечения рака. Ингибиторы DDR включают ингибиторы DDR1 и/или DDR2. Примеры ингибиторов DDR включают, но не ограничиваются ими, те, которые описаны в WO 2014/047624 (Gilead Sciences), US 2009-0142345 (Takeda Pharmaceutical), US 2011-0287011 (Oncomed Pharmaceuticals), WO 2013/027802 (Chugai Pharmaceutical) и WO 2013/034933 (Imperial Innovations).

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (I), формулы (Ia), формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa), формулы (IIIb), формулы (IIIc), формулы (IIId), формулы (IV) или формулы (IVa), или его таутомер или фармацевтически приемлемую

соль можно комбинировать с ингибиторами гистондеацетилазы (HDAC), такими как описаны в патенте США 8575353, и их эквивалентами. Дополнительные примеры ингибиторов HDAC включают, но не ограничиваются ими, абексиностат, ACY-241, AR-42, BEBT-908, белиностат, CKD-581, CS-055 (HBI-8000), CUDC-907, энтиностат, гивиностат, моцетиностат, панобиностат, працинoстат, квизиностат (JNJ-26481585), ресминостат, риколиностат, SHP-141, вальпроевую кислоту (VAL-001) и вориностат.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (I), формулы (Ia), формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa), формулы (IIIb), формулы (IIIc), формулы (IIId), формулы (IV) или формулы (IVa), или его таутомер или фармацевтически приемлемая соль подходит для лечения рака в комбинации со стандартной схемой лечения соответствующего рака. Специалистам в данной области техники известны современные стандартные схемы лечения в конкретной области противораковой терапии или в отношении конкретного рака.

Некоторые варианты реализации настоящей заявки включают или подразумевают применение одного или более дополнительных терапевтических агентов. Один или более дополнительных терапевтических агентов могут представлять собой агент, подходящий для лечения рака, воспаления, аутоиммунного заболевания и/или связанных с ними состояний. Один или более дополнительных терапевтических агентов могут представлять собой химиотерапевтический агент, антиангиогенный агент, противофиброзный агент, противовоспалительный агент, иммуномодулирующий агент, иммунотерапевтический агент, терапевтическое антитело, радиотерапевтический агент, антинеопластический агент, противораковый агент, антипролиферативный агент или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации соединение(ия), описанное в настоящем документе, можно использовать или комбинировать с химиотерапевтическим агентом, антиангиогенным агентом, противофиброзным агентом, противовоспалительным агентом, иммуномодулирующим агентом, иммунотерапевтическим агентом, терапевтическим антителом, радиотерапевтическим агентом, антинеопластическим агентом или противораковым агентом, антипролиферативным агентом или любой их комбинацией.

В одном варианте реализации соединение формулы (I), формулы (Ia), формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa), формулы (IIIb), формулы (IIIc), формулы (IIId), формулы (IV) или формулы (IVa) или его таутомер или фармацевтически приемлемую соль, необязательно в комбинации с дополнительным противораковым агентом, описанным в настоящем документе, можно использовать или комбинировать с антинеопластическим агентом или противораковым агентом, противофиброзным агентом или противовоспалительным агентом, или иммуномодулирующим агентом.

В одном варианте реализации предложены наборы, содержащие фармацевтическую композицию, которая содержит соединение формулы (I), формулы (Ia), формулы (II) или формулы (IIa) или его таутомер или фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один дополнительный противораковый агент или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. В одном варианте реализации предложены наборы, содержащие фармацевтическую композицию, которая содержит соединение формулы (I), формулы (Ia), формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa), формулы (IIIb), формулы (IIIc), формулы (IIId), формулы (IV) или формулы (IVa) или его таутомер или фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один дополнительный противораковый агент или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. В одном варианте реализации набор содержит инструкции по применению для лечения рака. В одном варианте реализации инструкции в наборе относятся к применению фармацевтической композиции для лечения гематологического злокачественного заболевания, множественной миеломы, рака молочной железы, рака толстой и прямой кишок, рака кожи, меланомы, рака яичника, рака почки, мелкоклеточного рака легких, немелкоклеточного рака легких, лимфомы и/или лейкоза.

В изобретении также предложен способ лечения субъекта, проходящего одну или более стандартных терапий, таких как химиотерапия, радиотерапия, иммунотерапия, хирургическая операция или их комбинация, включающий введение или совместное введение указанному субъекту соединения формулы (I), формулы (Ia), формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa), формулы (IIIb), формулы (IIIc), формулы (IIId), формулы (IV) или формулы (IVa) или его таутомера или фармацевтически приемлемой соли. Соответственно, одно или более соединений формулы (I), формулы (Ia), формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa), формулы (IIIb), формулы (IIIc), формулы (IIId), формулы (IV) или формулы (IVa), или их таутомеров или фармацевтически приемлемых солей можно вводить до, во время или после введения химиотерапии, радиотерапии, иммунотерапии, осуществления хирургической операции или их комбинации.

В одном варианте реализации субъектом может быть человек, который (i) по существу невосприимчив по меньшей мере к одному химиотерапевтическому лечению, или (ii) находится в стадии рецидива после химиотерапевтического лечения, или (i) и (ii). В некоторых вариантах реализации субъект невосприимчив по меньшей мере к двум, по меньшей мере трем или по меньшей мере четырем химиотерапевтическим лечениям (включая стандартные или экспериментальные химиотерапевтические препараты).

В одном варианте реализации субъект невосприимчив по меньшей мере к одном, по меньшей мере двум, по меньшей мере трем или по меньшей мере четырем химиотерапевтическим лечениям (включая стандартные или экспериментальные химиотерапевтические препараты), выбранным из флударабина,

ритуксимаба, обинутузумаба, алкилирующих агентов, алемтузумаба и других химиотерапевтических схем, таких как CHOP (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизон); R-CHOP (ритуксимаб-CHOP); гипер-CVAD (гиперфракционированный циклофосфамид, винкристин, доксорубицин, дексаметазон, метотрексат, цитарабин); R-гипер-CVAD (ритуксимаб-гипер-CVAD); FCM (флударабин, циклофосфамид, митоксантрон); R-FCM (ритуксимаб, флударабин, циклофосфамид, митоксантрон); бортезомиба и ритуксимаба; темсиролимуса и ритуксимаба; темсиролимуса и Velcade®; йод-131-тозитумомаба (Bexxar®) и CHOP; CVP (циклофосфамид, винкристин, преднизон); R-CVP (ритуксимаб-CVP); ICE (ифосфамид, карбоплатин, этопозид); R-ICE (ритуксимаб-ICE); FCR (флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб); FR (флударабин, ритуксимаб); и D.T. PACE (дексаметазон, талидомид, цисплатин, Adriamycin®, циклофосфамид, этопозид).

Другие примеры химиотерапевтических препаратов (включая стандартные или экспериментальные химиотерапевтические препараты) описаны ниже. Кроме того, лечение некоторых лимфом рассмотрено в публикациях Cheson, B.D., Leonard, J.P., "Monoclonal Antibody Therapy for B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma" The New England Journal of Medicine 2008, 359(6), с. 613-626; и Wierda, W.G., "Current and Investigational Therapies for Patients with CLL" Hematology 2006, с. 285-294. Заболеваемость лимфомой в Соединенных Штатах Америки рассмотрена в публикации Morton, L.M., et al. "Lymphoma Incidence Patterns by WHO Subtype in the United States, 1992-2001" Blood 2006, 107(1), с 265-276.

Примеры иммунотерапевтических агентов, используемых для лечения лимфомы или лейкоза, включают, но не ограничиваются ими, ритуксимаб (такой как Rituxan), алемтузумаб (такой как Campath, MabCampath), анти-CD19 антитела, анти-CD20 антитела, анти-MN-14 антитела, анти-TRAIL, анти-TRAIL DR4 и DR5 антитела, анти-CD74 антитела, аполизумаб, бевацизумаб, CHIR-12.12, эпратузумаб (hLL2-анти-CD22 гуманизированное антитело), галиксимаб, ha20, ибритумомаб тиуксетан, лумиликсимаб, милатузумаб, офатумумаб, PRO131921, SGN-40, аналог пептидной вакцины WT-1, пептидную вакцину WT1 126-134, тозитумомаб, аутологичный препарат HSPPC-96 из опухоли человека и велтузумаб. Дополнительные иммунотерапевтические агенты включают применение противораковых вакцин на основе генетического состава опухоли конкретного пациента, например примером вакцины против лимфомы является GTOP-99 (MyVax®).

Примеры химиотерапевтических агентов для лечения лимфомы или лейкоза включают альдеслейкин, альвоцидиб, антинеопластон AS2-1, антинеопластон A10, антитимоцитарный глобулин, амифостина тригидрат, аминокамптотецин, триоксид мышьяка, бета-алетин, ингибитор семейства белков Bcl-2 ABT-263, BMS-345541, бортезомиб (Velcade®), бриостатин 1, бусульфан, карбоплатин, кампат-1H, CC-5103, кармустин, ацетат каспофунгина, клофарабин, цисплатин, кладрибин (Leustarin), хлорамбуцил (Leukeran), куркумин, циклоспорин, циклофосфамид (Cyloxan, Endoxan, Endoxana, Cyclostin), цитарабин, денилейкин дифтитокс, дексаметазон, DT PACE, доцетаксел, доластатин 10, доксорубицин (Adriamycin®, Adriblastine), гидрохлорид доксорубицина, энзастаурин, эпоэтин-альфа, этопозид, эверолимус (RAD001), фенретинид, филграстим, мелфалан, месна, флавопиридол, флударабин (Fludara), гелданамицин (17-AAG), ифосфамид, гидрохлорид иринотекана, иксабепилон, леналидомид (Revlimid®, CC-5013), лимфокин-активируемые клетки-киллеры, мелфалан, метотрексат, гидрохлорид митоксантрона, мотексафин гадолиния, микофенолат мофетила, наларабин, облимерсен (Genasense), обатоклакс (GX15-070), облимерсен, ацетат октреотида, жирные кислоты омега-3, оксалиплатин, паклитаксел, PD0332991, ПЭГилированный липосомный доксорубицин-гидрохлорид, пегфилграстим, пентастатин (Nipent), перифосин, преднизолон, преднизон, R-росковитин (Selicilib, CYC202), рекомбинантный интерферон-альфа, рекомбинантный интерлейкин-12, рекомбинантный интерлейкин-11, рекомбинантный лиганд flt3, рекомбинантный тромбопоэтин человека, ритуксимаб, сарграмостим, цитрат силденафила, симвастатин, сиролимус, стирилсульфоны, такролимус, танеспимицин, темсиролимус (CCl-779), талидомид, терапевтические аллогенные лимфоциты, тиотепа, типифарниб, Velcade® (бортезомиб или PS-341), винкристин (Oncovin), сульфат винкристина, дитартрат винорелбина, вориностат (SAHA), вориностат и FR (флударабин, ритуксимаб), CHOP (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизон), CVP (циклофосфамид, винкристин и преднизон), FCM (флударабин, циклофосфамид, митоксантрон), FCR (флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб), гипер-CVAD (гиперфракционированный циклофосфамид, винкристин, доксорубицин, дексаметазон, метотрексат, цитарабин), ICE (ифосфамид, карбоплатин и этопозид), MCP (митоксантрон, хлорамбуцил и преднизолон), R-CHOP (ритуксимаб плюс CHOP), R-CVP (ритуксимаб плюс CVP), R-FCM (ритуксимаб плюсFCM), R-ICE (ритуксимаб-ICE) и R-MCP (ритуксимаб-MCP).

В некоторых вариантах реализации рак представляет собой меланому. Подходящие агенты для применения в комбинации с соединениями, описанными в настоящем документе, включают, без ограничения, дакарбазин (DTIC), необязательно вместе с другими химиотерапевтическими препаратами, такими как кармустин (BCNU) и цисплатин; "схема Дартмута", которая состоит из DTIC, BCNU, цисплатина и тамоксифена; комбинацию цисплатина, винбластина и DTIC, темозоломид или YERVOY™. Соединения, описанные в настоящем документе, также можно комбинировать с иммунотерапевтическими препаратами, включая цитокины, такие как интерферон-альфа, интерлейкин 2 и фактор некроза опухоли

(TNF), для лечения меланомы.

Соединения, описанные в настоящем документе, также можно использовать в комбинации с вакцинотерапией для лечения меланомы. Вакцины против меланомы в некотором роде подобны противовирусным вакцинам, которые используют для предупреждения заболеваний, вызываемых вирусами, такими как полиомиелит, корь и паротит. Ослабленные клетки меланомы или части клеток меланомы, называемые антигенами, можно вводить посредством инъекции пациенту для стимуляции иммунной системы организма для разрушения клеток меланомы.

Меланомы, поражающие руки или ноги, также можно лечить комбинацией агентов, содержащей одно или более соединений, описанных в настоящем документе, с применением, например, технологии изолированной гипертермической перфузии конечностей. В таком протоколе лечения временно изолируют кровоток пораженной конечности от остальной части тела и вводят инъекцию высоких доз химиотерапевтического агента в артерию, питающую конечность, обеспечивая высокие дозы в зоне опухоли без воздействия указанных доз на внутренние органы, которое в противном случае может вызывать тяжелые побочные эффекты. Обычно жидкость нагревают до 102-104°F (38,9-40°C). В такой химиотерапевтической процедуре чаще всего используют мелфалан. Его можно вводить вместе с другим агентом, называемым фактором некроза опухоли (TNF), и необязательно в комбинации с соединением формулы (I), формулы (Ia), формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa), формулы (IIIb), формулы (IIIc), формулы (IIId), формулы (IV) или формулы (IVa).

Терапевтические средства лечения могут быть дополнены или комбинированы с любым из вышеуказанных терапевтических средств с пересадкой стволовых клеток или с лечением с их применением. Одним из примеров модифицированного подхода является радиоиммунотерапия, в которой моноклональное антитело комбинируют с радиоизотопной частицей, такой как индий In 111, иттрий Y 90, йод I-131. Примеры комбинированных терапевтических средств включают, но не ограничиваются ими, йод-131 тозитумомаб (Bexxar®), иттрий-90 ибритумомаб тиуксетан (Zevalin®), Bexxar® с CHOP.

Другие терапевтические процедуры, применимые в комбинации с лечением с использованием соединения формулы (I), формулы (Ia), формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa), формулы (IIIb), формулы (IIIc), формулы (IIId), формулы (IV) или формулы (IVa) или его таутомера или фармацевтически приемлемой соли, включают трансплантацию стволовых клеток периферической крови, трансплантацию аутологичных гематопоэтических стволовых клеток, трансплантацию аутологичного костного мозга, терапию с антителами, биологическую терапию, терапию с ингибиторами ферментов, общее облучение тела, инфузию стволовых клеток, абляцию костного мозга с поддержкой стволовых клеток, трансплантацию обработанных in vitro стволовых клеток периферической крови, трансплантацию пуповинной крови, иммуноферментную технологию, фармакологические исследования, гамма-лучевую терапию с использованием кобальта-60 с низким значением LET, блеомицин, стандартные хирургические операции, лучевую терапию и трансплантацию немиелоаблативных аллогенных гематопоэтических стволовых клеток.

В некоторых варианте реализации настоящего изобретения предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I), формулы (Ia), формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa), формулы (IIIb), формулы (IIIc), формулы (IIId), формулы (IV) или формулы (IVa) или его таутомер или фармацевтически приемлемую соль в комбинации с MMP9-связывающим белком и/или одним или более дополнительными терапевтическими агентами, и фармацевтически приемлемый разбавитель, носитель или вспомогательное вещество. В одном варианте реализации фармацевтические композиции содержат MMP9-связывающий белок, один или более дополнительных терапевтических агентов и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель. В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции содержат соединение формулы (I) и анти-MMP9 антитело AB0045.

В одном варианте реализации фармацевтические композиции содержат соединение формулы (I), формулы (Ia), формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa), формулы (IIIb), формулы (IIIc), формулы (IIId), формулы (IV) или формулы (IVa) или его таутомер или фармацевтически приемлемую соль, анти-MMP9 антитело AB0045, по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент, который представляет собой иммуномодулирующий агент, и фармацевтически приемлемый разбавитель, носитель или вспомогательное вещество. В некоторых других вариантах реализации фармацевтические композиции содержат анти-MMP9 антитело AB0045, по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент, который представляет собой противовоспалительный агент, и фармацевтически приемлемый разбавитель, носитель или вспомогательное вещество. В некоторых других вариантах реализации фармацевтические композиции содержат соединение формулы (I), формулы (Ia), формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa), формулы (IIIb), формулы (IIIc), формулы (IIId), формулы (IV) или формулы (IVa) или его таутомер или фармацевтически приемлемую соль, анти-MMP9 антитело AB0045, по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент, который представляет собой антинеопластический агент или противораковый агент, и фармацевтически приемлемый разбавитель, носитель или вспомогательное вещество. В одном варианте реализации соединения MMP9, подходящие для комбинированного лечения с соединением формулы (I), формулы (Ia), формулы (II), формулы (IIa), формулы

(III), формулы (IIIa), формулы (IIIb), формулы (IIIc), формулы (IIId), формулы (IV) или формулы (IVa), или его таутомером или фармацевтически приемлемой солью, включают, но не ограничиваются ими, маримастат (BB-2516), ципемастат (Ro 32-3555) и соединения, описанные в WO 2012/027721 (Gilead Biologies).

В одном варианте реализации один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой иммуномодулирующий агент, например, иммуностимулирующий или иммунодепрессивный агент. В некоторых других вариантах реализации иммуномодулирующий агент представляет собой агент, способный изменять функцию иммунных контрольных точек, включая каскады CTLA-4, LAG-3, B7-H3, B7-H4, Tim3, BTLA, KIR, A2aR, CD200 и/или PD-1. В других вариантах реализации иммуномодулирующий агент представляет собой агент, модулирующий иммунную контрольную точку. Иллюстративные агенты, модулирующие иммунную контрольную точку, включают анти-CTLA-4 антитело (например, ипилимумаб), анти-LAG-3 антитело, анти-B7-H3 антитело, анти-B7-H4 антитело, анти-Tim3 антитело, анти-BTLA антитело, анти-KIR антитело, анти-A2aR антитело, анти-CD200 антитело, анти-PD-1 антитело, анти-PD-L1 антитело, анти-CD28 антитело, анти- CD80 или - CD86 антитело, анти-B7RP1 антитело, анти-B7-H3 антитело, анти-HVEM антитело, анти-CD137 или -CD137L антитело, анти-OX40 или -OX40L антитело, анти-CD40 или -CD40L антитело, анти-GAL9 антитело, анти-IL-10 антитело и препарат A2aR. Для некоторых таких генных продуктов иммунных путей предусмотрено использование антагонистов или агонистов указанных генных продуктов, а также низкомолекулярных модуляторов указанных генных продуктов. В одном варианте реализации иммуномодулирующий агент представляет собой анти-PD-1 или анти-PD-L1 антитело. В некоторых вариантах реализации иммуномодулирующие агенты включают агенты, способные изменять функцию медиаторов в сигнальных путях, опосредованных цитокинами.

В некоторых вариантах реализации одна или более дополнительных терапий или противораковых агентов представляет собой генную терапию или клеточную терапию рака. Генная терапия и клеточная терапия рака включают внедрение нормального гена в раковые клетки для замены мутированного или измененного гена; генетическую модификацию для сайленсинга мутированного гена; генетические подходы для непосредственного уничтожения раковых клеток; включая инфузию иммунных клеток, предназначенных для замены большей части собственной иммунной системы пациента для усиления иммунного ответа на раковые клетки или для активации собственной иммунной системы пациента (Т-клетки или естественные клетки-киллеры) для уничтожения раковых клеток, или для обнаружения и уничтожения раковых клеток; генетические подходы для модификации клеточной активности для дальнейшего изменения эндогенной иммунной реактивности против рака. Неограничивающими примерами являются Algenpantucel-L (2 линии клеток поджелудочной железы), Sipuleucel-T, система липосомной нанодоставки SGT-53 (scL) гена p53; Т-клеточная терапия, например, CD19 CAR-T Tisagenlecleucel-T (CTL019) WO 2012079000, WO 2017049166, аксикабтаген цилолейцел (KTE-C19) US 7741465, US 6319494, JCAR-015 US 7446190, JCAR-014, JCAR-020, JCAR-024, JCAR-023, JTCR-016, JCAR-018 WO 2016090190, JCAR-017, (WO 2016196388, WO 2016033570, WO 2015157386), BPX-501 US9089520, WO 2016100236, AU-105, UCART-22, ACTR-087, P-BCMA-101; активированные аллогенные естественные клетки-киллеры CNDO-109-AANK, FATE-NK100 и гематопоэтические стволовые клетки LFU-835.

В одном варианте реализации один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой ингибитор иммунной контрольной точки. Опухоли поражают иммунную систему благодаря механизму, известному как истощение Т-клеток, который обусловлен хроническим воздействием антигенов и характеризуется повышенной регуляцией ингибирующих рецепторов. Указанные ингибирующие рецепторы служат в качестве иммунных контрольных точек для предотвращения неконтролируемых иммунных реакций.

PD-1 и со-ингибирующие рецепторы, такие как цитотоксичный Т-лимфоцитарный антиген 4 (CTLA-4, аттенюатор B- и Т-лимфоцитов (BTLA; CD272), Т-клеточный иммуноглобулин и муциновый домен-3 (Tim-3), ген-3 активации лимфоцитов (Lag-3; CD223), и другие часто упоминаются как регуляторы контрольных точек. Они действуют как молекулярные детерминанты, определяющие, должен ли продолжаться клеточный цикл и другие внутриклеточные процессы передачи сигналов, на основании внеклеточной информации.

Помимо специфического распознавания антигенов через Т-клеточный рецептор (TCR), активация Т-клеток регулируется балансом положительных и отрицательных сигналов, подаваемых костимулирующими рецепторами. Указанные поверхностные белки обычно являются членами суперсемейств рецепторов TNF или B7. Агонистические антитела, направленные против активирующих костимулирующих молекул и блокирующих антител против отрицательных костимулирующих молекул, могут усиливать стимуляцию Т-клеток для ускорения разрушения опухоли.

Белок 1 запрограммированной гибели клеток (PD-1 или CD279), трансмембранный белок 1 типа размером 55 кДа, является членом семейства CD28 костимулирующих рецепторов Т-клеток, которое включает члены суперсемейства иммуноглобулинов CD28, CTLA-4, индуцибельный костимулятор (ICOS) и BTLA. PD-1 в высокой степени экспрессируется на активированных Т-клетках и B-клетках. Экспрессию PD-1 также можно обнаружить на подмножествах Т-клетках памяти с различной степенью

экспрессии. Идентифицированы два лиганда, специфических к PD-1: лиганд 2 запрограммированной гибели (PD-L1, также известный как B7-H1 или CD274) и PD-L2 (также известный как B7-DC или CD273). Показано, что PD-L1 и PD-L2 подавляют активацию Т-клеток при связывании с PD-1 в мышиных и человеческих системах (Okazaki et al, Int. Immunol., 2007; 19: 813-824). Взаимодействие PD-1 с его лигандами, PD-L1 и PD-L2, которые экспрессируются на антиген-презентирующих клетках (APC) и дендритных клетках (DCs), передают отрицательный регулирующий сигнал для понижающего модулирования активированного Т-клеточного иммунного ответа. Блокада PD-1 подавляет указанный негативный сигнал и усиливает реакцию Т-клеток. В многочисленных исследованиях показано, что в микроокружении рака используется сигнальный путь PD-L1/PD-1, и что индукция экспрессии PD-L1 связана с подавлением иммунного ответа на рак, что обеспечивает возможность прогрессирования и метастаза рака. Сигнальный путь PD-L1/ PD-1 является главным механизмом уклонения рака от иммунного ответа по нескольким причинам. Указанный путь участвует в подавлении иммунного ответа активированных эффекторных Т-клеток, находящихся на периферии. PD-L1 активируется в микроокружении рака, при этом PD-1 также активируется на активированных инфильтрующихся Т-клетках опухоли, тем самым вероятно усиливая замкнутый цикл ингибирования. Указанный путь также сложным образом участвует во врожденной и адаптивной иммунной регуляции посредством двунаправленной передачи сигналов. Указанные факторы обусловливают центральное положение комплекса PD-1/PD-L1, посредством которого рак может изменять иммунный ответ и ускорять собственное развитие.

Первый ингибитор иммунной контрольной точки, подлежащий клиническому исследованию, представляет собой ипилимумаб (Yervoy, Bristol-Myers Squibb), mAb CTLA-4. CTLA-4 принадлежит к иммуноглобулиновому суперсемейству рецепторов, которое также включает PD-1, BTLA, TIM-3 и V-доменный иммуноглобулиновый суппресор активации Т-клеток (VTSTA). Анти-CTLA-4 mAb является мощным ингибитором конечной точки, который удаляет "разрыв" в нативных и обработанных антигеном клетках.

Лечение усиливает противоопухолевую функцию Т-клеток CD8+, увеличивает отношение Т-клеток CD8+ к регуляторным Т-клеткам Foxp3+ и ингибирует подавляющую функцию регуляторных Т-клеток. TIM-3 идентифицирован как другой важный ингибирующий рецептор, экспрессируемый истощенными Т-клетками CD8+. В мышиных моделях рака показано, что большинство дисфункциональных, инфильтрующихся в опухоли Т-клеток CD8+, фактически со-экспрессируют PD-1 и LAG-3. LAG-3 является другим недавно идентифицированным ингибирующим рецептором, который ограничивает функцию эффекторных Т-клеток и усиливает подавляющую активность регуляторных Т-клеток. Недавно было выявлено, что PD-1 и LAG-3 массово со-экспрессируются инфильтрующимися в опухоль Т-клетками у мышей, и что комбинированная блокада PD-1 и LAG-3 вызывает мощный синергетический противоопухолевый иммунный ответ в мышиных моделях рака.

Так, в одном варианте реализации настоящего изобретения предложено применение соединения формулы (I), формулы (Ia), формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa), формулы (IIIb), формулы (IIIc), формулы (IIId), формулы (IV) или формулы (IVa), или его таутомера или фармацевтически приемлемой соли в комбинации с одним или более дополнительными ингибиторами иммунной контрольной точки. В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено применение соединения формулы (I), формулы (Ia), формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa), формулы (IIIb), формулы (IIIc), формулы (IIId), формулы (IV) или формулы (IVa), или его таутомера или фармацевтически приемлемой соли с одним или более ингибиторами иммунной контрольной точки и с анти-MMP9 антителом или его антигенсвязывающим фрагментом для лечения или предупреждения рака. В некоторых вариантах реализации ингибиторы иммунной контрольной точки могут представлять собой анти-PD-1 и/или анти-PD-L1 антитело или ингибитор взаимодействия анти-PD-1/PL-L1. В некоторых вариантах реализации анти-PD-L1 антитело может представлять собой антитело B7-H1, антитело BMS 936559, антитело MPDL3280A (атезолизумаб), антитело MEDI-4736, антитело MSB0010718C или их комбинации. В соответствии с другим вариантом реализации, анти-PD-1 антитело может представлять собой антитело ниволумаб, антитело пембролизумаб, антитело пидилизумаб или их комбинации.

Кроме того, на PD-1 также можно направленно воздействовать с применением AMP-224, который представляет собой рекомбинантный гибридный белок PD-L2-IgG. Дополнительные антагонисты ингибирующих путей в иммунном ответе включают IMP321, растворимый гибридный белок Ig LAG-3 и агонист MHC II класса, который используют для усиления иммунной реакции на опухоли. Лирилумаб является антагонистом рецептора KIR, а BMS 986016 является антагонистом LAG3. Каскад TIM-3-галектин-9 представляет собой еще один ингибирующий путь контрольной точки, который также является перспективной мишенью для ингибирования контрольной точки. RX518 направленно воздействует и активирует индуцированный глюкокортикоидами рецептор фактора некроза опухоли (GITR), член суперсемейства рецепторов TNF, который экспрессируется на поверхности многих типов иммунных клеток, включая регуляторные Т-клетки, эффекторные Т-клетки, В-клетки, естественные клетки-киллеры (NK) и активированные дендритные клетки. Так, в одном варианте реализации соединение формулы (I) или его таутомер, или фармацевтически приемлемую соль используют в комбинации с IMP321, лирилумабом и/или BMS 986016.

Анти-PD-1 антитела, которые можно использовать в композициях и способах, описанных в настоящем документе, включают, но не ограничиваются ими: ниволумаб /MDX-1106/BMS-936558/ONO1152, полное человеческое lgG4 анти-PD-1 моноклональное антитело; пидилизумаб (MDV9300/CT-011), гуманизированное моноклональное антитело IgG1; пембролизумаб (MK-3475/пембролизумаб/ламбролизумаб), гуманизированное моноклональное антитело IgG4; дурвалумаб (MEDI-4736) и атезолизумаб. Анти-PD-L1 антитела, которые можно использовать в композициях и способах, описанных в настоящем документе, включают, но не ограничиваются ими: авелумаб; BMS-936559, полное человеческое антитело IgG4; атезолизумаб (MPDL3280A/RG-7446), человеческое моноклональное антитело; MEDI4736; MSB0010718C и MDX1105-01.

В одном варианте реализации соединение формулы (I), формулы (Ia), формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa), формулы (IIIb), формулы (IIIc), формулы (IIId), формулы (IV) или формулы (IVa), или его таутомер или фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в комбинации с анти-PD-1 антителом ниволумабом, пембролизумабом и/или пидилизумабом. В одном варианте реализации анти-PD-L1 антитело, пригодное для комбинированного лечения с соединением формулы (I), формулы (Ia), формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa), формулы (IIIb), формулы (IIIc), формулы (IIId), формулы (IV) или формулы (IVa), или его таутомером или фармацевтически приемлемой солью, представляет собой BMS-936559, атезолизумаб или авелумаб. В одном варианте реализации иммуномодулирующий агент ингибирует путь иммунной контрольной точки. В другом варианте реализации путь иммунной контрольной точки выбран из CTLA-4, LAG-3, B7-H3, B7-H4, Tim3, BTLA, KIR, A2aR, CD200 и PD-1. Дополнительные антитела, которые можно использовать в комбинации с соединением формулы (I), формулы (Ia), формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa), формулы (IIIb), формулы (IIIc), формулы (IIId), формулы (IV) или формулы (IVa), или его таутомером или фармацевтически приемлемой солью, в композициях и способах, описанных в настоящем документе, включают анти-PD-1 и анти-PD-L1 антитела, описанные в патентах США № 8008449 и 7943743, соответственно.

В одном варианте реализации один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой противовоспалительный агент. В некоторых других вариантах реализации противовоспалительный агент представляет собой ингибитор фактора некроза опухоли альфа (TNF-$\alpha$). В данном контексте термины "TNF альфа", "TNF-$\alpha$" и "TNFa" использованы взаимозаменяемо. TNF-$\alpha$ представляет собой провоспалительный цитокин, секретируемый, главным образом, макрофагами, а также многими другими типами клеток, включая лимфоидные клетки, мастоциты, эндотелиальные клетки, миоциты сердца, адипозную ткань, фибробласты и нейронную ткань. TNF-$\alpha$ также известен как эндотоксин-индуцированный фактор в сыворотке, кахектин и индуктор дифференцировки. Семейство факторов некроза опухоли (TNF) включает TNF альфа, TNF бета, лиганд CD40 (CD40L), лиганд Fas (FasL), TNF-связанный лиганд, вызывающий апоптоз (TRAIL), и LIGHT (гомологичный лимфотоксинам, демонстрирует индуцибельную экспрессию и конкурирует с гликопротеином HSV D за HVEM, рецептор, экспрессируемый Т-лимфоцитами), некоторые из наиболее важных цитокинов, участвующих, среди прочих физиологических процессов, в систематическом воспалении, лизисе опухоли, апоптозе и инициации реакции на острой фазе.

Описанные выше терапевтические агенты, используемые в комбинации с соединением(ями), описанным в настоящем документе, можно использовать, например, в количествах, указанных в упомянутых руководствах, например, в Настольном справочнике врача, или в количествах, обычно известных квалифицированным врачам, т.е. специалистам в данной области техники. В способах согласно настоящему изобретению указанный другой терапевтический агент(ы) можно вводить до, одновременно или после введения соединения(ий) формулы (I), формулы (Ia), формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa), формулы (IIIb), формулы (IIIc), формулы (IIId), формулы (IV) или формулы (IVa) или его таутомера или фармацевтически приемлемой соли. Некоторые другие терапевтические агенты можно объединять в одну лекарственную форму или набор, если это уместно. Например, таблетки, капсулы или жидкие лекарственные формы можно объединять с другими таблетками, капсулами или жидкими лекарственными формами в одну фиксированную или комбинированную лекарственную форму или схему лечения. Другие комбинации можно вводить по отдельности, одновременно или иным образом.

**Получение соединений**

Некоторые варианты реализации настоящего изобретения относятся к способам и промежуточным соединениям, пригодным для получения рассматриваемых соединений или их фармацевтически приемлемых солей.

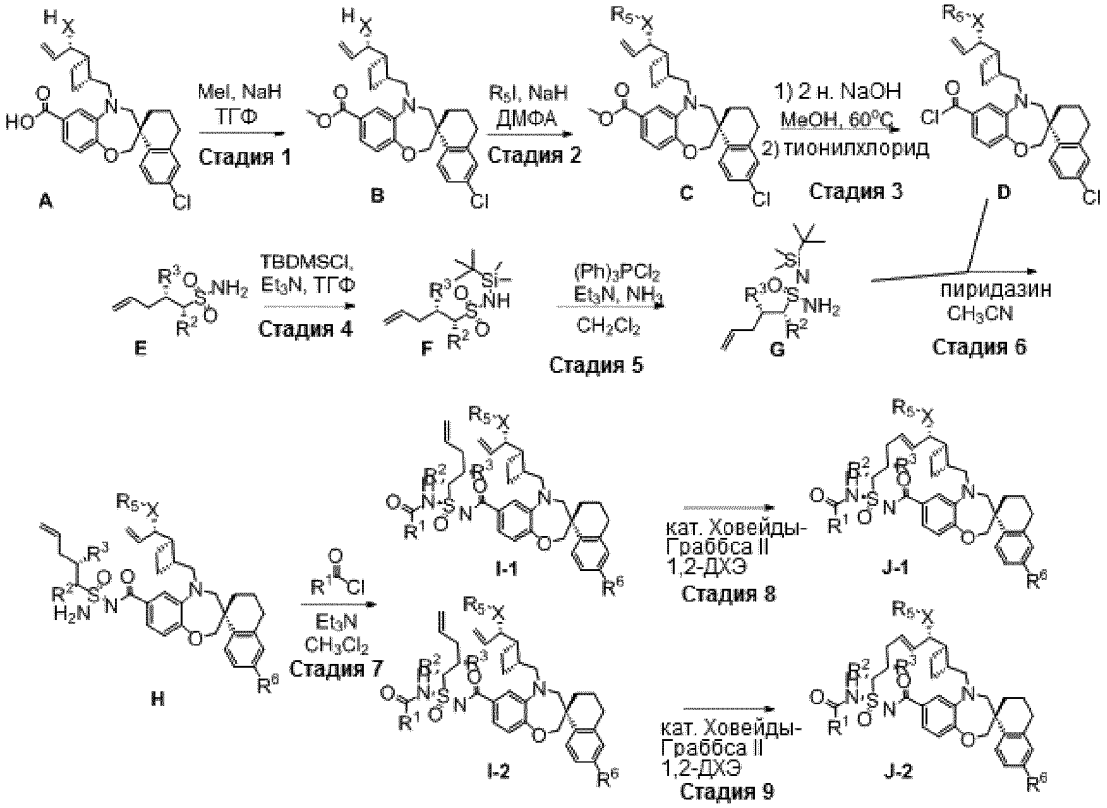
Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть очищены любыми способами, известными в данной области техники, включая хроматографические способы, такие как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), препаративная тонкослойная хроматография, колоночная флэш-хроматография и ионообменная хроматография. Можно использовать любую подходящую неподвижную фазу, включая нормальную и обращенную фазы, а также ионообменные смолы. Чаще всего описанные соединения очищают хроматографией на силикагеле и/или оксиде алюминия.

Во время выполнения любых способов получения рассматриваемых соединений может быть необходимо и/или желательно защитить чувствительные или реакционноспособные группы в любой из рассматриваемых молекул. Это может быть достигнуто с помощью обычных защитных групп, описанных в стандартных научных работах, таких как T.W. Greene and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis," 4e изд., Wiley, Нью-Йорк, 2006. Защитные группы могут быть удалены на подходящей последующей стадии способами, известными из уровня техники.

Общие схемы синтеза.

Схема 1. Получение оптически чистых соединений формулы (I).

Схема 1




Промежуточные соединения A и E могут быть получены способами, описанными в международной публикации № WO 2016/033486.

Стадия 1. Промежуточное соединение B может быть получено обработкой раствора A в подходящем растворителе, например ТГФ, соответствующим основанием, таким как гидрид натрия, с последующей обработкой подходящим алкилирующим агентом, таким как йодметан.

Стадия 2. Промежуточное соединение C может быть получено обработкой раствора B в подходящем растворителе, например ДМФА, соответствующим основанием, таким как гидрид натрия, с последующей обработкой смеси подходящим алкилирующим агентом, таким как йодметан.

Стадия 3. Промежуточное соединение D может быть получено обработкой промежуточного соединения C подходящим основанием, таким как водный раствор NaOH, KOH или LiOH, в соответствующем растворителе, например MeOH, EtOH или ТГФ, при повышенной температуре, предпочтительно 60°C, в течение ночи. После охлаждения смеси, подкисления подходящим кислотным агентом, таким как HCl, концентрирования и фильтрования полученную твердую карбоновую кислоту растворяют в подходящем растворителе, таком как $CH_2Cl_2$ или 1,2-дихлорэтан. Может быть добавлен соответствующий агент, образующий хлорангидрид кислоты, например, тионихлорид или оксалилхлорид, с получением промежуточного соединения D, которое можно сразу использовать на следующей стадии.

Стадия 4. Промежуточное соединение F может быть получено растворением промежуточного соединения E в подходящем растворителе, таком как ТГФ, ДМФА или $CH_2Cl_2$, обработкой соответствующим органическим основанием, таким как триметиламин, диизопропилэтиламин или имидазол, и соответствующим силилирующим агентом, таким как TBDMSCl или TBDMSOTf, при подходящей температуре, предпочтительно при 0°C.

Стадия 5. Промежуточное соединение G может быть получено суспендированием $Ph_3PCl_2$ с подходящем растворителе, таком как $CH_2Cl_2$ или 1,2-дихлорэтан, в атмосфере $N_2$, добавления соответствующего органического основания, такого как триметиламин или диизопропилэтиламин, с последующим добавлением раствора промежуточного соединения F в подходящем растворителе, таком как $CH_2Cl_2$ или 1,2-дихлорэтан, с последующим пропусканием газообразного аммиака.

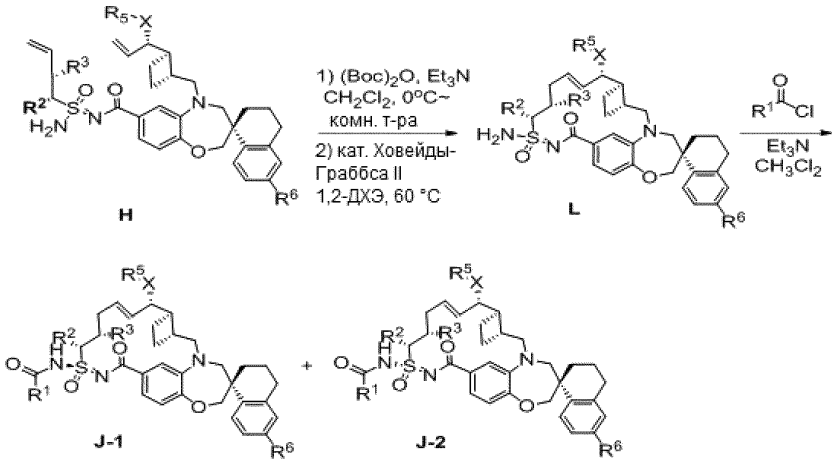
Стадия 6. Промежуточное соединение H может быть получено растворением промежуточного соединения D в подходящем полярном растворителе, таком как ацетонитрил, и добавления пиридазина, а затем промежуточного соединения G в подходящем полярном растворителе, таком как ацетонитрил.

Стадия 7. Промежуточные соединения I-1 и I-2 могут быть получены добавлением триэтиламина и хлорангидрида кислоты при охлаждении на ледяной бане к раствору промежуточного соединения H в подходящем растворителе, таком как $CH_2Cl_2$ или 1,2-дихлорэтан. Два стереоизомера могут быть выделены во время очистки.

Стадии 8 и 9. J-1 и J-2 могут быть получены перемешиванием промежуточного соединения I-1 или I-2, соответственно, с катализатором Ховейды-Граббса 2$^{го}$ поколения в подходящем растворителе, таком как $CH_2Cl_2$ или 1,2-дихлорэтан, при повышенной температуре, предпочтительно 60°C. После концентрирования остаток может быть очищен препаративной ВЭЖХ или колоночной хроматографией на силикагеле.

Схема 2. Получение оптически чистых соединений формулы (I)

Схема 2




J-1 и J-2 также могут быть получены из H, как показано на схеме 2. Раствор промежуточного соединения H в подходящем растворителе, таком как $CH_2Cl_2$ или 1,2-дихлорэтан, можно обрабатывать дитрет-бутилдикарбонатом при охлаждении на ледяной бане, в присутствии соответствующего основания, такого как DIPEA или ТЭА, и при перемешивании при комнатной температуре в течение ночи. После концентрирования и очистки хроматографией на силикагеле смесь Boc-защищенных диастереомеров можно обрабатывать катализатором Ховейды-Граббса 2$^{го}$ поколения в подходящем растворителе, таком как $CH_2Cl_2$ или 1,2-дихлорэтан, при повышенной температуре, предпочтительно при 60°C. После концентрирования смесь диастереомеров L можно ацилировать подходящей ацилирующей системой, такой как хлорангидрид кислоты и органическое основание, или карбоновая кислота с EDCI и органическим основанием.

Схема 3. Получение оптически чистых соединений формулы (I).

J-1 и J-2 также могут быть выделены колоночной хроматографией на силикагеле или хиральной ВЭЖХ после ацилирования промежуточного соединения H и макроциклизации промежуточного соединения I на катализаторе Ховейды-Граббса 2$^{го}$ поколения.

Схема 3

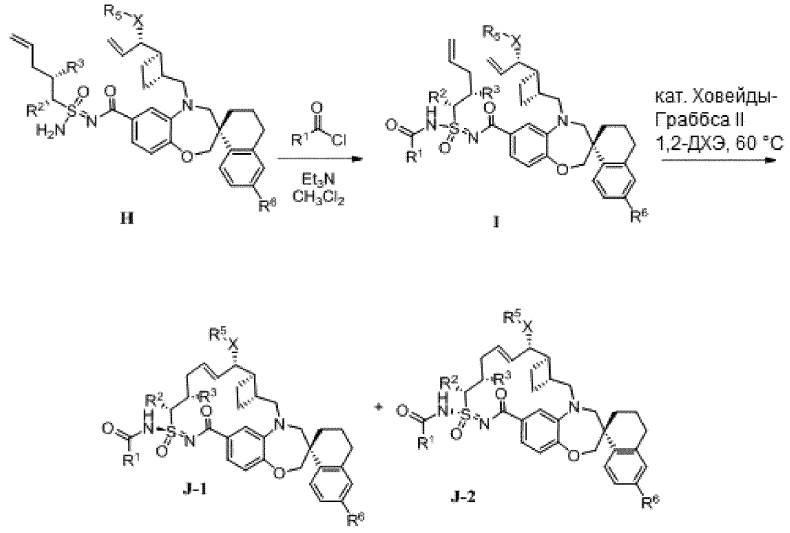
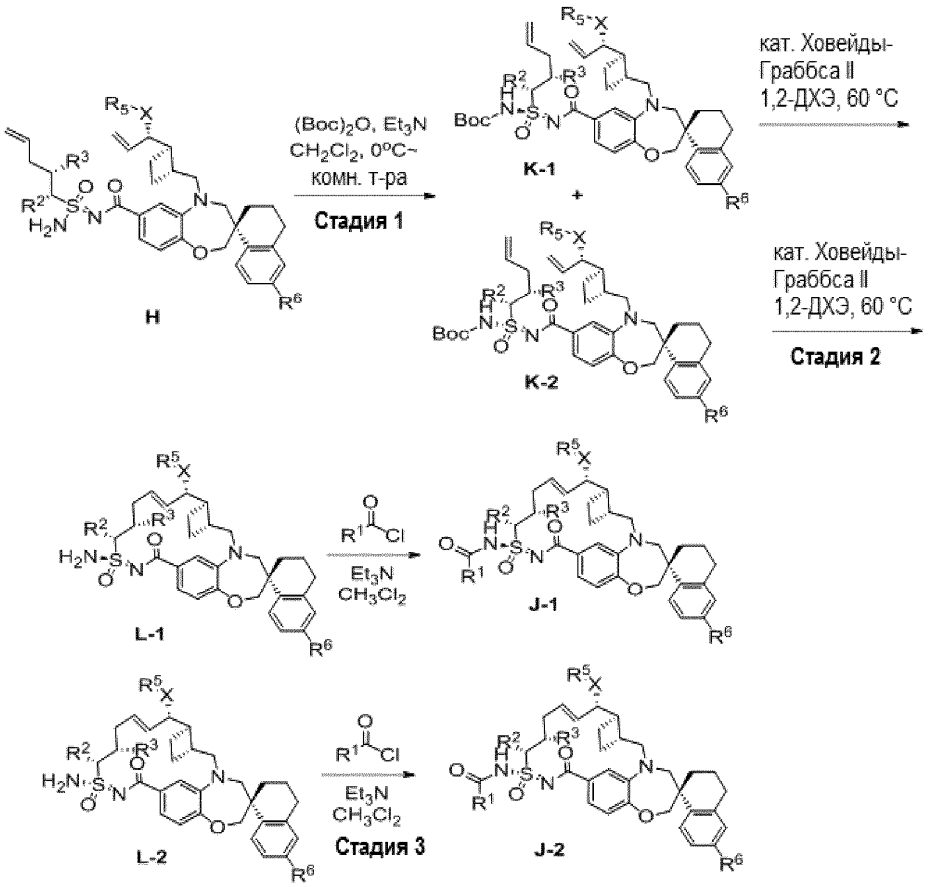


Схема 4. Получение оптически чистых соединений формулы (I)

Схема 4




Стадия 1. Промежуточные соединения K-1 и K-2 могут быть получены добавлением триэтиламина и ди-трет-бутилдикарбоната к раствору промежуточного соединения H в соответствующем растворителе, таком как $CH_2Cl_2$ или 1,2-дихлорэтан, при охлаждении на ледяной бане и перемешивания смеси при комнатной температуре в течение ночи. После концентрирования реакционной смеси остаток может быть очищен препаративной ВЭЖХ или колоночной хроматографией на силикагеле для разделения диастереомеров.

Стадии 2 и 3. J-1 и J-2 могут быть получены перемешиванием промежуточного соединения K-1 или K-2 и катализатора Ховейды-Граббса 2$^{го}$ поколения в подходящем растворителе, таком как $CH_2Cl_2$ или 1,2-дихлорэтан, при повышенной температуре, предпочтительно при 60°C. После концентрирования реакционной смеси и очистки остатка препаративной ВЭЖХ можно добавлять соответствующий ацилирующий агент, такой как хлорангидрид кислоты и органическое основание или карбоновая кислота с EDCI и органическим основанием, для ацилирования промежуточного соединения L-1 или L-2, которое может быть очищено препаративной ВЭЖХ или колоночной хроматографией на силикагеле с получением J-1 или J-2.

Схема 5. Получение оптически чистых соединений формулы (I).

Промежуточные соединения L-1 и L-2 могут быть выделены колоночной хроматографией на силикагеле или хиральной ВЭЖХ после Boc-защиты и макроциклизации на катализаторе Ховейды-Граббса 2$^{го}$ поколения, а затем ацилированы с получением J-1 и J-2, соответственно.

Схема 5

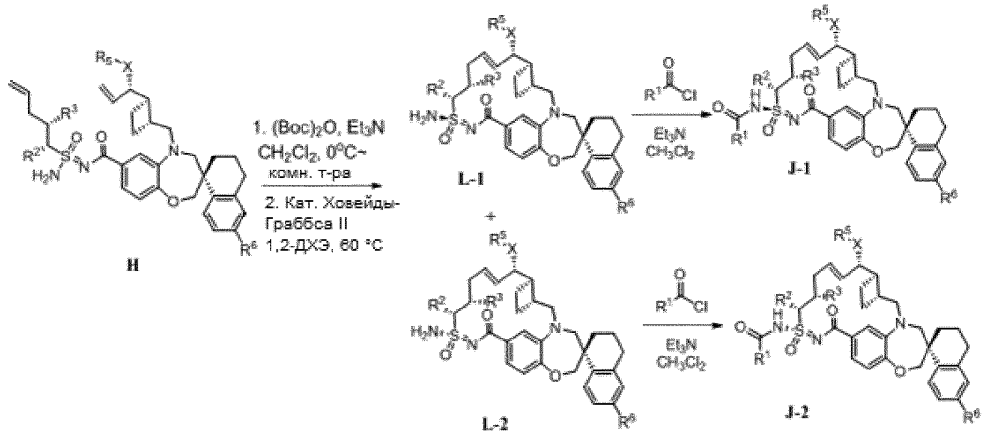
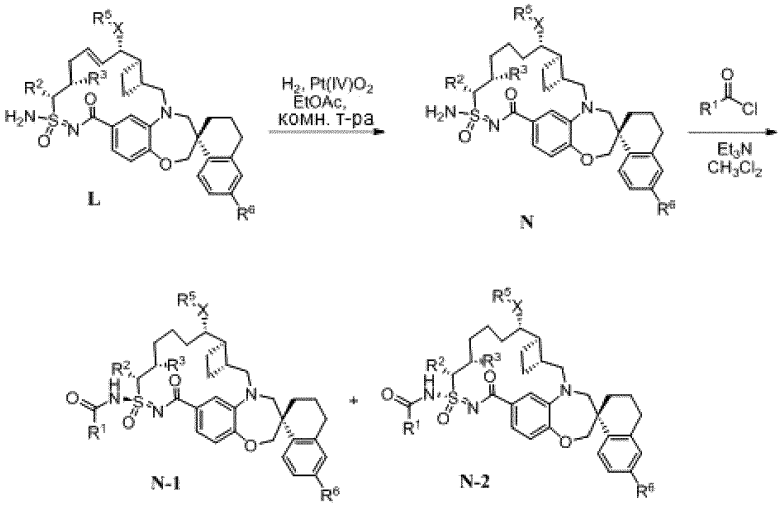



Схема 6. Получение оптически чистых соединений формулы (I).

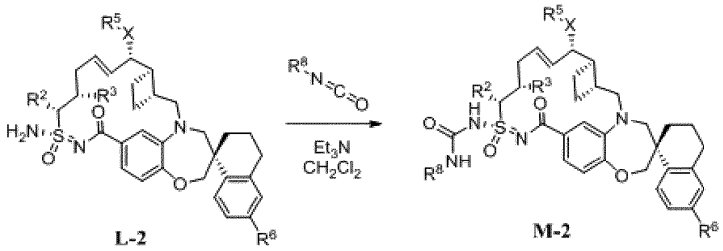
Схема 6




N-1 и N-2 могут быть получены из L, как показано на схеме 6, выделены колоночной хроматографией на силикагеле или хиральной ВЭЖХ после ацилирования с последующей макроциклизацией на катализаторе Ховейды-Граббса 2$^{го}$ поколения.

Схемы 7 и 8. Получение соединений формулы (I), где -C(O)R$^1$ представляет собой -C(O)NHR$^8$.

Схема 7




M-2 может быть получен из L-2 посредством добавления триэтиламина и замещенного изоцианата в подходящем растворителе, таком как $CH_2Cl_2$ или 1,2-дихлорэтан, при охлаждении на ледяной бане.

Альтернативно, два стереоизомера M-1 и M-2 могут быть выделены колоночной хроматографией на силикагеле или хиральной ВЭЖХ после обработки L-2 замещенным изоцианатом в подходящем растворителе, таком как $CH_2Cl_2$ или 1,2-дихлорэтан, в присутствии соответствующего основания, такого как триэтиламин.

Схема 8

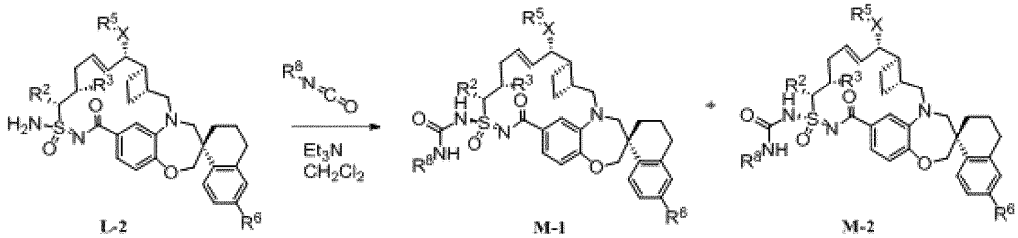
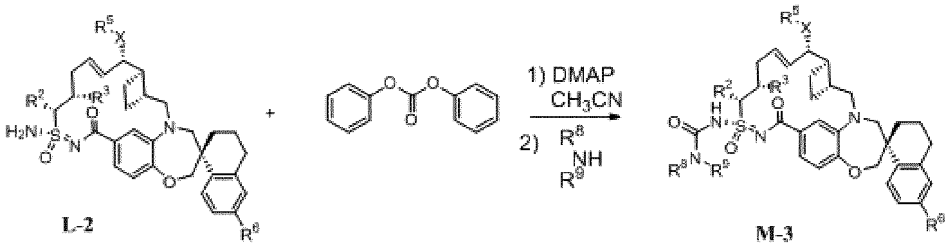


Схема 9. Получение соединений формулы (I), где -C(O)$R^1$ представляет собой -C(O)$NR^8R^9$

Схема 9




M-3 может быть получено посредством обработки L-2 дифенилкарбонатом, затем соответствующим амином (схема 9).

Схемы 10, 11 и 12. Получение соединений формулы (I), где -C(O)$R^1$ представляет собой - C(O)$OR^7$

O-2 может быть получено посредством обработки L-2 соответствующим хлоркарбонатом и соответствующим основанием, таким как триэтиламин, в подходящем растворителе, таком как $CH_2Cl_2$ или 1,2-дихлорэтан.

Схема 10

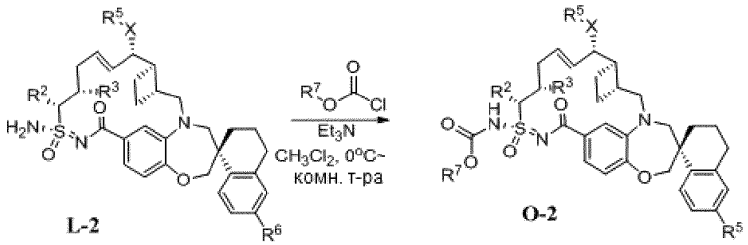
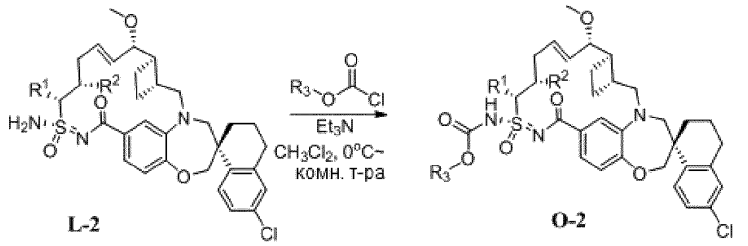


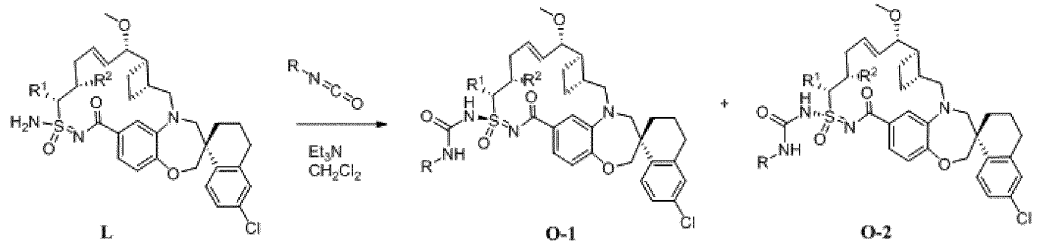

Схема 11




Альтернативно, O-2 может быть получено посредством обработки L-2 дифенилкарбонатом, затем соответствующим спиртом.

Альтернативно, два стереоизомера могут быть выделены колоночной хроматографией на силикагеле или хиральной ВЭЖХ после обработки диастереомерной смеси L дифенилкарбонатом, затем соответствующим спиртом в качестве нуклеофила или замещенным хлорформиатом при охлаждении на ледяной бане, с образованием O-2 (схема 12).

Схема 12




## Примеры

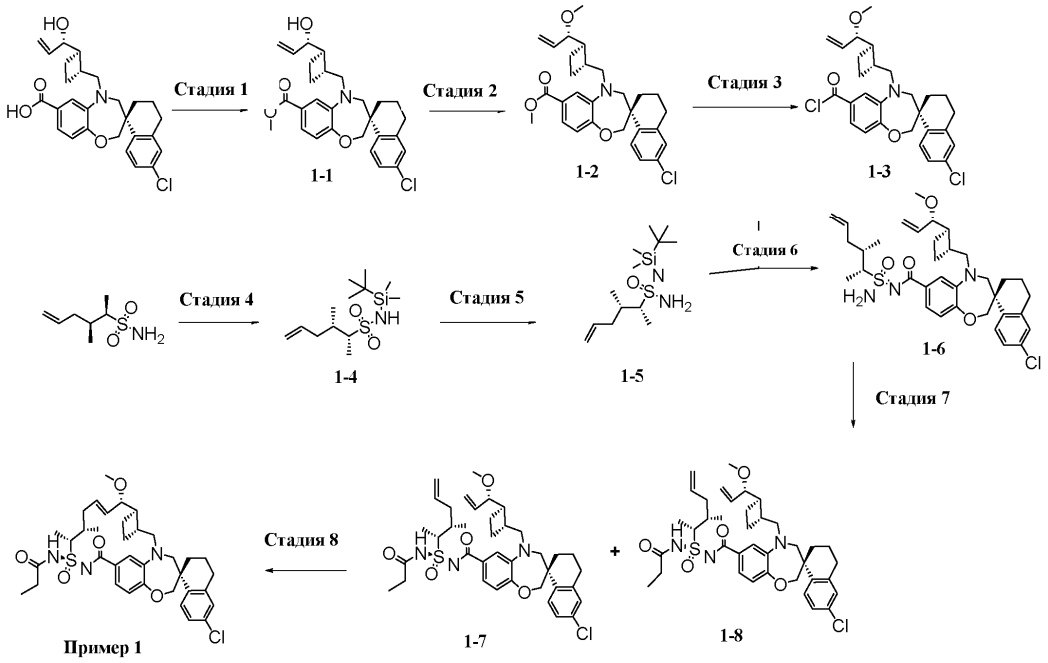
Иллюстративные химические вещества согласно настоящему изобретению представлены в конкретных примерах, приведенных ниже. Специалистам в данной области техники понятно, что для получения различных соединений, описанных в настоящем документе, исходные материалы могут быть выбраны так, чтобы на схеме реакций получить необходимые в конечном итоге заместители, с использованием или без использования защиты, сообразно обстоятельствам, для получения требуемого продукта. Альтернативно, вместо необходимого в конечном итоге заместителя может быть необходимо или желательно использовать подходящую группу, которая может быть использована на схеме реакций и при необходимости замещена требуемым заместителем. Кроме того, специалистам в данной области техники понятно, что превращения, показанные на следующих схемах, могут быть выполнены в любом порядке, соответствующем функциональности конкретных подвешенных групп.

Примеры, приведенные в настоящем документе, описывают синтез соединений, представленных в

настоящем изобретении, а также промежуточных соединений, использованных для получения указанных соединений. Следует понимать, что отдельные стадии, описанные в настоящем документе, можно объединять. Также следует понимать, что отдельные партии соединения можно объединять, а затем использовать на следующей стадии синтеза.

В следующем описании примеров представлены конкретные варианты реализации. Указанные варианты реализации описаны достаточно подробно, чтобы специалисты в данной области техники могли осуществить на практике некоторые варианты реализации настоящего изобретения. Могут быть использованы другие варианты реализации и логичные и другие изменения, без отступления от сущности настоящего изобретения. Таким образом, следующее описание не предназначено для ограничения объема настоящего изобретения.

Пример 1




Стадия 1. Получение метил-(S)-6'-хлор-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-гидроксиаллил)циклобутил)метил)-3',4,4',5-тетрагидро-2H,2'H-спиро[бензо[b][1,4]оксазепин-3,1'-нафталин]-7-карбоксилата (1-1).

К перемешанному раствору (S)-6'-хлор-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-гидроксиаллил)циклобутил)метил)-3',4,4',5-тетрагидро-2H,2'H-спиро[бензо[b][1,4]оксазепин-3,1'-нафталин]-7-карбоновой кислоты (полученной способом, описанным в международной патентной заявке № WO 2016/033486) (1,02 г, 2,18 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле, 183,1 мг, 4,57 ммоль) на ледяной бане, затем йодметан (618,7 мг, 4,359 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Затем реакционную смесь выливали в ледяную $H_2O$ и экстрагировали $CH_2Cl_2$. Органический слой концентрировали и очищали на силикагелевой колонке (EtOAc/ гексаны=2/3) с получением метил-(S)-6'-хлор-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-гидроксиаллил)циклобутил)метил)-3',4,4',5-тетрагидро-2H,2'H-спиро[бензо[b][1,4]оксазепин-3,1'-нафталин]-7-карбоксилата. ЖХМС-ИЭР+: (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{28}H_{32}ClNO_4$: 482,0; найдено: 482,2.

Стадия 2. Получение метил-(S)-6'-хлор-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-метоксиаллил)циклобутил)метил)-3',4,4',5-тетрагидро-2H,2'H-спиро[бензо[b][1,4]оксазепин-3,1'-нафталин]-7-карбоксилата (1-2).

К перемешанному раствору метил-(S)-6'-хлор-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-гидроксиаллил)циклобутил)метил)-3',4,4',5-тетрагидро-2H,2'H-спиро[бензо[b][1,4]оксазепин-3,1'-нафталин]-7-карбоксилата (707,0 мг, 1,4 ммоль) в ДМФА (8 мл) добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле, 88,0 мг, 2,2 ммоль) на ледяной бане, затем йодметан (312,3 мг, 2,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь выливали в ледяную $H_2O$ и экстрагировали $CH_2Cl_2$. Органический слой концентрировали и очищали на силикагелевой колонке (EtOAc/гексаны=1/4) с получением метил-(S)-6'-хлор-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-метоксиаллил)циклобутил)метил)-3',4,4',5-тетрагидро-2H,2'H-спиро[бензо[b][1,4]оксазепин-3,1'-нафталин]-7-карбоксилата. ЖХМС-ИЭР+: (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{29}H_{34}ClNO_4$: 496,0; найдено: 496,2.

Стадия 3. Получение (S)-6'-хлор-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-метоксиаллил)циклобутил)метил)-3',4,4',5-тетрагидро-2H,2'H-спиро[бензо[b][1,4]оксазепин-3,1'-нафталин]-7-карбонилхлорида (1-3).

Метил-(S)-6'-хлор-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-метоксиаллил)циклобутил)метил)-3',4,4',5-тетрагидро-2H,2'H-спиро[бензо[b][1,4]оксазепин-3,1'-нафталин]-7-карбоксилат (659,0 мг, 1,33 ммоль) перемешивали в 2н. водном растворе NaOH (3 мл) и MeOH (8 мл) при 60°C в течение ночи. После охлаждения смесь подкисляли с помощью HCl и концентрировали. Полученное твердое вещество обрабатывали $CH_2Cl_2$ и

отфильтровывали. Фильтрат концентрировали и растворяли 174,5 мг (0,36 ммоль) в $CH_2Cl_2$ (6 мл). К полученному раствору добавляли тионилхлорид (1,5 мл) на ледяной бане. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали. Неочищенный (S)-6'-хлор-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-метоксиаллил)циклобутил)метил)-3',4,4',5-тетрагидро-2H,2'H-спиро[бензо[b][1,4]оксазепин-3,1'-нафталин]-7-карбонилхлорид напрямую использовали на следующей стадии.

Стадия 4. Получение (2R,3S)-N-(трет-бутилдиметилсилил)-3-метилгекс-5-ен-2-сульфонамида (1-4).

К перемешанному раствору (2R,3S)-3-метилгекс-5-ен-2-сульфонамида (2,00 г, 11,28 ммоль) в ТГФ (16 мл) добавляли триэтиламин (3,15 мл, 22,57 ммоль) на ледяной бане, затем медленно добавляли TBDMSCl (2,13 г, 14,10 ммоль) в ТГФ (8 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Осадок отфильтровывали и промывали эфиром. Фильтрат концентрировали и очищали на силикагелевой колонке (EtOAc/гексаны=1/4) с получением (2R,3S)-N-(трет-бутилдиметилсилил)-3-метилгекс-5-ен-2-сульфонамида. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 5,76 - 5,67 (м, 1H), 5,08 - 5,02 (м, 2H), 3,95 (с, 1H), 3,95 - 2,97 (м, 1H), 2,44 - 2,41 (м, 1H), 2,14 - 2,08 (м, 1H), 2,02 - 1,96 (м, 1H), 1,27 (д, J=8,0 Гц, 3H), 1,02 (д, J=8,0 Гц, 3H), 0,94 (м, 9H), 0,27 - 0,26 (м, 6H).

Стадия 5. Получение (2R,3S)-N'-(трет-бутилдиметилсилил)-3-метилгекс-5-ен-2-сульфонимидамида (1-5).

К перемешанной суспензии $Ph_3PCl_2$ (754,33 мг, 2,264 ммоль) в $CH_2Cl_2$ (4,0 мл) в атмосфере $N_2$ добавляли триметиламин (0,43 мл, 3,087 ммоль). Смесь перемешивали в течение 10 минут при комнатной температуре, затем охлаждали до 0°C и добавляли раствор (2R,3S)-N-(трет-бутилдиметилсилил)-3-метилгекс-5-ен-2-сульфонамида (600,00 мг, 2,058 ммоль) в $CH_2Cl_2$ (4 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C. Через реакционную смесь пропускали газообразный аммиак. Реакционный сосуд закрывали, перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Полученный осадок отфильтровывали и промывали $CH_2Cl_2$. Фильтрат концентрировали и очищали на силикагелевой колонке (EtOAc/гексаны=1/4) с получением (2R,3S)-N'-(трет-бутилдиметилсилил)-3-метилгекс-5-ен-2-сульфонимидамида (1-5). $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 5,80 - 5,69 (м, 1H), 5,08 - 5,02 (м, 2H), 4,17 (ш, 2H), 3,06 - 2,98 (м, 1H), 2,54 - 2,46 (м, 1H), 2,11 - 1,95 (м, 2H), 1,29 - 1,26 (м, 3H), 1,01 -0,98 (м, 3H), 0,92 - 0,88 (м, 9H), 0,13 - 0,11 (м, 6H).

Стадия 6. Получение (3S)-N-(амино((2R,3S)-3-метилгекс-5-ен-2-ил)(оксо)-16-сульфанилиден)-6'-хлор-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-метоксиаллил)циклобутил)метил)-3',4,4',5-тетрагидро-2H,2'H-спиро[бензо[b][1,4]оксазепин-3,1'-нафталин]-7-карбоксамида (1-6).

К перемешанному раствору (S)-6'-хлор-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-метоксиаллил)циклобутил)метил)-3',4,4',5-тетрагидро-2H,2'H-спиро[бензо[b][1,4]оксазепин-3,1'-нафталин]-7-карбонилхлорида (181,00 мг, 0,362 ммоль) в ацетонитриле (2,0 мл) добавляли пиридазин (0,03 мл, 0,362 ммоль)) в 2 мл ацетонитрила, затем раствор (2R,3S)-N'-(трет-бутилдиметилсилил)-3-метилгекс-5-ен-2-сульфонимидамида (126,00 мг, 0,434 ммоль) в ацетонитриле (2,0 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После концентрирования остаток очищали на силикагелевой колонке (EtOAc/гексаны=2/3) с получением (3S)-N-(амино((2R,3S)-3-метилгекс-5-ен-2-ил)(оксо)-16-сульфанилиден)-6'-хлор-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-метоксиаллил)циклобутил)метил)-3',4,4',5-тетрагидро-2H,2'H-спиро[бензо[b][1,4]оксазепин-3,1'-нафталин]-7-карбоксамида. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,70 (д, J=11,6 Гц, 1H), 7,62 - 7,58 (м, 2H), 7,15 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,10 -7,07 (м, 1H), 6,95 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,80 - 5,49 (м, 2H), 5,18 - 5,02 (м, 4H), 4,15 (дд, J=12,0, 5,2 Гц, 1H), 4,05 (дд, J=12,0, 4,4 Гц, 1H), 3,71 - 3,61 (м, 2H), 3,49 - 3,28 (м, 3H), 3,25 -3,24 (м, 3H), 2,81 - 2,45 (м, 5H), 2,15 - 1,52 (м, 10H), 1,40 (дд, J=12,8, 6,8 Гц, 3H), 1,09 (дд, J=28,4, 6,8 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+: (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{35}H_{46}ClN_3O_4S$: 640,3; найдено: 640,3.

Стадия 7. Получение 1-7 и 1-8.

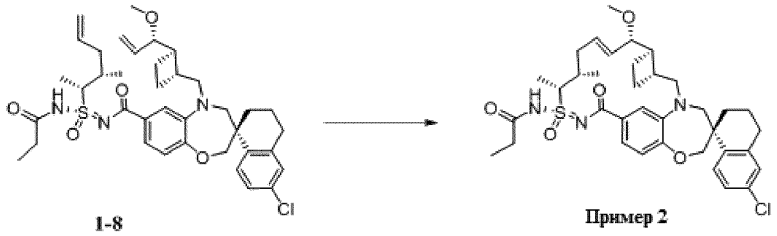
К перемешанному раствору (3S)-N-(амино((2R,3S)-3-метилгекс-5-ен-2-ил)(оксо)-16-сульфанилиден)-6'-хлор-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-метоксиаллил)циклобутил)метил)-3',4,4',5-тетрагидро-2H,2'H-спиро[бензо[b][1,4]оксазепин-3,1'-нафталин]-7-карбоксамида (30,00 мг, 0,047 ммоль) в $CH_2Cl_2$ (4,0 мл) добавляли триэтиламин (0,01 мл, 0,07 ммоль) на ледяной бане, затем пропионилхлорид (5,20 мг, 0,056 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После концентрирования остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Luna 5 мкм C18 (2), 150×21,2 мм, 50% - 90-95% ацетонитрил/вода с 0,1% трифторуксусной кислоты, 15 мл/мин, использовали во всем экспериментальном разделе, если не указано иное) с получением 1-7 (более полярная фракция) и 1-8 (менее полярная фракция). ЖХМС-ИЭР+: (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{38}H_{50}ClN_3O_5S$: 696,3; найдено: 696,3.

Стадия 8. Получение примера 1.

Один диастереомер 1-7 со стадии 7 (11,0 мг, 0,016 ммоль) и катализатор Ховейды-Граббса 2 поколения (2,0 мг, 0,003 ммоль) перемешивали в 1,2-дихлорэтане (6,0 мл) при 60°C в течение 4 ч. После концентрирования остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением примера 1. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,72 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,36 (дд, J=8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,19 -7,16 (м, 2H), 7,08 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,88 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,86 - 5,80 (м, 1H), 5,69 (дд, J=15,8, 7,4 Гц, 1H), 4,30 - 4,26 (м, 1H), 4,05 (дд, J=22,8, 12,0 Гц, 2H), 3,80 - 3,72 (м, 3H), 3,37 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,27 (с, 3H), 3,06 (дд, J=14,8, 10,8 Гц, 1H), 2,85 - 2,75 (м, 3H), 2,58 -1,68 (м, 14H), 1,42 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,15 (т, J=7,6 Гц, 3H), 1,11 (д, J=6,8 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР+: (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{36}H_{46}ClN_3O_5S$: 668,3; найдено: 668,3.

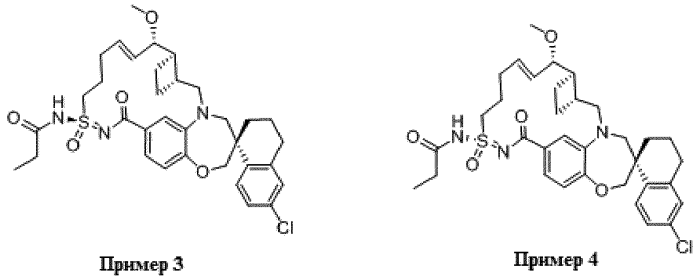
Пример 2



1-8 Пример 2

Пример 2 синтезировали таким же образом, как Пример 1 (стадия 8), используя диастереомер 1-8 вместо 1-7. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,70 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,18 (дд, J=8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,13 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,08 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,94 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,99 - 5,92 (м, 1H), 5,50 (дд, J=15,2, 8,8 Гц, 1H), 4,47 (ш, 1H), 4,13 - 4,04 (м, 2H), 3,82 (д, J=15,2 Гц, 1H), 3,71 - 3,65 (м, 2H), 3,31 - 3,24 (м, 1H), 3,22 (с, 3H), 2,99 (дд, J=15,2, 10,0 Гц, 1H), 2,80 - 2,70 (м, 3H), 2,49 - 1,64 (м, 13H), 1,54 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,42 - 1,36 (м, 1H), 1,17 (т, J=7,6 Гц, 3H), 1,02 (д, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{36}H_{46}ClN_3O_5S$: 668,3; найдено: 668,3.

Примеры 3 и 4



Пример 3 Пример 4

Стадия 1. Получение N'-(трет-бутилдиметилсилил)пент-4-ен-1-сульфонимидамида.

N'-(трет-бутилдиметилсилил)пент-4-ен-1-сульфонимидамид получали таким же образом, как Пример 1 (стадия 4 и стадия 5), используя пент-4-ен-1-сульфонамид вместо (2R,3S)-3-метилгекс-5-ен-2-сульфонамида). $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 5,78 (ддт, J=17,0, 10,2, 6,8 Гц, 1H), 5,09 - 5,01 (м, 2H), 3,13 - 3,05 (м, 2H), 2,22 - 2,16 (м, 2H), 1,98 - 1,90 (м, 2H), 0,90 (с, 9H), 0,12 (с, 3H), 0,11 (с, 3H).

Стадия 2. Получение (3S)-N-(амино(оксо)(пент-4-ен-1-ил)-16-сульфанилиден)-6'-хлор-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-метоксиаллил)циклобутил)метил)-3',4,4',5-тетрагидро-2H,2'H-спиро[бензо[b][1,4]оксазепин-3,1'-нафталин]-7-карбоксамида.

N'-(трет-бутилдиметилсилил)пент-4-ен-1-сульфонимидамид обрабатывали (S)-6'-хлор-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-метоксиаллил)циклобутил)метил)-3',4,4',5-тетрагидро-2H,2'H-спиро[бензо[b][1,4]оксазепин-3,1'-нафталин]-7-карбонилхлоридом в присутствии пиридазина таким же образом, как в примере 1 (стадия 6), с получением указанного в заголовке соединения.

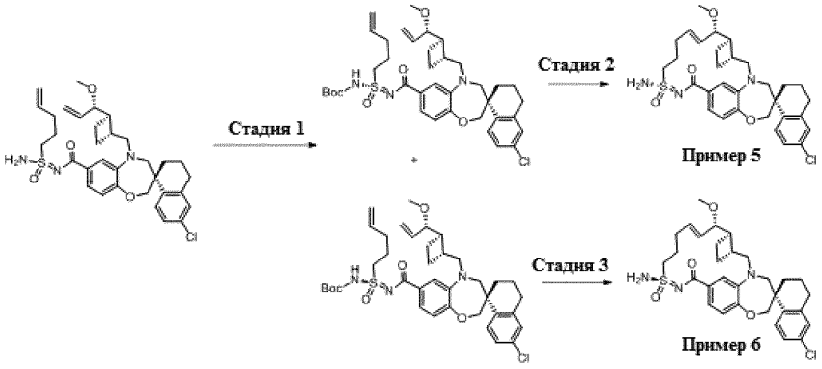
Стадия 3. Получение (S)-6'-хлор-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-метоксиаллил)циклобутил)метил)-N-((R)-оксо(пент-4-ен-1-ил)(пропионамидо)-16-сульфанилиден)-3',4,4',5-тетрагидро-2H,2'H-спиро[бензо[b][1,4]оксазепин-3,1'-нафталин]-7-карбоксамида.

К перемешанному раствору (3S)-N-(амино(оксо)(пент-4-ен-1-ил)-16-сульфанилиден)-6'-хлор-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-метоксиаллил)циклобутил)метил)-3',4,4',5-тетрагидро-2H,2'H-спиро[бензо[b][1,4]оксазепин-3,1'-нафталин]-7-карбоксамида (66 мг, 0,11 ммоль) в $CH_2Cl_2$ (5,0 мл) добавляли триэтиламин (0,02 мл, 0,162 ммоль) на ледяной бане, затем пропионилхлорид (11,97 мг, 0,129 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После концентрирования остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением (S)-6'-хлор-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-метоксиаллил)циклобутил)метил)-N-((R)-оксо(пент-4-ен-1-ил)(пропионамидо)-16-сульфанилиден)-3',4,4',5-тетрагидро-2H,2'H-спиро[бензо[b][1,4]оксазепин-3,1'-нафталин] -7-карбоксамида.

Стадия 4. Получение примера 3 и примера 4.

(S)-6'-хлор-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-метоксиаллил)циклобутил)метил)-N-((R)-оксо(пент-4-ен-1-ил)(пропионамидо)-16-сульфанилиден)-3',4,4',5-тетрагидро-2H,2'H-спиро[бензо[b][1,4]оксазепин-3,1'-нафталин]-7-карбоксамид (55,0 мг, 0,082 ммоль) и катализатор Ховейды-Граббса 2 поколения (5,14 мг, 0,008 ммоль) перемешивали в 1,2-дихлорэтане (16,0 мл) при 60°C в течение 4 ч. После концентрирования остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением примера 3 (более полярная фракция) (ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{34}H_{42}ClN_3O_5S$: 640,2; найдено: 640,2) и примера 4 (менее полярная фракция) ($^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,68 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,37 - 7,35 (м, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,08 - 7,06 (м, 2H), 6,92 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,86 - 5,82 (м, 1H), 5,74 - 5,70 (м, 1H), 4,06 (д, J=12,0 Гц, 1H), 3,99 - 3,95 (м, 2H), 3,81 - 3,71 (м, 4H), 3,59 - 3,57 (м, 1H), 3,34 (д, J=14,8 Гц, 1H), 3,29 (с, 3H), 3,04 - 2,98 (м, 1H), 2,78 - 2,73 (м, 4H), 2,50 (к, J=7,4 Гц, 2H), 2,38 - 1,66 (м, 10H), 1,39 - 1,34 (м, 1H), 1,22 (т, J=7,4 Гц, 3H), ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{34}H_{42}ClN_3O_5S$: 640,2; найдено: 640,2).

Примеры 5 и 6




Способ 1.

Стадия 1. Получение трет-бутил-((R)-N-(S)-6'-хлор-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-метоксиаллил)циклобутил)метил)-3',4,4',5-тетрагидро-2H,2'H-спиро[бензо[b][1,4]оксазепин-3,1'-нафталин]-7-карбонил)пент-4-ен-1-илсульфонимидоил)карбамата и трет-бутил-(N-((S)-6'-хлор-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-метоксиаллил)циклобутил)метил)-3',4,4',5-тетрагидро-2H,2'H-спиро[бензо[b][1,4]оксазепин-3,1'-нафталин]-7-карбонил)пент-4-ен-1-илсульфонимидоил)карбамата.

К перемешанному раствору (3S)-N-(амино(оксо)(пент-4-ен-1-ил)-16-сульфанилиден)-6'-хлор-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-метоксиаллил)циклобутил)метил)-3',4,4',5-тетрагидро-2H,2'H-спиро[бензо[b][1,4]оксазепин-3,1'-нафталин]-7-карбоксамида (пример 3/4, стадия 2, 32,00 мг, 0,052 ммоль) в $CH_2Cl_2$ (5,0 мл) добавляли триэтиламин (0,02 мл, 0,105 ммоль) на ледяной бане, затем ди-трет-бутилдикарбонат (17,11 мг, 0,078 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После концентрирования остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением трет-бутил-((R)-N-((S)-6'-хлор-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-метоксиаллил)циклобутил)метил)-3',4,4',5-тетрагидро-2H,2'H-спиро[бензо[b][1,4]оксазепин-3,1'-нафталин]-7-карбонил)пент-4-ен-1-илсульфонимидоил)карбамата из более полярной фракции и трет-бутил-(N-((S)-6'-хлор-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-метоксиаллил)циклобутил)метил)-3',4,4',5-тетрагидро-2H,2'H-спиро[бензо[b][1,4]оксазепин-3,1'-нафталин]-7-карбонил)пент-4-ен-1-илсульфонимидоил)карбамата из менее полярной фракции.

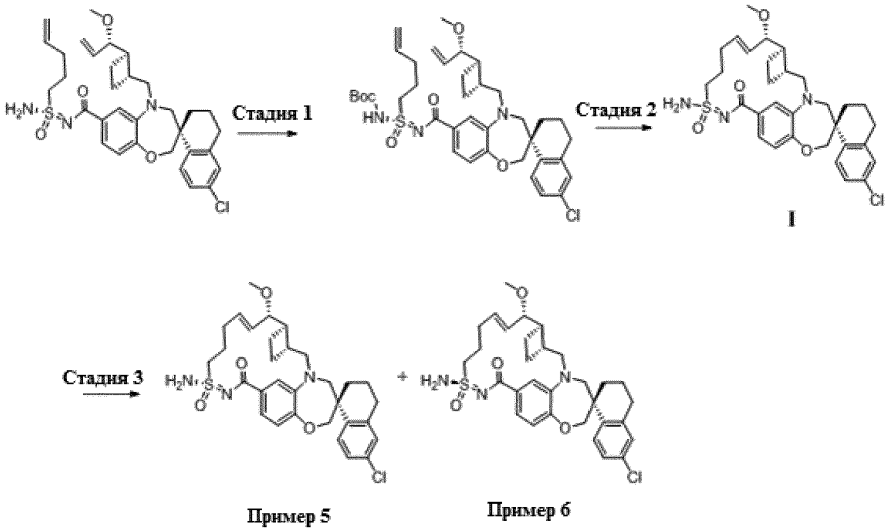
Стадия 2.

Получение примера 5. трет-Бутил-(N-((S)-6'-хлор-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-метоксиаллил)циклобутил)метил)-3',4,4',5-тетрагидро-2H,2'H-спиро[бензо[b][1,4]оксазепин-3,1'-нафталин]-7-карбонил)пент-4-ен-1-илсульфонимидоил)карбамат (14 мг, 0,02 ммоль) и катализатор Ховейды-Граббса 2 поколения (1,25 мг, 0,002 ммоль) перемешивали в 1,2-дихлорэтане (6,0 мл) при 60°C в течение 4 ч. После концентрирования остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением примера 5. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{31}H_{38}ClN_3O_4S$: 584,2; найдено: 584,2.

Стадия 3.

Получение примера 6. Пример 6 синтезировали таким же образом, как пример 5, используя трет-бутил-((R)-N-((S)-6'-хлор-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-метоксиаллил)циклобутил)метил)-3',4,4',5-тетрагидро-2H,2'H-спиро[бензо[b][1,4]оксазепин-3,1'-нафталин]-7-карбонил)пент-4-ен-1-илсульфонимидоил)карбамат. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{31}H_{38}ClN_3O_4S$: 584,2; найдено: 584,2.

Способ 2



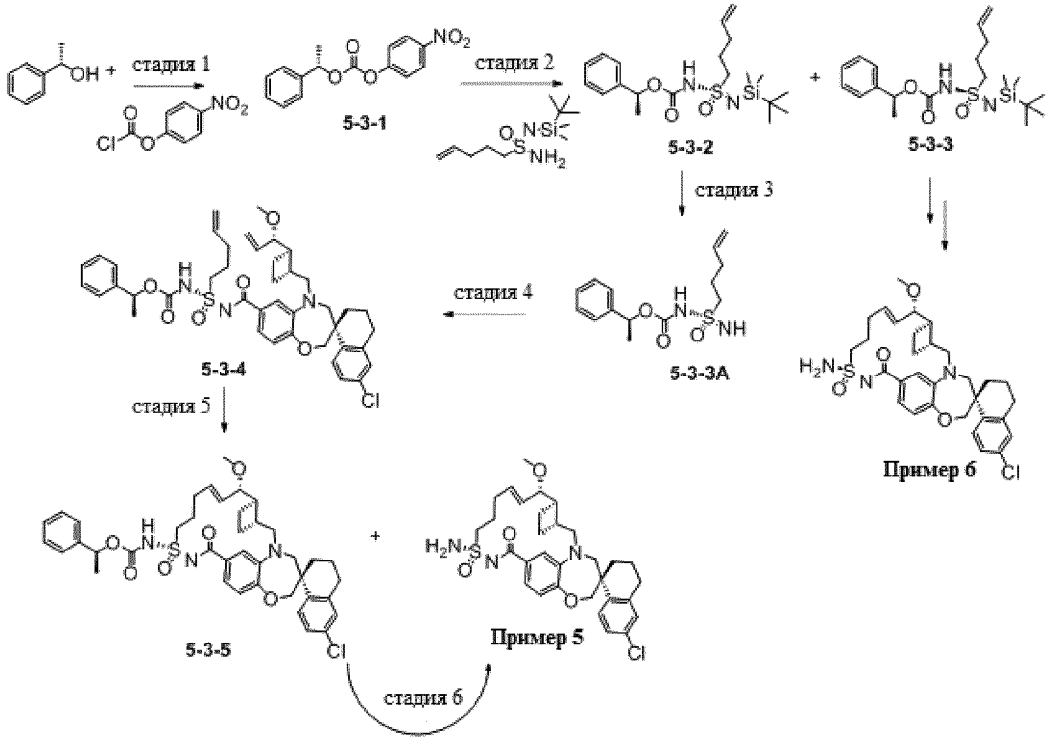

Стадия 1. Получение трет-бутил-((R)-N-((S)-6'-хлор-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-метоксиаллил)цикло-

бутил)метил)-3',4,4',5-тетрагидро-2H,2'H-спиро[бензо[b][1,4]оксазепин-3,1'-нафталин]-7-карбонил)пент-4-ен-1-илсульфонимидоил)карбамата.

К перемешанному раствору (3S)-N-(амино(оксо)(пент-4-ен-1-ил)-16-сульфанилиден)-6'-хлор-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-метоксиаллил)циклобутил)метил)-3',4,4',5-тетрагидро-2H,2'H-спиро[бензо[b][1,4]оксазепин-3,1'-нафталин]-7-карбоксамида (140,00 мг, 0,229 ммоль) в $CH_2Cl_2$ (5,0 мл) добавляли триэтиламин (0,06 мл, 0,458 ммоль) на ледяной бане, затем ди-трет-бутилдикарбонат (74,97 мг, 0,343 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После концентрирования остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением трет-бутил-((R)-N-((S)-6'-хлор-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-метоксиаллил)циклобутил)метил)-3',4,4',5-тетрагидро-2H,2'H-спиро[бензо[b][1,4]оксазепин-3,1'-нафталин]-7-карбонил)пент-4-ен-1-илсульфонимидоил)карбамата в виде смеси диастереомеров.

Стадия 2 и 3. Boc-защищенную смесь диастереомеров из способа 2, стадии 1 (112,0 мг, 0,157 ммоль), и катализатора Ховейды-Граббса 2 поколения (9,83 мг, 0,016 ммоль) перемешивали в 1,2-дихлорэтане (6,0 мл) при 60°C в течение 4 ч. После концентрирования остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением промежуточного соединения 5-1 в виде смеси диастереомеров, которые очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны=3/2) с получением примера 5 (менее полярная фракция) и примера 6 (более полярная фракция).

Способ 3




Стадия 1. Получение (S)-4-нитрофенил-(1-фенилэтил)карбоната (5-3-1).

Смесь (1S)-1-(4-фенилфенил)этанола (8,7 г, 71,2 ммоль) растворяли в Me-ТГФ (90 мл) и охлаждали до 0°C. К полученному холодному перемешанному раствору добавляли пиридин (7,1 мл). Затем по каплям, через капельную воронку добавляли раствор 4-нитрофенилхлорформиата (14,4 г, 71,2 ммоль) в Me-ТГФ (60,0 мл). После добавления полученную смесь снимали с охлаждающей бани и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. ТСХ показала, что (1S)-1-(4-фенилфенил)этанол израсходован, но 4-нитрофенилхлорформиат еще остался. Добавляли дополнительное количество (1S)-1-(4-фенилфенил)этанола (2,6 г, 21,3 ммоль) и пиридина (1,0 мл) и продолжали перемешивание в течение ночи. Затем реакционную смесь промывали 1н. раствором HCl (2x), насыщенным солевым раствором (2x), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Затем растворяли остаток в ДХМ и смешивали с силикагелем, концентрировали досуха, делили на две части, очищали нормально-фазовой хроматографией (силикагель, 0-20% EtOAc/гексаны). Требуемые фракции объединяли и концентрировали с получением 5-3-1. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,34 - 8,16 (м, 2H), 7,48 - 7,31 (м, 7H), 5,84 (к, J=6,6 Гц, 1H), 1,70 (д, J=6,6 Гц, 3H).

Стадия 2. Раствор N'-(трет-бутилдиметилсилил)пент-4-ен-1-сульфонимидамида (2,0 г, 7,18 ммоль) в ТГФ (100 мл) охлаждали до -50°C. К полученному холодному раствору по каплям добавляли 1,6 M раствор n-BuLi в гексанах (9,65 мл, 15,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали при -50°C в течение 20 мин, затем медленно, по каплям добавляли раствор (4-нитрофенил)[(1S)-1-фенилэтил]карбоната в ТГФ (60 мл). Полученную смесь перемешивали при -50°C в течение 15 минут и затем переносили на ледяную баню и перемешивали при 0°C в течение 3 ч. Реакцию гасили льдом и экстрагировали EtOAc (1x). Орга-

нический слой промывали 1н. NaOH (3x), насыщенным солевым раствором (1x), сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали нормально-фазовой хроматографией (силикагель, 0-20%EtOAc/гексаны). Очистку повторяли и объединяли требуемые фракции, и концентрировали с получением смеси диастереомеров (5-3-2) и (5-3-3). Затем разделяли смесь диастереомеров на отдельные диастереомеры с помощью хиральной СЖХ. Первому элюированному пику присваивали хиральность, изображенную структурой (5-3-2); второму элюированному пику присваивали хиральность, изображенную структурой (5-3-3). $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) для смеси диастереомеров: δ 7,41 - 7,29 (м, 5H), 5,84 - 5,59 (м, 2H), 5,08 - 4,93 (м, 2H), 3,37 - 3,16 (м, 2H), 2,19 - 2,07 (м, 2H), 1,83 (г, J=7,3, 6,7 Гц, 2H), 1,57 (дк, J=6,6, 1,8 Гц, 3H), 0,91 -0,85 (м, 9H), 0,18 (два набора с, 3H), 0,12 (два набора с, 3H). $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) для (5-3-2): δ 7,39 - 7,30 (м, 5H), 5,86 - 5,58 (м, 2H), 5,07 - 4,93 (м, 2H), 3,28 (тк, J=13,9, 7,9, 7,1 Гц, 2H), 2,13 (п, J=7,7, 7,2 Гц, 2H), 1,85 (п, J=7,2 Гц, 2H), 1,57 (дд, J=6,6, 2,2 Гц, 3H), 0,93 - 0,91 (м, 9H), 0,19 (два набора с, 6H).

Стадия 3. Раствор промежуточного соединения (5-3-2) (858 мг, 2,1 ммоль) в ТГФ (24 мл) обрабатывали 1,0 М раствором фторида тетрабутиламмония в ТГФ (6,3 мл, 6,3 ммоль) при комнатной температуре в течение 60 минут. Затем реакционную смесь концентрировали и очищали нормально-фазовой хроматографией (силикагель, 0-80% EtOAc/гексаны) с получением 5-3-3A. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,45 - 7,31 (м, 4H), 5,83 - 5,59 (м, 2H), 5,12 - 4,96 (м, 2H), 3,35 - 3,21 (м, 2H), 2,28 - 2,11 (м, 2H), 2,01 -1,87 (м, 2H), 1,59 (д, J=6,7 Гц, 3H).

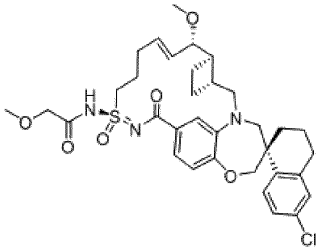
Стадия 4. К смеси (3S)-6'хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-метоксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-карбонилхлорида (215 мг, 0,45 ммоль) в ДХМ (20 мл) при 0°C добавляли 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид (152 мг, 0,98 ммоль), затем 4-(диметиламино)пиридин (120 мг, 0,98 ммоль). После перемешивания в течение 5 минут добавляли раствор промежуточного соединения (5-3-3A) (159 мг, 0,54 ммоль) в ДХМ (3 мл) и снимали полученную смесь с ледяной бани, и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь разбавляли ДХМ (30 мл) и промывали 1н. раствором HCl (15 мл), насыщенным раствором бикарбоната натрия (15 мл) и насыщенным солевым раствором (15 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали нормально-фазовой хроматографией (силикагелевая колонка, 0-80% EtOAc/гексаны) с получением промежуточного соединения 5-3-4. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ расч.: 761,0, найдено: 759,9. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,67 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,39 - 7,28 (м, 6H), 7,16 (дд, J=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,08 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,91 (д, J=8,2 Гц, 1H), 5,86 (п, J=6,3 Гц, 1H), 5,77 - 5,48 (м, 2H), 5,21 - 5,08 (м, 2H), 5,08 - 4,96 (м, 2H), 4,14 - 4,04 (м, 2H), 3,81 - 3,71 (м, 2H), 3,70 - 3,48 (м, 3H), 3,39 - 3,13 (м, 5H), 2,84 - 2,69 (м, 2H), 2,52 (дд, J=10,7, 7,4 Гц, 1H), 2,16 (дт, J=13,3, 7,6 Гц, 3H), 2,01 - 1,74 (м, 7H), 1,70 - 1,39 (м, 7H).

Стадия 5. Раствор промежуточного соединения 5-3-4 в ДХЭ (10 мл) продували азотом в течение 5 мин, затем добавляли катализатор Ховейды-Граббса 2-го поколения (7 мг, 0,011 ммоль). Полученную смесь дегазировали еще 2 мин и затем закрывали и нагревали при 60°C в течение 16 ч. Затем реакционную смесь охаждали до комнатной температуры, концентрировали, очищали нормально-фазовой хроматографией (силикагель, 0-5% ДХМ/MeOH (с 2,0н. $NH_3$)) с получением примера 5 (первый элюированный пик: ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ расч.: 584,2; найдено: 583,4); и карбамат-защищенного макроциклического промежуточного соединения 5-3-5 (второй элюированный пик: ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ расч.: 732,3; найдено: 730,8).

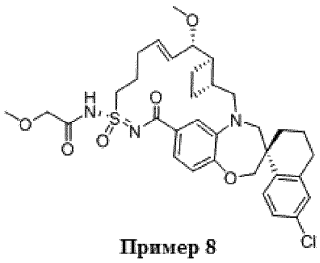
Стадия 6. Промежуточное соединение 5-3-5 (15,8 мг, 0,022 ммоль) растворяли в ДХМ (1,0 мл) при 0°C. К полученному холодному раствору добавляли ТФК (1,0 мл). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 мин и затем при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь снова охлаждали до 0°C и подщелачивали 1н. NaOH до pH~8. Смесь экстрагировали ДХМ (2x). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (1x), сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью Combiflash (силикагель, 0-100% EtOAc/гексаны) с получением примера 5. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ расч.: 584,2; найдено: 583,3. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) для (S): δ 7,73 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,44 - 7,39 (м, 1H), 7,33 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,16 (дд, J=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,06 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,90 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,04 - 5,93 (м, 1H), 5,73 - 5,61 (м, 1H), 4,12 -3,94 (м, 2H), 3,88 - 3,68 (м, 2H), 3,62 - 3,51 (м, 2H), 3,40 - 3,17 (м, 6H), 3,00 (дд, J=15,0, 11,0 Гц, 1H), 2,82 - 2,63 (м, 4H), 2,47 - 2,20 (м, 4H), 1,99 - 1,59 (м, 6H), 1,37 (т, J=13,1 Гц, 1H).

Пример 6 синтезировали таким же образом, как пример 5 (способ 3, стадия 3-6), используя промежуточное соединение 5-3-3 вместо промежуточного соединения 5-3-2.

Примеры 7 и 8



**Пример 7**



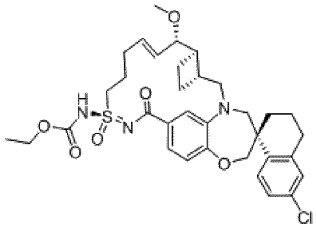
**Пример 8**

Пример 7 и пример 8 получали таким же образом, как пример 3 и пример 4, используя 2-метоксиацетилхлорид вместо пропионилхлорида.

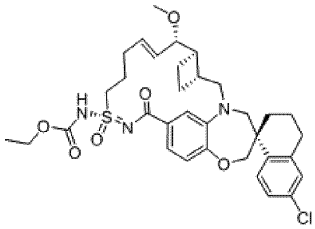
Пример 7. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{34}H_{42}ClN_3O_6S$: 656,2; найдено: 656,2.

Пример 8. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{34}H_{42}ClN_3O_6S$: 656,2; найдено: 656,2.

Примеры 9 и 10



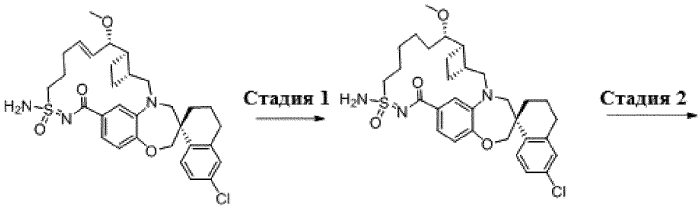
**Пример 9**



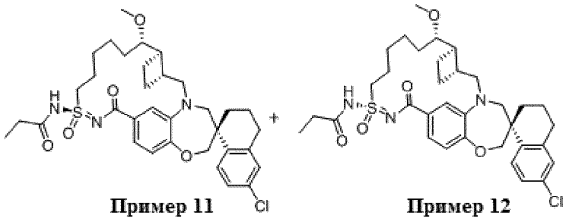
**Пример 10**

Получение примера 9 и примера 10. К перемешанному раствору промежуточного соединения 5-1 (пример 5/6, способ 2, 10,40 мг, 0,018 ммоль) в $CH_2Cl_2$ (5,0 мл) добавляли триэтиламин (0,004 мл, 0,027 ммоль) на ледяной бане, затем этилхлорформиат (2,32 мг, 0,021 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После концентрирования остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением примера 9 (более полярная фракция) (ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{34}H_{42}ClN_3O_6S$: 656,2; найдено: 656,2) и примера 10 (менее полярная фракция).

Примеры 11 и 12




**5-1** **11-1**

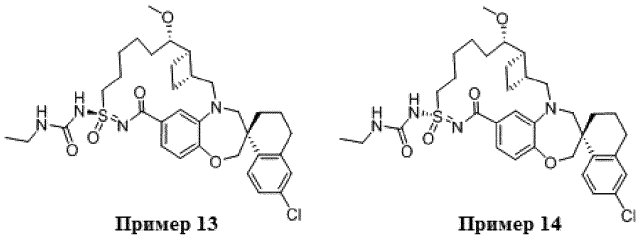


**Пример 11** **Пример 12**

Стадия 1. Получение промежуточного соединения 11-1. К перемешанному раствору промежуточного соединения 5-1 (пример 5/6, способ 2, 17,90 мг, 0,031 ммоль) в EtOAc (5 мл) добавляли оксид платины (IV) (3,48 мг, 0,015 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере $H_2$ в течение 0,5 ч. Фильтровали реакционную смесь через целит и промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт (18,0 мг) напрямую использовали на следующей стадии.

Стадия 2. Получение примера 11 и примера 12. К перемешанному раствору промежуточного соединения 11-1 (18,0 мг, 0,031 ммоль) в $CH_2Cl_2$ (4,0 мл) добавляли триэтиламин (0,006 мл, 0,046 ммоль) на ледяной бане, затем пропионилхлорид (3,41 мг, 0,037 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После концентрирования остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением примера 11 (более полярная фракция) (ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{34}H_{44}ClN_3O_5S$: 642,3; найдено: 642,2) и примера 12 (менее полярная фракция) (ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{34}H_{44}ClN_3O_5S$: 642,3; найдено: 642,3).

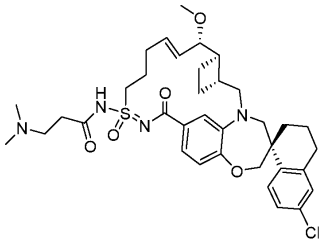
Примеры 13 и 14



**Пример 13** **Пример 14**

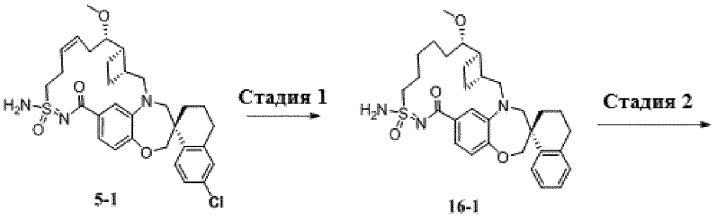
Получение примера 13 и примера 14. К перемешанному раствору промежуточного соединения 5-1 (пример 5 и 6, способ 2, 10,9 мг, 0,019 ммоль) в $CH_2Cl_2$ (4,0 мл) добавляли триэтиламин (0,004 мл, 0,028 ммоль) на ледяной бане, затем этилизоцианат (1,59 мг, 0,022 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После концентрирования остаток очищали препаративной ВЭЖХ, затем препаративной ТСХ (5% MeOH / $CH_2Cl_2$) с получением примера 13 (более полярная фракция) (ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{34}H_{43}ClN_4O_5S$: 655,3; найдено: 655,2), и примера 14 (менее полярная фракция) ($^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,71 (ш, 1H), 7,31 (ш, 1H), 7,16 (ш, 2H), 7,02 (ш, 1H), 6,78 (ш, 1H), 5,76 (ш, 2H), 4,02 -3,94 (м, 2H), 3,72 - 2,65 (м, 11H), 2,34 - 0,84 (м, 17H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{34}H_{43}ClN_4O_5S$: 655,3; найдено: 655,2.

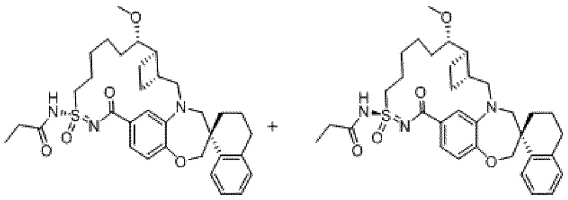
Пример 15



К перемешанному раствору гидрохлорида 3-(диметиламино)пропионовой кислоты (3,94 мг, 0,026 ммоль) в $CH_2Cl_2$ (3 мл) добавляли $Et_3N$ (0,01 мл, 0,068 ммоль), EDCI (5,32 мг, 0,034 ммоль) и DMAP (4,18 мг, 0,034 ммоль), затем промежуточное соединение 5-1 (пример 5/6, способ 2, 10,00 мг, 0,017 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением примера 15. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{36}H_{47}ClN_4O_5S$: 683,3; найдено: 683,3.

Примеры 16 и 17



**Пример 16** **Пример 17**

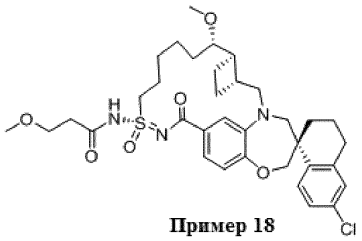
Стадия 1. Получение промежуточного соединения 16-1.

К перемешанному раствору промежуточного соединения 5-1 (пример 5/6, способ 2, 20,00 мг, 0,034 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли Pd/C (10% мас., 0,36 мг, 0,03 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере $H_2$ в течение 1,5 ч. Фильтровали реакционную смесь через целит и промывали MeOH. Фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт напрямую использовали на следующей стадии.

Стадия 2. Получение примера 16 и примера 17.

Неочищенное промежуточное соединение 16-1 со стадии 1 затем связывали с пропионилхлоридом и очищали таким же образом, как пример 11 и пример 12, с получением примера 16 (менее полярная фракция) (ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{34}H_{45}N_3O_5S$: 607,8; найдено: 608,3) и примера 17 (более полярная фракция) (ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{34}H_{45}N_3O_5S$: 607,8; найдено: 608,4.

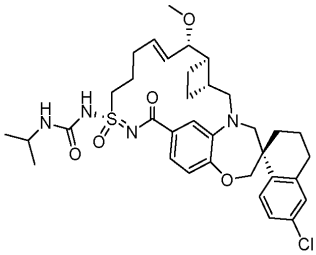
Пример 18



**Пример 18**

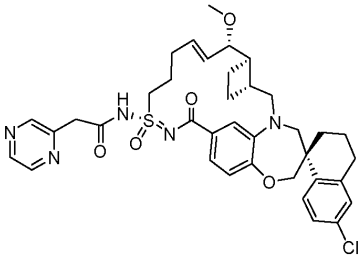
К перемешанному раствору 3-метоксипропионовой кислоты (2,3 мг, 0,022 ммоль) в $CH_2Cl_2$ (2 мл) добавляли EDCI (4,52 мг, 0,029 ммоль) и DMAP (3,56 мг, 0,029 ммоль), затем пример 5 (8,50 мг, 0,015 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением примера 18. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,73 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,41 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,29 - 7,28 (м, 1H), 7,13 (дд, J=8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,09 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,94 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,88 (дт, J=15,8, 5,0 Гц, 1H), 5,75 (дд, J=15,8, 7,8 Гц, 1H), 4,05 (дд, J=32,4, 12,0 Гц, 2H), 3,95 - 3,73 (м, 6H), 3,60 (дд, J=8,0, 3,2 Гц, 1H), 3,46 (с, 3H), 3,37 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,32 (с, 3H), 3,04 (дд, J=15,0, 11,0 Гц, 1H), 2,80 - 2,71 (м, 5H), 2,43 - 2,28 (м, 4H), 2,11 - 1,69 (м, 8H), 1,42 - 1,36 (м, 1H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{35}H_{44}ClN_3O_6S$: 670,3; найдено: 670,4.

Пример 19



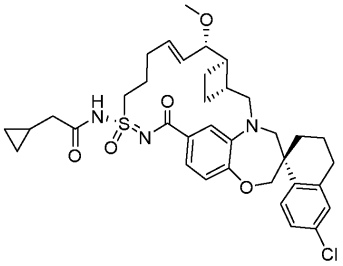
К перемешанному раствору примера 5 (8,5 мг, 0,015 ммоль) в $CH_2Cl_2$ (2,0 мл) добавляли триэтиламин (0,003 мл, 0,022 ммоль) на ледяной бане, затем изопропилизоцианат (1,86 мг, 0,022 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После концентрирования остаток очищали препаративной ВЭЖХ, затем препаративной ТСХ (5% MeOH / $CH_2Cl_2$) с получением примера 19. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{35}H_{45}ClN_4O_5S$: 669,3; найдено: 691,3.

Пример 20



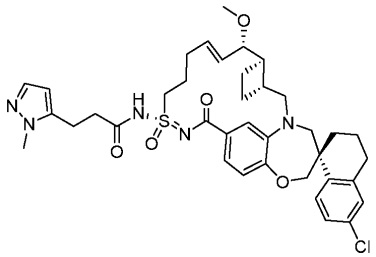
Пример 20 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 2-(пиразин-2-ил)уксусную кислоту вместо 3-метоксипропионовой кислоты. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{37}H_{42}ClN_5O_5S$: 704,3; найдено: 704,4.

Пример 21



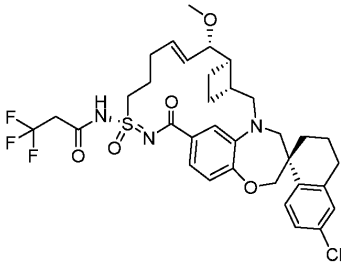
К перемешанному раствору примера 5 (10,0 мг, 0,017 ммоль) в $CH_2Cl_2$ (2,0 мл) добавляли триэтиламин (0,004 мл, 0,026 ммоль) на ледяной бане, затем циклопропилацетилхлорид (3,04 мг, 0,026 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После концентрирования остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением примера 21. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{36}H_{44}ClN_3O_5S$: 666,3; найдено: 666,3.

Пример 22



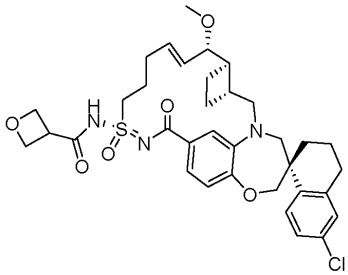
Пример 22 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 3-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пропановую кислоту вместо 3-метоксипропионовой кислоты. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,64 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,47 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,29 - 7,27 (м, 1H), 7,04 (д, J=2,0 Гц, 2H), 6,99 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,64 - 6,61 (м, 1H), 6,33 (д, J=2,4 Гц, 1H), 5,82 (д, J=4,8 Гц, 2H), 3,99 - 3,94 (м, 6H), 3,70 - 3,56 (м, 4H), 3,45 - 3,28 (м, 4H), 3,11 - 2,98 (м, 4H), 2,87 - 2,72 (м, 4H), 2,58 - 1,75 (м, 12H), 1,32 - 1,26 (м, 1H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{38}H_{46}ClN_5O_5S$: 720,3; найдено: 720,4.

Пример 23



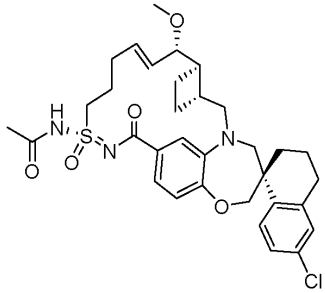
Пример 23 синтезировали таким же образом, как пример 21, используя 3,3,3-трифторпропионилхлорид вместо циклопропилацетилхлорида. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{34}H_{39}ClF_3N_3O_5S$: 694,2; найдено: 694,4.

Пример 24



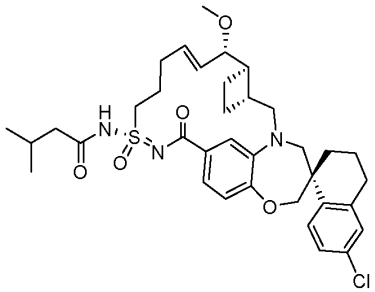
Пример 24 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя оксетан-3-карбоновую кислоту вместо 3-метоксипропионовой кислоты. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,75 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,17 - 7,14 (м, 2H), 7,07 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,79 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,06 (дт, J=15,4, 6,2 Гц, 1H), 5,60 (дд, J=15,6, 8,8 Гц, 1H), 4,90 - 4,76 (м, 4H), 4,17 - 3,93 (м, 4H), 3,91 - 3,79 (м, 3H), 3,72 - 3,47 (м, 5H), 3,24 (с, 3H), 3,02 (дд, J=15,0, 10,6 Гц, 1H), 2,83 - 2,69 (м, 2H), 2,65 - 1,37 (м, 11H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{35}H_{42}ClN_3O_6S$: 668,3; найдено: 668,6.

Пример 25



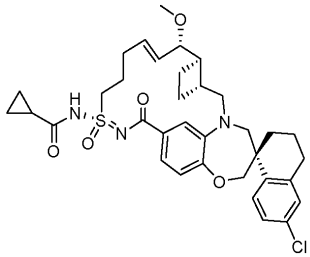
Пример 25 синтезировали таким же образом, как пример 21, используя ацетилхлорид вместо циклопропилацетилхлорида. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{33}H_{40}ClN_3O_5S$: 626,2; найдено: 626,4.

Пример 26



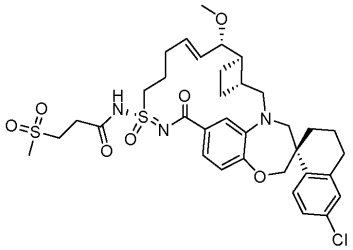
Пример 26 синтезировали таким же образом, как пример 21, используя изовалерилхлорид вместо циклопропилацетилхлорида. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{36}H_{46}ClN_3O_5S$: 668,3; найдено: 668,4.

Пример 27



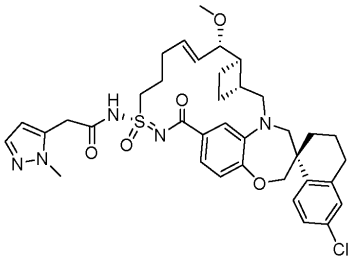
Пример 27 синтезировали таким же образом, как пример 21, используя циклопропилацетилхлорид вместо циклопропилацетилхлорида. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{35}H_{42}ClN_3O_5S$: 652,3; найдено: 652,4.

Пример 28



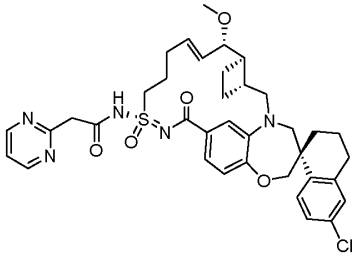
Пример 28 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 3-(метилсульфонил)пропановую кислоту вместо 3-метоксипропионовой кислоты. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{35}H_{44}ClN_3O_7S_2$: 718,3; найдено: 718,3.

Пример 29



Пример 29 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 2-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)уксусную кислоту вместо 3-метоксипропионовой кислоты. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{37}H_{44}ClN_5O_5S$: 706,3; найдено: 706,4.

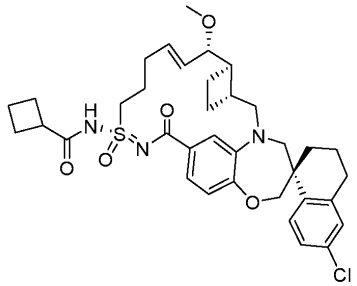
Пример 30



Пример 30 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 2-(пиримидин-2-

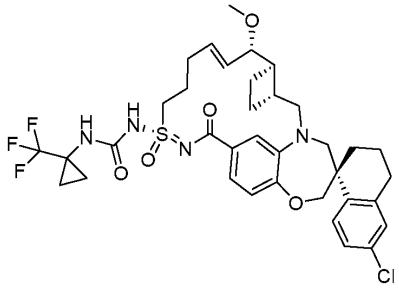
ил)уксусную кислоту вместо 3-метоксипропионовой кислоты. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{37}H_{42}ClN_5O_5S$: 704,3; найдено: 704,3.

Пример 31



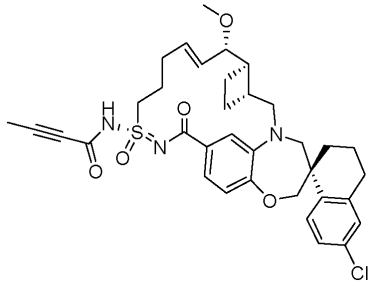
Пример 31 синтезировали таким же образом, как пример 21, используя хлорангидрид циклобутанкарбоновой кислоты вместо циклопропилацетилхлорида. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,78 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,26 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,18 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,12 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,82 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,10 (дт, J=15,6, 6,4 Гц, 1H), 5,60 (дд, J=15,6, 8,8 Гц, 1H), 4,25 - 4,13 (м, 1H), 4,03 (дд, J=21,6, 12,0 Гц, 3H), 3,94 - 3,85 (м, 2H), 3,74 - 3,66 (м, 2H), 3,35 - 3,30 (м, 2H), 3,27 (с, 3H), 3,22 0 3,14 (м, 1H), 3,04 (дд, J=15,2, 10,4 Гц, 1H), 2,86 - 2,72 (м, 2H), 2,39 - 1,72 (м, 17H), 1,46 - 1,40 (м, 1H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{36}H_{44}ClN_3O_5S$: 666,3; найдено: 666,4.

Пример 32



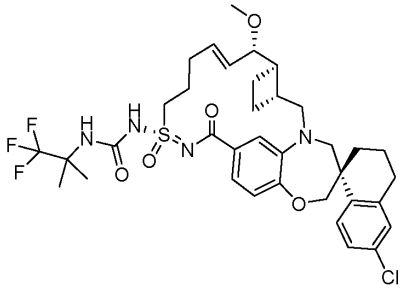
Пример 32 синтезировали таким же образом, как пример 19, используя 1-изоцианато-1-(трифторметил)циклопропан вместо изопропилизоцианата. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,75 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,21 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,15 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 7,07 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,78 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,08 - 6,02 (м, 1H), 5,62 -5,56 (м, 1H), 3,99 (дд, J=21,8, 12,2 Гц, 3H), 3,83 - 3,76 (м, 2H), 3,67 - 3,64 (м, 3H), 3,34 -3,30 (м, 2H), 3,24 (с, 3H), 3,07 - 3,00 (м, 1H), 2,83 - 2,69 (м, 2H), 2,53 - 1,68 (м, 11H), 1,44 -1,37 (м, 1H), 1,22 - 1,04 (м, 4H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{36}H_{42}ClF_3N_4O_5S$: 735,3; найдено: 735,3.

Пример 33



Пример 33 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 2-бутиновую кислоту вместо 3-метоксипропионовой кислоты. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{35}H_{40}ClN_3O_5S$: 650,2; найдено: 650,3.

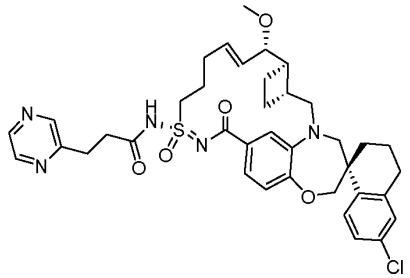
Пример 34



Пример 34 синтезировали таким же образом, как пример 19, используя 1,1,1-трифтор-2-изоцианато-

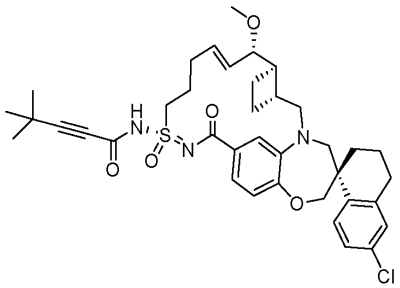
2-метилпропан вместо изопропилизоцианата. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{36}H_{44}ClF_3N_4O_5S$: 737,3; найдено: 737,3.

Пример 35



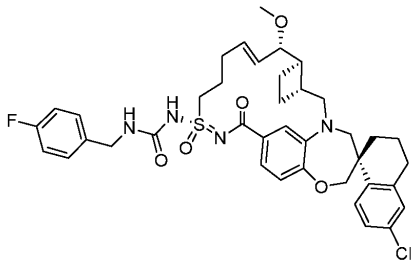
Пример 35 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 3-(пиразин-2-ил)пропановую кислоту вместо 3-метоксипропионовой кислоты. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,58 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,43 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,78 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,42 - 7,35 (м, 2H), 7,24 - 7,18 (м, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,91 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,92 - 5,80 (м, 2H), 4,11 - 3,94 (м, 3H), 3,83 - 3,68 (м, 3H), 3,60 - 3,41 (м, 3H), 3,27 (с, 3H), 3,21 - 3,10 (м, 3H), 2,94 (т, J=7,0 Гц, 2H), 2,85 - 2,78 (м, 4H), 2,48 - 1,80 (м, 10H), 1,45 (т, J=12,8 Гц, 1H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{38}H_{44}ClN_5O_5S$: 718,3; найдено: 718,3.

Пример 36



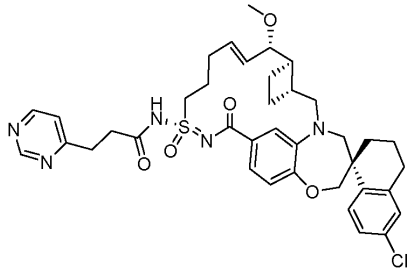
Пример 36 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 4,4-диметилпент-2-иновую кислоту вместо 3-метоксипропионовой кислоты. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{38}H_{46}ClN_3O_5S$: 692,3; найдено: 692,3.

Пример 37



Пример 37 синтезировали таким же образом, как пример 19, используя 4-фторбензилизоцианат вместо изопропилизоцианата. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,76 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,36 - 7,27 (м, 4H), 7,17 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,12 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,04 (т, J=8,6 Гц, 2H), 6,90 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,99 - 5,93 (м, 1H), 5,77 - 5,71 (м, 1H), 4,36 (с, 2H), 4,05 (дд, J=26,4, 12,0 Гц, 2H), 3,92 (ш, 2H), 3,83 (д, J=15,2 Гц, 1H), 3,72 (д, J=14,0 Гц, 1H), 3,63 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,51 - 3,38 (м, 3H), 3,30 (с, 3H), 3,15 - 3,08 (м, 1H), 2,85 -2,77 (м, 3H), 2,66 - 1,79 (м, 10H), 1,44 (т, J=12,8 Гц, 1H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{39}H_{44}ClFN_4O_5S$: 735,3; найдено: 735,3.

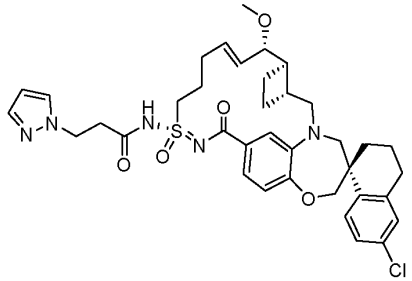
Пример 38



Пример 38 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 3-пиримидин-4-илпропановую кислоту вместо 3-метоксипропионовой кислоты. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9,04 (с, 1H), 8,62 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,78 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,47 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,36 (д, J=8,4 Гц, 1H),

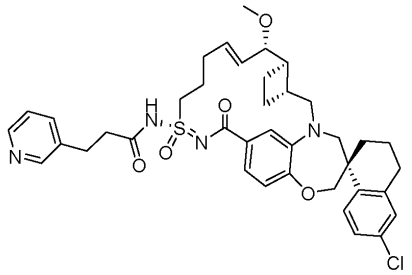
7,19 (дд, J=9,0, 2,2 Гц, 1H), 7,12 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,91 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,92 - 5,80 (м, 2H), 4,11 - 3,94 (м, 3H), 3,81 (д, J=14,8 Гц, 1H), 3,75 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,62 - 3,42 (м, 5H), 3,27 (с, 3H), 3,19 - 3,10 (м, 3H), 2,94 (т, J=7,0 Гц, 2H), 2,85 - 2,77 (м, 3H), 2,54 - 1,78 (м, 10H), 1,45 (т, J=12,4 Гц, 1H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{38}H_{44}ClN_5O_5S$: 718,3; найдено: 718,3.

Пример 39



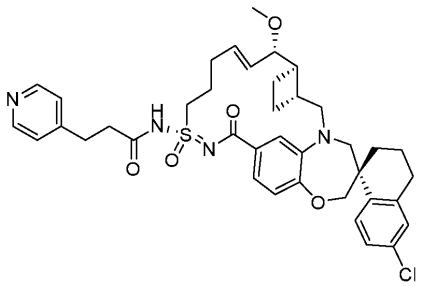
Пример 39 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 3-пиразол-1-илпропионовую кислоту вместо 3-метоксипропионовой кислоты. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,77 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,65 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,49 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,40 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,34 (дд, J=8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,19 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,12 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,90 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,26 - 6,25 (м, 1H), 5,94 - 5,79 (м, 2H), 4,49 (т, J=6,6 Гц, 2H), 4,05 (дд, J=33,4, 12,2 Гц, 2H), 3,96 - 3,91 (м, 1H), 3,81 (д, J=15,2 Гц, 1H), 3,75 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,68 - 3,55 (м, 3H), 3,51 - 3,41 (м, 2H), 3,31 (с, 3H), 3,16 - 3,10 (м, 1H), 2,96 (т, J=6,6 Гц, 2H), 2,85 - 2,77 (м, 3H), 2,46 - 1,79 (м, 10H), 1,45 (т, J=12,6 Гц, 1H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{37}H_{44}ClN_5O_5S$: 706,3; найдено: 706,3.

Пример 40



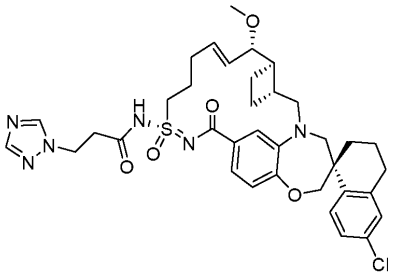
Пример 40 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 3-пиридинпропионовую кислоту вместо 3-метоксипропионовой кислоты. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,78 (с, 1H), 8,65 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,50 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,90 (дд, J=8,0, 6,0 Гц, 1H), 7,77 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,40 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,29 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,18 (дд, J=8,6, 2,2 Гц, 1H), 7,12 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,92 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,92 - 5,81 (м, 2H), 4,11 - 3,95 (м, 4H), 3,81 - 3,73 (м, 2H), 3,56 - 3,43 (м, 4H), 3,32 (с, 3H), 3,25 - 3,11 (м, 3H), 2,90 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,85 - 2,78 (м, 2H), 2,26 - 1,80 (м, 11H), 1,44 (т, J=12,8 Гц, 1H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{39}H_{45}ClN_4O_5S$: 717,3; найдено: 717,4.

Пример 41



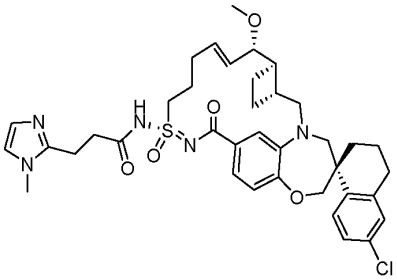
Пример 41 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 3-(пиридин-4-ил)пропановую кислоту вместо 3-метоксипропионовой кислоты. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,64 (д, J=6,0 Гц, 2H), 7,93 (д, J=5,6 Гц, 2H), 7,76 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,40 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,31 (дд, J=8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,17 (дд, J=8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,12 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,92 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,92 - 5,81 (м, 2H), 4,11 - 3,97 (м, 3H), 3,81 - 3,73 (м, 2H), 3,55 - 3,43 (м, 3H), 3,32 (с, 3H), 3,31 - 3,20 (м, 3H), 3,17 - 3,11 (м, 1H), 2,94 (т, J=7,0 Гц, 2H), 2,87 - 2,77 (м, 3H), 2,54 - 1,80 (м, 10H), 1,47 - 1,41 (м, 1H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{39}H_{45}ClN_4O_5S$: 717,3; найдено: 717,3.

Пример 42



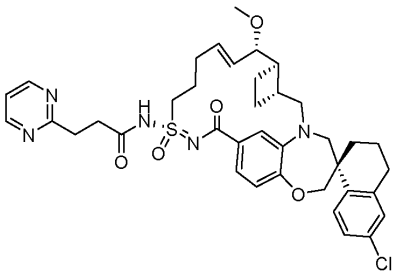
Пример 42 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропановую кислоту вместо 3-метоксипропионовой кислоты. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{36}H_{43}ClN_6O_5S$: 707,3; найдено: 707,3.

Пример 43



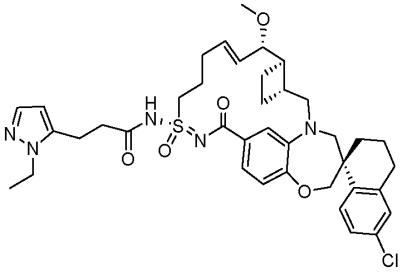
Пример 43 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 3-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)пропановую кислоту вместо 3-метоксипропионовой кислоты. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{38}H_{46}ClN_5O_5S$: 720,3; найдено: 721,3.

Пример 44



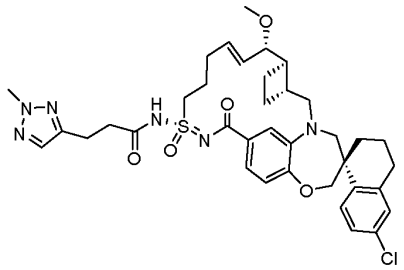
Пример 44 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 3-(пиримидин-2-ил)пропановую кислоту вместо 3-метоксипропионовой кислоты. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,73 (д, J=4,8 Гц, 2H), 7,76 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,40 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,38 - 7,34 (м, 2H), 7,17 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,11 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,91 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,93 - 5,79 (м, 2H), 4,10 - 3,93 (м, 3H), 3,80 (д, J=15,2 Гц, 1H), 3,74 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,67 - 3,59 (м, 1H), 3,55 (дд, J=8,2, 3,0 Гц, 1H), 3,43 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,35 - 3,30 (м, 4H), 3,25 (с, 3H), 3,16 - 3,09 (м, 1H), 3,00 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,86 - 2,73 (м, 3H), 2,52 - 1,78 (м, 10H), 1,47 - 1,41 (м, 1H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{38}H_{44}ClN_5O_5S$: 718,3; найдено: 719,4.

Пример 45



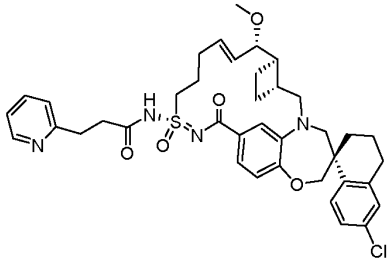
Пример 45 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 3-(1-этил-1H-пиразол-5-ил)пропановую кислоту вместо 3-метоксипропионовой кислоты. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,77 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,42 - 7,35 (м, 3H), 7,17 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,91 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,14 (с, 1H), 5,93 - 5,81 (м, 2H), 4,17 (к, J=7,2 Гц, 2H), 4,11 - 3,94 (м, 3H), 3,81 (д, J=14,8 Гц, 1H), 3,74 (д, J=14,8 Гц, 1H), 3,63 - 3,50 (м, 2H), 3,44 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,34 - 3,31 (м, 2H), 3,31 (с, 3H), 3,17 - 3,10 (м, 1H), 3,02 - 3,00 (м, 2H), 2,87 - 2,79 (м, 5H), 2,55 - 1,79 (м, 10H), 1,48 - 1,35 (м, 4H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{39}H_{48}ClN_5O_5S$: 734,4; найдено: 734,4.

Пример 46



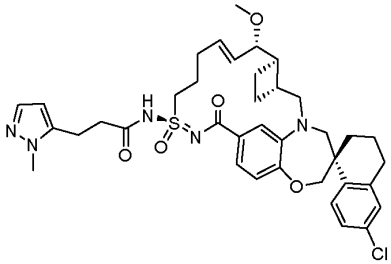
Пример 46 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 3-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пропановую кислоту вместо 3-метоксипропионовой кислоты. $^1$Н ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,77 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,47 (с, 1Н), 7,40 (с, 1Н), 7,35 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,19 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,12 (с, 1Н), 6,90 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 5,96 - 5,90 (м, 1Н), 5,82 (дд, J=16,2, 8,6 Гц, 1Н), 4,10 - 3,94 (м, 6Н), 3,82 (д, J=15,2 Гц, 1Н), 3,74 (д, J=14,4 Гц, 1Н), 3,68 - 3,50 (м, 2Н), 3,42 (д, J=14,4 Гц, 1Н), 3,34 - 3,32 (м, 2Н), 3,31 (с, 3Н), 3,16 - 3,09 (м, 1Н), 3,01 (т, J=7,2 Гц, 2Н), 2,85 - 2,75 (м, 5Н), 2,50 - 1,78 (м, 10Н), 1,48 - 1,42 (м, 1Н). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{37}H_{45}ClN_6O_5S$: 721,3; найдено: 721,3.

Пример 47



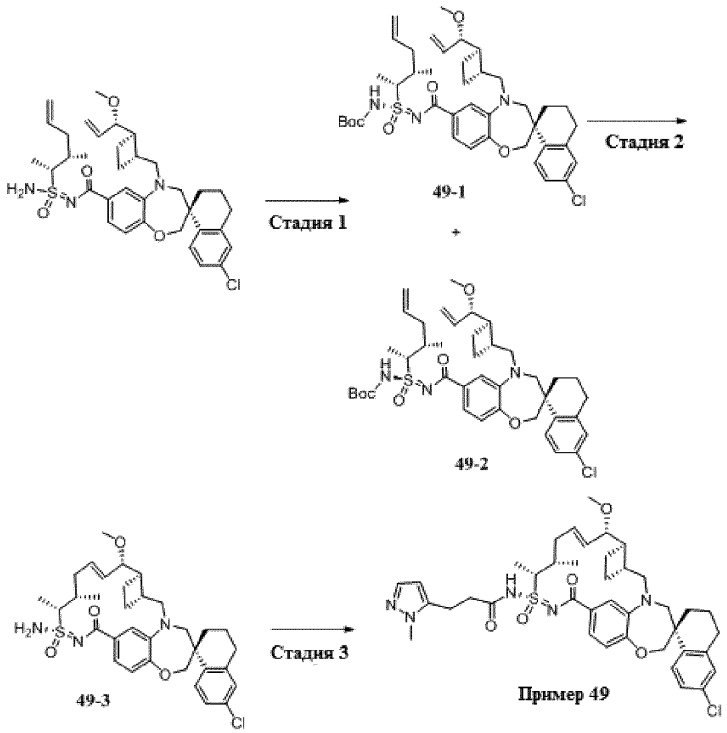
Пример 47 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 2-пиридинпропановую кислоту вместо 3-метоксипропионовой кислоты. $^1$Н ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,60 (д, J=5,6 Гц, 1Н), 8,26 (т, J=7,8 Гц, 1Н), 7,82 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,78 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,69 (т, J=6,6 Гц, 1Н), 7,40 (с, 1Н), 7,31 (дд, J=8,2, 1,8 Гц, 1Н), 7,19 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 7,12 (с, 1Н), 6,91 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 5,92 - 5,79 (м, 2Н), 4,12 - 3,92 (м, 3Н), 3,82 - 3,74 (м, 2Н), 3,57 - 3,51 (м, 2Н), 3,44 (д, J=14,8 Гц, 1Н), 3,29 (с, 3Н), 3,33 - 3,24 (м, 4Н), 3,17 - 3,11 (м, 1Н), 2,96 (т, J=6,8 Гц, 2Н), 2,92 - 2,78 (м, 3Н), 2,49 - 1,81 (м, 10Н), 1,48 - 1,41 (м, 1Н). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{39}H_{45}ClN_4O_5S$: 717,3; найдено: 717,5.

Пример 48.



Пример 48 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 3-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пропановую кислоту и пример 6 вместо 3-метоксипропионовой кислоты и примера 5. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{38}H_{46}ClN_5O_5S$: 720,3; найдено: 720,0.

Пример 49

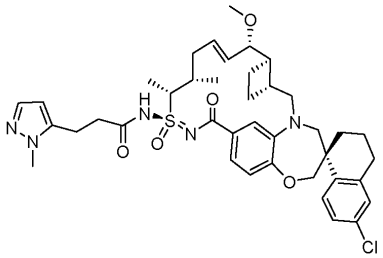



Стадия 1. К перемешанному раствору (3S)-N-(амино((2R,3S)-3-метилгекс-5-ен-2-ил)(оксо)-16-сульфанилиден)-6'-хлор-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-метоксиаллил)циклобутил)метил)-3',4,4',5-тетрагидро-2H,2'H-спиро[бензо[b][1,4]оксазепин-3,1'-нафталин]-7-карбоксамида 1-6 (309,00 мг, 0,483 ммоль) в $CH_2Cl_2$ (15,0 мл) добавляли триэтиламин (0,14 мл, 0,965 ммоль) на ледяной бане, затем DMAP (23,58 мг, 0,193 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (157,99 мг, 0,724 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После концентрирования смесь диастереомеров разделяли препаративной ВЭЖХ с получением 49-1 (менее полярная фракция) и 49-2 (более полярная фракция).

Стадия 2. Промежуточное соединение 49-3 синтезировали из промежуточного соединения 49-1 таким же способом, как в примере 5, способ 1, стадия 2.

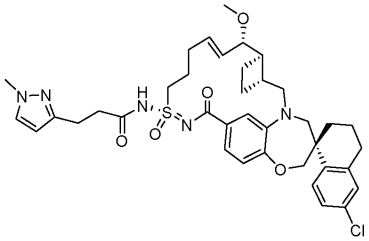
Стадия 3. Пример 49 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 3-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пропановую кислоту и промежуточное соединение 49-3. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,75 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,19 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,13 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,93 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,15 (с, 1H), 6,00 - 5,93 (м, 1H), 5,60 (дд, J=15,4, 9,0 Гц, 1H), 4,32 - 4,28 (м, 1H), 4,09 (с, 2H), 3,85 - 3,81 (м, 4H), 3,75 - 3,67 (м, 3H), 3,51 - 3,79 (м, 1H), 3,25 (с, 3H), 3,16 - 3,09 (м, 1H), 3,01 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,85 - 2,79 (м, 5H), 2,48 - 1,77 (м, 10H), 1,51 - 1,44 (м, 4H), 1,06 (д, J=5,6 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{40}H_{50}ClN_5O_5S$: 748,4; найдено: 748,0.

Пример 50



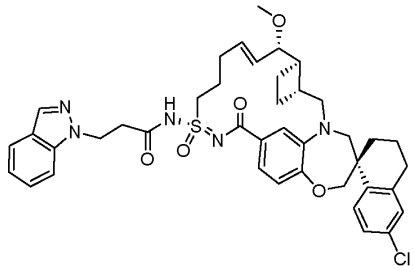
Пример 50 синтезировали способом, описанным в примере 49 (стадия 2 и стадия 3), используя промежуточное соединение 49-2 вместо промежуточного соединения 49-1. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{40}H_{50}ClN_5O_5S$: 748,4; найдено: 748,0.

Пример 51



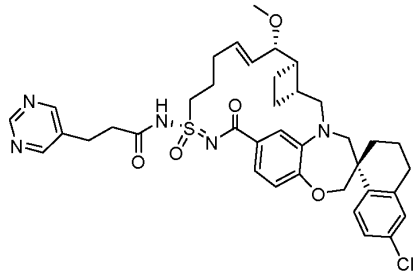
Пример 51 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 3-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пропановую кислоту вместо 3-метоксипропионовой кислоты. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,77 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,36 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,19 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,90 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,12 (д, J=2,4 Гц, 1H), 5,94 - 5,81 (м, 2H), 4,11 - 3,94 (м, 3H), 3,83 - 3,80 (м, 4H), 3,75 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,68 - 3,47 (м, 2H), 3,43 (д, J=14,8 Гц, 1H), 3,34 - 3,31 (м, 5H), 3,16 - 3,10 (м, 1H), 2,94 (т, J=7,8 Гц, 2H), 2,85 - 2,78 (м, 3H), 2,74 (т, J=7,6 Гц, 2H), 2,53 - 1,78 (м, 10H), 1,45 (т, J=12,6 Гц, 1H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{38}H_{46}ClN_5O_5S$: 720,3; найдено: 720,0.

Пример 52



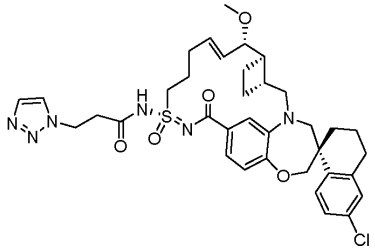
Пример 52 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 3-индазол-1-илпропановую кислоту вместо 3-метоксипропионовой кислоты. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{41}H_{46}ClN_5O_5S$: 756,4; найдено: 756,2.

Пример 53



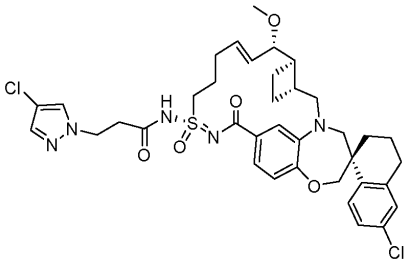
Пример 53 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 3-(пиримидин-5-ил)пропановую кислоту вместо 3-метоксипропионовой кислоты. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9,00 (с, 1H), 8,74 (с, 2H), 7,77 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,34 (дд, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,17 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,90 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,92 -5,81 (м, 2H), 4,11 - 3,91 (м, 3H), 3,82 - 3,68 (м, 2H), 3,60 - 3,50 (м, 2H), 3,43 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,35 - 3,33 (м, 5H), 3,16 - 3,10 (м, 1H), 3,02 (т, J=7,3 Гц, 2H), 2,87 - 2,78 (м, 4H), 2,55 -1,78 (м, 10H), 1,44 (т, J=12,8 Гц, 1H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{38}H_{44}ClN_5O_5S$: 718,3; найдено: 718,1.

Пример 54



Пример 54 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя натриевую соль 3-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)пропановой кислоты вместо 3-метоксипропионовой кислоты. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{36}H_{43}ClN_6O_5S$: 707,3; найдено: 707,1.

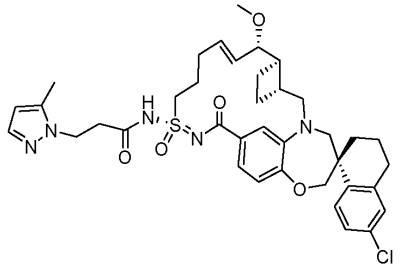
Пример 55



Пример 55 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 3-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)пропановую кислоту вместо 3-метоксипропионовой кислоты. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,77 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,35 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,19 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,12

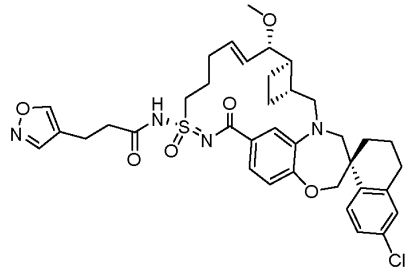
(д, J=2,4 Гц, 1H), 6,90 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,94 - 5,79 (м, 2H), 4,44 (т, J=6,2 Гц, 2H), 4,05 (дд, J=33,8, 12,2 Гц, 2H), 3,97 -3,89 (м, 1H), 3,81 (д, J=14,8 Гц, 1H), 3,75 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,64 - 3,50 (м, 2H), 3,43 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,34 - 3,31 (м, 5H), 3,16 - 3,10 (м, 1H), 2,96 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,85 - 2,77 (м, 3H), 2,53 - 1,79 (м, 10H), 1,45 (т, J=12,6 Гц, 1H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{37}H_{43}Cl_2N_5O_5S$: 740,7; найдено: 740,0.

Пример 56



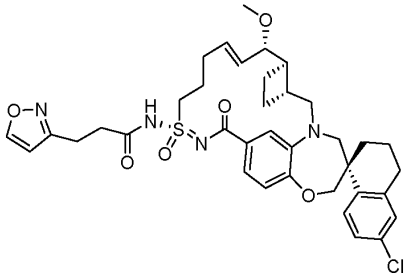
Пример 56 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 3-(5-метил-1H-пиразол-1-ил)пропановую кислоту. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{38}H_{46}ClN_5O_5S$: 720,3; найдено: 720,1.

Пример 57



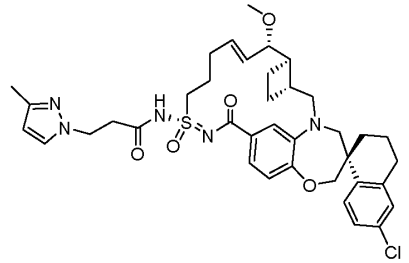
Пример 57 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 3-изоксазол-4-илпропановую кислоту вместо 3-метоксипропионовой кислоты. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,51 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,77 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,36 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,17 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,91 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,93 - 5,81 (м, 2H), 4,11 - 3,92 (м, 3H), 3,81 (д, J=15,2 Гц, 1H), 3,75 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,64 - 3,49 (м, 2H), 3,44 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,36 - 3,31 (м, 7H), 3,17 - 3,10 (м, 1H), 2,87 - 2,77 (м, 3H), 2,70 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,55 - 1,79 (м, 10H), 1,45 (т, J=12,6 Гц, 1H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{37}H_{43}ClN_4O_6S$: 707,3; найдено: 707,1.

Пример 58



Пример 58 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 3-(1,2-оксазол-3-ил)пропановую кислоту вместо 3-метоксипропионовой кислоты. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,54 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,77 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,35 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,18 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,12 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,90 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,43 (д, J=1,6 Гц, 1H), 5,95 - 5,89 (м, 1H), 5,82 (дд, J=16,0, 8,4 Гц, 1H), 4,11 - 3,92 (м, 3H), 3,82 (д, J=15,2 Гц, 1H), 3,74 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,68 - 3,47 (м, 2H), 3,42 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,35 -3,32 (м, 2H), 3,31 (с, 3H), 3,16 - 3,04 (м, 3H), 2,85 - 2,72 (м, 5H), 2,51 - 1,78 (м, 10H), 1,45 (т, J=12,6 Гц, 1H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{37}H_{43}ClN_4O_6S$: 707,3; найдено: 707,0.

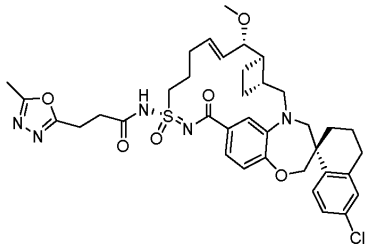
Пример 59



Пример 59 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 3-(3-метил-1H-пиразол-1-

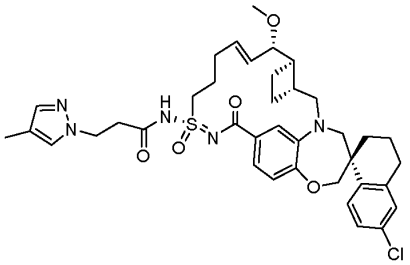
ил)пропановую кислоту вместо 3-метоксипропионовой кислоты. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,78 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,51 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,34 (дд, J=8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,19 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,90 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,02 (д, J=2,4 Гц, 1H), 5,95 - 5,80 (м, 2H), 4,39 (т, J=6,6 Гц, 2H), 4,06 (дд, J=34,2, 12,2 Гц, 2H), 3,98 - 3,91 (м, 1H), 3,81 (д, J=15,2 Гц, 1H), 3,75 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,68 - 3,47 (м, 2H), 3,43 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,35 - 3,31 (м, 5H), 3,16 - 3,10 (м, 1H), 2,93 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,85 - 2,75 (м, 3H), 2,53 - 1,79 (м, 13H), 1,45 (т, J=12,6 Гц, 1H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{38}H_{46}ClN_5O_5S$: 720,3; найдено: 720,1.

Пример 60



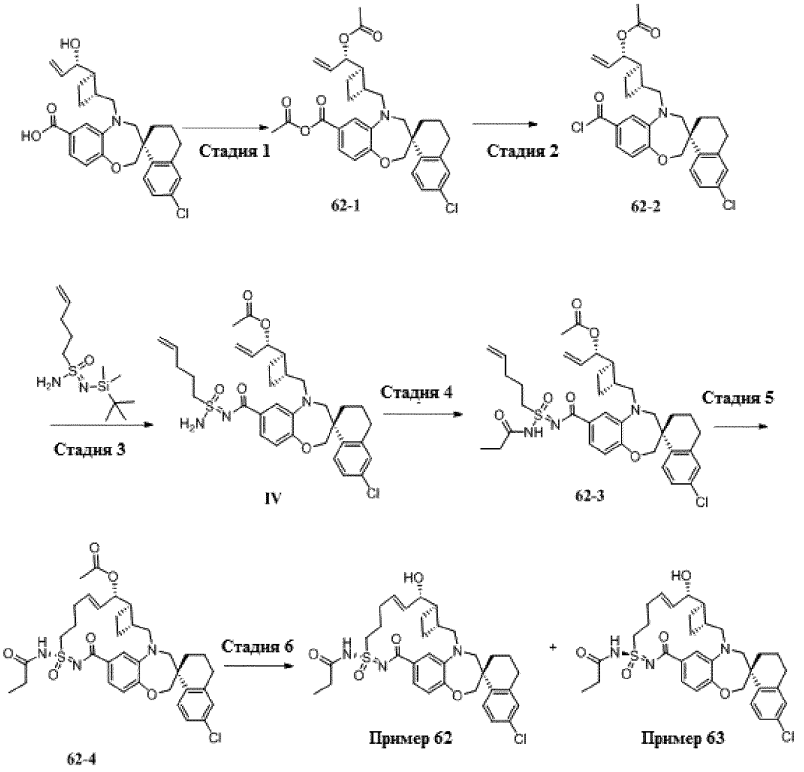
Пример 60 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 3-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропаноат лития вместо 3-метоксипропионовой кислоты. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{37}H_{44}ClN_5O_6S$: 722,3; найдено: 722,1.

Пример 61



Пример 61 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 3-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)пропановую кислоту вместо 3-метоксипропионовой кислоты. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,77 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,41 (с, 2H), 7,34 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,19 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,90 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,93 - 5,80 (м, 2H), 4,40 (тд, J=6,4, 2,4 Гц, 2H), 3,81 (дд, J=34,0, 12,4 Гц, 2H), 3,97 - 3,90 (м, 1H), 3,81 (д, J=14,8 Гц, 1H), 3,75 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,63 - 3,47 (м, 2H), 3,43 (д, J=14,8 Гц, 1H), 3,35 - 3,33 (м, 5H), 3,17 - 3,10 (м, 1H), 2,92 (т, J=6,6 Гц, 2H), 2,85 - 2,75 (м, 3H), 2,52 - 1,78 (м, 13H), 1,45 (т, J=12,8 Гц, 1H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{38}H_{46}ClN_5O_5S$: 720,3; найдено: 720,1.

Примеры 62 и 63



Стадия 1. К перемешанному раствору (S)-6'-хлор-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-гидроксиаллил)циклобутил)метил)-3',4,4',5-тетрагидро-2H,2'H-спиро[бензо[b][1,4]оксазепин-3,1'-нафталин]-7-карбоновой кислоты (2,0 г, 4,27 ммоль) в тетрагидрофуране добавляли пиридин (1,0 г, 8,5 ммоль) и уксусный ангидрид (1,3 г, 8,5 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов, затем выпаривали растворители. Остаток растворяли в этилацетате и промывали водой. Органический слой концентрировали с получением неочищенного ангидрида 62-1.

Стадия 2. Перемешанный раствор ангидрида 62-1 (2,0 г, 3,6 ммоль) в $CH_2Cl_2$ охлаждали до 0°C. К полученной смеси по каплям добавляли $SOCl_2$ (2 мл) при энергичном перемешивании. Смесь перемешивали при 0°C и оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры. После завершения реакции смесь выпаривали для удаления избытка $SOCl_2$ с получением промежуточного хлорангидрида кислоты 62-2, который сразу использовали на следующей стадии.

Стадия 3. К раствору 62-2 (200 мг, 0,38 ммоль) и пиридазина (30 мг, 0,38 ммоль) в ацетонитриле, перемешиваемому в течение 5 минут при комнатной температуре, добавляли рацемическую смесь (S)-N'-(трет-бутилдиметилсилил)пент-4-ен-1-сульфонимидамида и (R)-N'-(трет-бутилдиметилсилил)пент-4-ен-1-сульфонимидамида (99 мг, 0,38 ммоль). После завершения реакции остаток растворяли в этилацетате и промывали водой. Органический слой концентрировали и очищали обращенно-фазовой хроматографией, используя смесь ацетонитрил-вода, 50-90% за 30 мин, с получением диастереомерной смеси промежуточного соединения IV.

Стадия 4. Смесь сульфонимидамидного промежуточного соединения IV (150 мг, 0,23 ммоль), пропионилхлорида (26 мг, 0,29 ммоль) и триэтиламина (0,29 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в $CH_2Cl_2$ в течение одного ч. Реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении, растворяли в ДМФА и очищали обращенно-фазовой хроматографией, используя смесь ацетонитрил-вода, 50-90% за 30 мин, с получением 62-3.

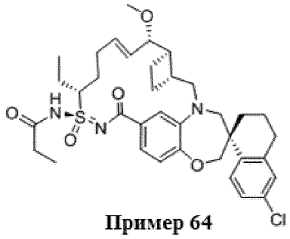
Стадия 5. Сложноэфирное промежуточное соединение 62-3 (25 мг, 0,036 ммоль) и катализатор Ховейды-Граббса 2$^{го}$ поколения (2,2 мг, 0,004 ммоль) закрывали в колбе для работы в микроволновом реакторе и продували аргоном, и затем добавляли 1,2-ДХЭ. Колбу для работы в микроволновом реакторе нагревали до 60°C в течение 1 ч. После завершения реакции смесь выпаривали при пониженном давлении, растворяли в ДМФА и очищали обращенно-фазовой хроматографией, используя смесь ацетонитрил-вода, 50-90% за 30 мин, с получением макроциклического промежуточного соединения 62-4 в виде смеси диастереомеров.

Стадия 6. Промежуточное соединение (62-4) растворяли в метаноле (3 мл) и воде (0,3 мл). К полученному раствору добавляли $K_2CO_3$ (10,8 мг, 0,08 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 7 ч. Смесь растворяли в этилацетате и промывали водой. Органический слой концентрировали и очищали обращенно-фазовой хроматографией, используя смесь ацетонитрил-вода, 50-90% за 30 мин, с получением примера 62 (менее полярная фракция) и примера 63 (более полярная фракция).

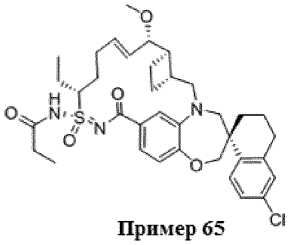
Пример 62. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,72 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,38 (д, J=8,9 Гц, 2H), 7,17 (дд, J=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,07 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,92 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,00 (дд, J=15,8, 7,6 Гц, 1H), 5,80 (дт, J=15,8, 5,2 Гц, 1H), 4,20 - 3,95 (м, 4H), 3,78 (т, J=14,7 Гц, 3H), 3,53 - 3,40 (м, 3H), 3,34 (д, J=14,4 Гц, 2H), 3,15 - 3,00 (м, 2H), 2,88 - 2,67 (м, 3H), 2,45 (к, J=7,5 Гц, 3H), 2,24 (дт, J=12,7, 6,3 Гц, 2H), 2,12 - 1,63 (м, 4H), 1,40 (д, J=13,3 Гц, 1H), 1,26 (т, J=7,1 Гц, 1H), 1,17 (т, J=7,4 Гц, 2H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{33}H_{40}ClN_3O_5S$: 626,2; найдено: 626,2.

Пример 63. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,05 (с, 1H), 7,72 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,44 - 7,33 (м, 2H), 7,18 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,91 (т, J=8,1 Гц, 1H), 5,91 -5,71 (м, 2H), 4,15 - 4,00 (м, 3H), 3,99 - 3,85 (м, 1H), 3,71 (д, J=14,7 Гц, 2H), 3,58 (д, J=14,9 Гц, 1H), 3,43 (д, J=14,7 Гц, 1H), 3,27 (с, 2H), 3,00 (с, 2H), 2,95 - 2,87 (м, 2H), 2,80 (д, J=19,0 Гц, 3H), 2,46 (тт, J=7,4, 3,4 Гц, 3H), 1,90-1,60 (м, 6H), 1,23 (дт, J=18,1, 7,3 Гц, 4H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{33}H_{40}ClN_3O_5S$: 626,2; найдено: 626,2.

Примеры 64 и 65



**Пример 64**



**Пример 65**

Стадия 1. Получение (R)-N-(трет-бутилдиметилсилил)гепт-6-ен-3-сульфонамида.

К перемешанному раствору (R)-гепт-6-ен-3-сульфонамида (полученного способом, описанным в международной публикации № WO17/147410, 1,5 г, 9,2 ммоль) в ТГФ добавляли $Et_3N$ (1,8 г, 18,3 ммоль) на ледяной бане, затем трет-бутилхлордиметилсилан (1,7 г, 11,5 ммоль) в ТГФ. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Осадок отфильтровывали и промывали эфиром. Фильтрат концентрировали и очищали нормально-фазовой хроматографией, используя смесь гексаны/EtOAc=3:1, с получением (R)-N-(трет-бутилдиметилсилил)гепт-6-ен-3-сульфонамида.

Стадия 2. Получение (3R)-N'-(трет-бутилдиметилсилил)гепт-6-ен-3-сульфонимидамида.

К перемешанной суспензии $Ph_3PCl_2$ (4,2 г, 12,6 ммоль) в $CH_2Cl_2$ в атмосфере азота добавляли триэтиламин (1,2 г, 12,6 ммоль). Смесь перемешивали в течение 10 минут при комнатной температуре, затем охлаждали до 0°C и добавляли раствор (R)-N-(трет-бутилдиметилсилил)гепт-6-ен-3-сульфонамида (2,2 г, 7,9 ммоль) в $CH_2Cl_2$. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C. Через реакционную смесь пропускали газообразный аммиак. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч и затем при комнатной температуре в течение 24 ч. Осадок отфильтровывали и промывали $CH_2Cl_2$. Фильтрат концентрировали и очищали нормально-фазовой хроматографией (гексаны:EtOAc=7:3) с получением (3R)-N'-(трет-бутилдиметилсилил)гепт-6-ен-3-сульфонимидамида. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 5,78 (ддт, J=16,9, 10,5, 6,6 Гц, 1H), 5,13 - 4,85 (м, 2H), 4,38 (с, 2H), 2,75 (тт, J=7,0, 4,8 Гц, 1H), 2,32 - 2,10 (м, 2H), 2,06 - 1,86 (м, 2H), 1,79 - 1,54 (м, 2H), 1,03 (тд, J=7,5, 1,7 Гц, 3H), 0,87 (с, 9H), 0,09 (д, J=1,1 Гц, 6H).

Стадия 3. Пример 64 и пример 65 получали таким же образом, как пример 3 и пример 4, используя (3R)-N'-(трет-бутилдиметилсилил)гепт-6-ен-3-сульфонимидамид вместо N'-(трет-бутилдиметилсилил)пент-4-ен-1-сульфонимидамида.

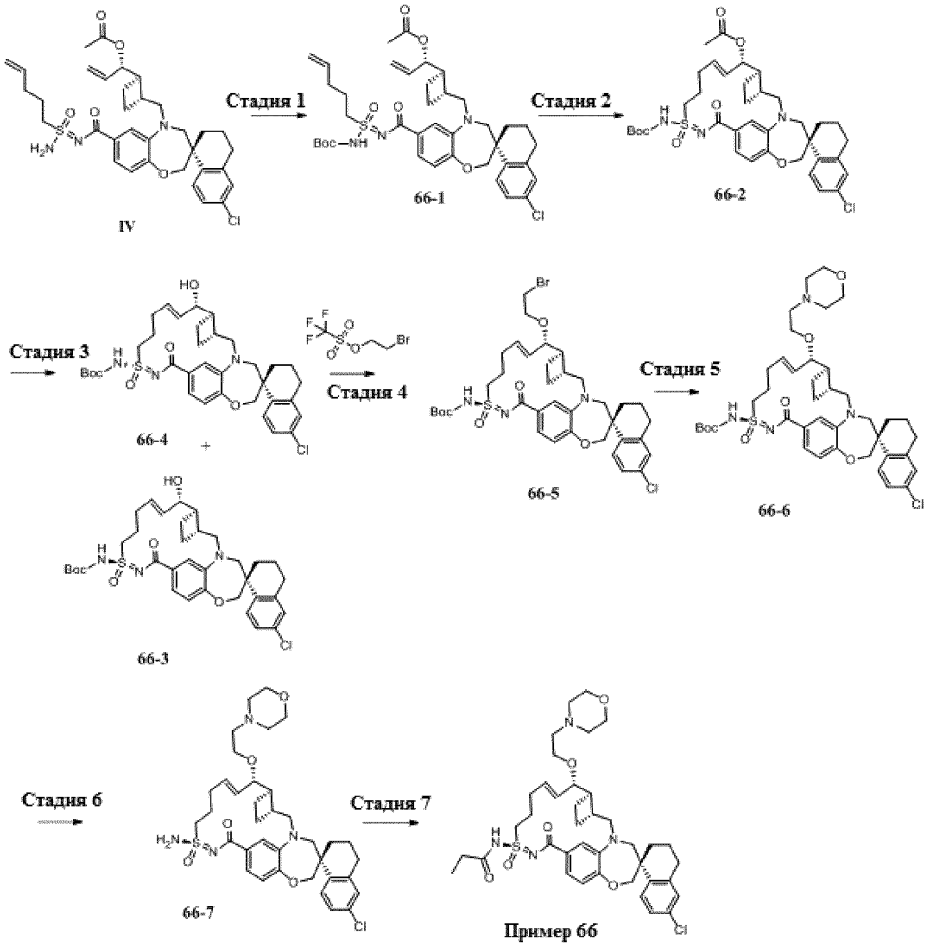
Пример 64 (более полярная фракция). $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,70 (т, J=8,2 Гц, 1H), 7,35 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,16 (т, J=4,2 Гц, 2H), 7,07 (с, 1H), 6,87 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,86 (с, 1H), 5,59 (дд, J=15,8, 7,8 Гц, 1H), 4,18 - 3,95 (м, 3H), 3,85 - 3,63 (м, 3H), 3,35 - 3,21 (м, 4H), 3,07 - 2,92 (м, 1H), 2,77 (с, 2H), 2,44 (т, J=7,9 Гц, 7H), 2,18 - 1,57 (м, 10H), 1,25 (с, 1H), 1,13 (дт, J=28,4, 7,2 Гц, 6H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{36}H_{46}ClN_3O_5S$: 668,2; найдено: 668,3.

Пример 65 (менее полярная фракция). $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,70 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,17 (д, J=10,5 Гц, 2H), 7,08 (с, 2H), 6,92 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,10-6,00 (м, 1H), 5,50 (дд, J=15,4, 8,5 Гц, 1H), 4,29 - 3,99 (м, 3H), 3,87 - 3,59 (м, 3H), 3,25 (с, 4H), 3,00 (с, 1H), 2,76 (д, J=13,4 Гц, 2H), 2,43 (дд, J=19,8, 12,5 Гц, 6H), 2,24 - 1,54 (м, 11H), 1,41 (с, 1H), 1,28 - 1,05 (м, 6H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{36}H_{46}ClN_3O_5S$: 668,2; найдено: 668,3.

Пример 66.

Стадия 1. Получение 66-1. Смесь промежуточного соединения IV (900 мг, 1,4 ммоль), ди-трет-бутилдикарбоната (429 мг, 1,9 ммоль), DMAP (17 мг, 0,14 ммоль) и триэтиламина (0,2 мл) перемешивали при комнатной температуре в $CH_2Cl_2$ в течение одного ч. После завершения реакции смесь выпаривали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (Hex:EtOAc 1:1) с получением промежуточного соединения 66-1.

Стадия 2. В круглодонную колбу добавляли 66-1 (880 мг, 1,26 ммоль) и катализатор Ховейды-Граббса 2$^{го}$ поколения (78 мг, 0,13 ммоль). Колбу закрывали и продували аргоном, затем добавляли 1,2-ДХЭ. Колбу нагревали до 60°C в течение 1 ч. После завершения реакции смесь выпаривали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 66-2.




Стадия 3. Промежуточное соединение 66-2 (600 мг, 0,84 ммоль) растворяли в метаноле (6 мл) и воде (0,6 мл). К полученному раствору добавляли $K_2CO_3$ (406 мг, 2,94 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 7 ч. Смесь растворяли в этилацетате и промывали водой. Органический слой концентрировали и очищали обращенно-фазовой хроматографией (ацетонитрил-вода 50%-90% за 30 минут) с получением диастереомеров 66-3 (более полярная фракция) и 66-4 (менее полярная фракция).

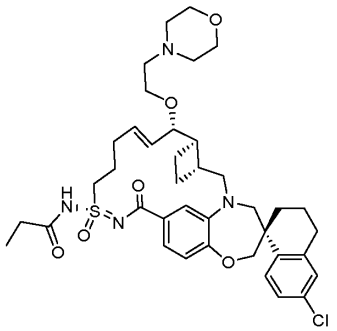
Стадия 4. Промежуточное соединение 66-3 (15 мг, 0,024 ммоль) растворяли в ДМФА и добавляли NaH (4 мг, 0,072 ммоль) при комнатной температуре, перемешивали в течение 10 минут и затем добавляли 2-бромэтилтрифторметансульфонат (12 мг, 0,048 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч и растворяли в этилацетате, и промывали водой. Органический слой концентрировали с получением промежуточного бром-соединения 66-5, которое использовали без дополнительной очистки.

Стадия 5. Промежуточное бром-соединение 66-5 (15 мг, 0,02 ммоль) растворяли в морфолине и перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Полученную смесь выпаривали при пониженном давлении с получением соединения 66-6, которое использовали без дополнительной очистки.

Стадия 6. Морфолиновое промежуточное соединение 66-6 (9 мг, 0,011 ммоль) обрабатывали смесью $CH_2Cl_2$ (2 мл) и ТФК (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь растворяли в этилацетате и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой концентрировали и очищали обращенно-фазовой хроматографией, используя смесь ацетонитрил-вода, 50%-90% за 30 мин, с получением промежуточного соединения 66-7.

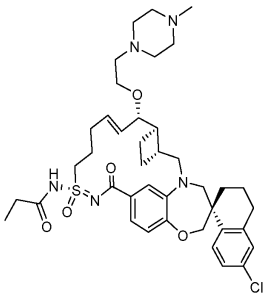
Стадия 7. Промежуточное соединение 66-7 (5 мг, 0,007 ммоль), пропионилхлорид (1 мг, 0,007 ммоль) и триэтиламин (0,021 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в $CH_2Cl_2$ в течение одного ч. После завершения реакции смесь выпаривали при пониженном давлении, растворяли в ДМФА и очищали обращенно-фазовой хроматографией, используя смесь ацетонитрил-вода, 50-90% за 30 мин, с получением примера 66. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,72 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,46 -7,39 (м, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,22 - 7,15 (м, 1H), 7,07 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,92 (д, J=8,3 Гц, 1H), 5,94 (д, J=15,8 Гц, 1H), 5,73 (дд, J=15,9, 7,8 Гц, 1H), 4,10 (д, J=12,0 Гц, 1H), 4,03 - 3,75 (м, 7H), 3,66 (т, J=13,1 Гц, 5H), 3,51 (д, J=12,0 Гц, 1H), 3,36 (д, J=14,4 Гц, 2H), 3,27 (с, 2H), 3,14 - 2,92 (м, 3H), 2,76 (д, J=14,8 Гц, 3H), 2,53 - 2,39 (м, 3H), 2,32 - 1,64 (м, 10H), 1,41 (д, J=12,5 Гц, 2H), 1,22 (т, J=7,5 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{39}H_{51}ClN_4O_6S$: 739,3; найдено: 739,5.

Пример 67



Пример 67 синтезировали таким же образом, как пример 66, используя промежуточное соединение 66-4 (менее полярная фракция). $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,74 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,18 (дд, J=8,6, 2,3 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,93 (д, J=8,3 Гц, 1H), 5,83 (с, 2H), 4,11 (д, J=12,1 Гц, 1H), 3,99 - 3,75 (м, 6H), 3,61 (дд, J=37,3, 15,1 Гц, 6H), 3,49 (с, 1H), 3,40 (с, 1H), 3,32 - 3,18 (м, 2H), 3,06 - 2,97 (м, 1H), 2,90 (с, 2H), 2,82 - 2,66 (м, 3H), 2,49 (с, 4H), 2,28 - 1,62 (м, 9H), 1,37 (с, 2H), 1,27 - 1,11 (м, 4H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{39}H_{51}ClN_4O_6S$: 739,3; найдено: 739,5.

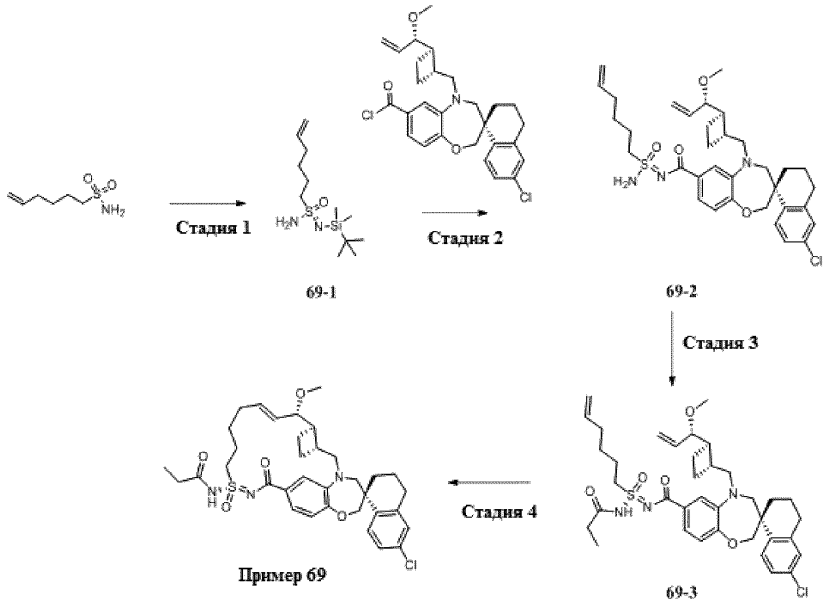
Пример 68



Пример 68 синтезировали таким же образом, как пример 67, используя промежуточное соединение 67-4 (менее полярная фракция) и 1-метилпиперазин вместо морфолина. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,74 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,47 - 7,30 (м, 2H), 7,21 - 7,13 (м, 1H), 7,07 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,92 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,11 (дд, J=15,9, 9,0 Гц, 1H), 5,75 (д, J=15,9 Гц, 1H), 4,12 - 3,93 (м, 4H), 3,85 - 3,49 (м, 8H), 3,36 (т, J=14,1 Гц, 4H), 3,16 - 3,00 (м, 3H), 2,87 (д, J=10,7 Гц, 4H), 2,82 - 2,60 (м, 4H), 2,09 (тд, J=15,4, 14,9, 8,0 Гц, 6H), 1,98 - 1,59 (м, 6H), 1,46 (д, J=3,0 Гц, 1H), 1,42 - 1,20 (м, 2H), 1,12 (т, J=7,1 Гц, 2H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{40}H_{54}ClN_5O_5S$: 752,3; найдено: 752,4.

Пример 69.

Стадия 1. N'-(трет-бутилдиметилсилил)гекс-5-ен-1-сульфонимидамид получали таким же образом, как пример 1 (стадия 4 и стадия 5), используя гекс-5-ен-1-сульфонамид вместо (2R,3S)-3-метилгекс-5-ен-2-сульфонамида. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 5,87 - 5,63 (м, 1H), 5,07 - 4,84 (м, 2H), 4,71 - 4,01 (м, 2H), 3,04 (дддд, J=13,4, 10,0, 8,5, 5,0 Гц, 2H), 2,13 - 2,01 (м, 2H), 1,92 - 1,71 (м, 2H), 1,57 - 1,45 (м, 2H), 0,88 (д, J=5,9 Гц, 9H), 0,11 - 0,2 (м, 6H).

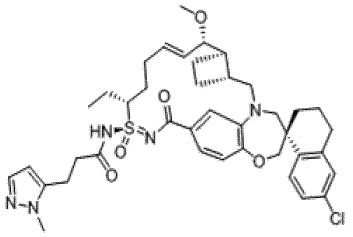


Стадия 2. Получение промежуточного соединения 69-2. К смеси (S)-6'-хлор-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-метоксиаллил)циклобутил)метил)-3',4,4',5-тетрагидро-2H,2'H-спиро[бензо[b][1,4]оксазепин-3,1'-нафталин]-7-карбонилхлорида (из примера 1, стадия 3, 200 мг, 0,40 ммоль) и пиридазина (32 мг, 0,40 ммоль) в ацетонитриле, перемешиваемой в течение 5 минут при комнатной температуре, добавляли N'-(трет-бутилдиметилсилил)гекс-5-ен-1-сульфонимидамид 70-1, (121 мг, 0,44 ммоль). После завершения реакции остаток растворяли в этилацетате и промывали водой. Органический слой концентрировали и очищали нормально-фазовой хроматографией, используя смесь Hex:AtOAc 1:1, с получением 69-2 в виде смеси диастереомеров.

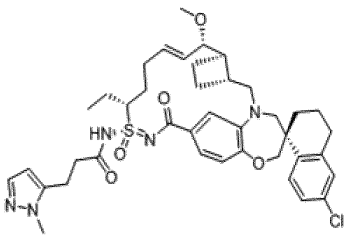
Стадия 3. Получение промежуточного соединения 69-3. Диастереомерную смесь 69-2 (160 мг, 0,25 ммоль), пропионилхлорид (28 мг, 0,30 ммоль) и триэтиламин (0,56 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в $CH_2Cl_2$ в течение одного ч. После завершения реакции смесь выпаривали при пониженном давлении, растворяли в ДМФА и очищали обращенно-фазовой хроматографией, используя смесь ацетонитрил-вода, 50-90% за 30 мин, с получением 69-3 в виде смеси диастереоизомеров.

Стадия 4. Получение примера 69. В колбу для работы в микроволновом реакторе добавляли промежуточное соединение 69-3 (25 мг, 0,037 ммоль) и катализатор Ховейды-Граббса II (2,2 мг, 0,004 ммоль). Колбу закрывали и продували аргоном, а затем добавляли 1,2-ДХЭ. Колбу для работы в микроволновом реакторе нагревали до 60°C в течение одного ч. После завершения реакции смесь выпаривали при пониженном давлении, растворяли в ДМФА и очищали обращенно-фазовой хроматографией используя смесь ацетонитрил-вода, 50-90% за 30 мин, с получением примера 69 (менее полярная фракция). $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,67 (дд, J=8,6, 4,6 Гц, 1H), 7,46 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,32 - 7,05 (м, 3H), 6,96 (дд, J=18,1, 8,1 Гц, 1H), 5,63 - 5,30 (м, 2H), 4,25 - 4,01 (м, 2H), 3,86 - 3,56 (м, 4H), 3,49 - 3,27 (м, 5H), 3,22 (д, J=10,0 Гц, 2H), 2,76 (д, J=10,8 Гц, 2H), 2,58 - 2,37 (м, 4H), 2,15 - 1,74 (м, 10H), 1,63 (дт, J=18,7, 9,4 Гц, 6H), 1,23 (т, J=7,5 Гц, 2H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{35}H_{44}ClN_3O_5S$: 654,4; найдено: 654,2.

Примеры 70 и 71



Пример 70



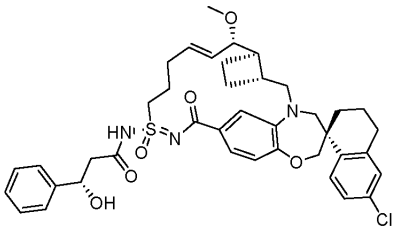
Пример 71

Примеры 71 и 72 синтезировали таким же образом, как пример 3 и 4, используя (3R)-N'-(трет-бутилдиметилсилил)гепт-6-ен-3-сульфонимидамид (пример 64 и 65, стадия 1) и 3-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пропановую кислоту.

Пример 70. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,69 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,55 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,16 (тд, J=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,09 - 7,01 (м, 2H), 7,00 - 6,87 (м, 2H), 6,16 (д, J=2,1 Гц, 1H), 5,94 - 5,80 (м, 1H), 5,51 (дд, J=15,3, 8,7 Гц, 1H), 4,31 (с, 1H), 4,12 - 4,02 (м, 2H), 3,93 (с, 2H), 3,78 (т, J=13,6 Гц, 1H), 3,71 - 3,59 (м, 4H), 3,25 (д, J=15,2 Гц, 3H), 3,05 -2,89 (м, 6H), 2,87 - 2,72 (м, 4H), 2,48 - 2,19 (м, 4H), 2,16 - 1,57 (м, 11H), 1,49 - 1,30 (м, 1H), 1,16 (т, J=7,5 Гц, 2H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{40}H_{50}ClN_5O_5S$: 748,2; найдено: 748,3.

Пример 71. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,70 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,52 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,49 - 7,31 (м, 2H), 7,16 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,07 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,91 (дд, J=11,6, 8,3 Гц, 2H), 6,15 (д, J=2,1 Гц, 1H), 5,72 (тд, J=10,8, 5,0 Гц, 1H), 5,37 (т, J=10,3 Гц, 1H), 4,10 (к, J=9,0, 8,0 Гц, 3H), 3,98 - 3,55 (м, 5H), 3,48 - 3,35 (м, 1H), 3,35 - 3,14 (м, 4H), 3,11 - 2,63 (м, 9H), 2,46 - 2,14 (м, 5H), 2,12 - 1,52 (м, 10H), 1,45 - 1,34 (м, 1H), 1,14 (к, J=5,1, 2,9 Гц, 1H), 1,03 - 0,82 (м, 2H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{40}H_{50}ClN_5O_5S$: 748,2; найдено: 748,3.

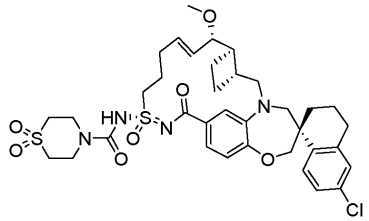
Пример 72



Пример 72 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя (S)-3-гидрокси-3-фенилпропановую кислоту вместо 3-метоксипропионовой кислоты. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,61 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,44 - 7,27 (м, 6H), 7,16 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,04 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,92 (д, J=8,3 Гц, 2H), 5,88 - 5,66 (м, 2H), 5,25 (дд, J=9,9, 2,7 Гц, 1H), 3,99 (к, J=12,0 Гц, 3H), 3,71 (дд, J=27,2, 14,6 Гц, 3H), 3,56 (дд, J=7,5, 3,2 Гц, 1H), 3,32 (с, 4H), 3,03 (дд, J=15,6, 10,2 Гц, 2H), 2,87 - 2,64 (м, 4H), 2,47 - 2,06 (м,

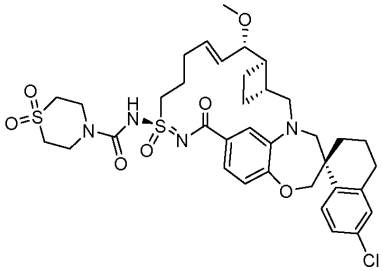
5H), 2,06 - 1,66 (м, 5H), 1,29 (д, J=30,9 Гц, 4H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{40}H_{46}ClN_3O_6S$: 732,2; найдено: 732,0.

Пример 73



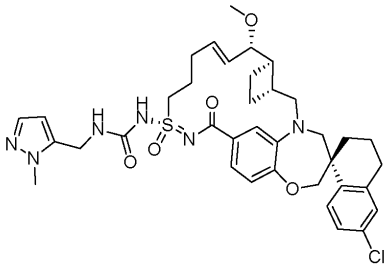
К раствору примера 5 (12 мг, 0,021 ммоль) и диизопропилэтиламина (0,041 ммоль) в 3 мл дихлорметана по каплям добавляли раствор тиоморфолин-4-карбонилхлорид-1,1-диоксида (8 мг, 0,041 ммоль) в 1 мл дихлорметана и оставляли смесь перемешиваться при кипении с обратным холодильником на 16 ч. ЖХ/МС показала завершение реакции. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и растворяли остаток в 3 мл метанола, и очищали с помощью ВЭЖХ с получнеием примера 73. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,77 - 7,62 (м, 1H), 7,23 - 7,11 (м, 2H), 7,08 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,04 - 6,81 (м, 2H), 5,93 - 5,74 (м, 1H), 5,53 (дд, J=15,5, 8,4 Гц, 1H), 4,28 - 3,85 (м, 7H), 3,79 - 3,49 (м, 4H), 3,40 - 3,20 (м, 4H), 2,99 (д, J=34,6 Гц, 4H), 2,85 - 2,61 (м, 2H), 2,55 - 2,20 (м, 4H), 2,20 - 1,58 (м, 9H), 1,42 (т, J=12,8 Гц, 2H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{36}H_{45}ClN_4O_7S_2$: 745,25; найдено:745,96.

Пример 74



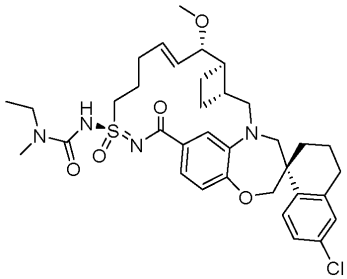
Пример 74 синтезировали таким же образом, как пример 73, используя пример 6. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{36}H_{45}ClN_4O_7S_2$: 745,25; найдено: 745,96.

Пример 75



Раствору примера 5 (12 мг, 0,021 ммоль), дифенилкарбоната (5 мг, 0,023 ммоль) и DMAP (15 мг, 0,123 ммоль) в 3 мл ацетонитрила перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли (1-метил-1H-пиразол-5-ил)метанамин (6,8 мг, 0,062 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре еще 1 час. ЖХ/МС показала завершение реакции. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и растворяли остаток в 3 мл метанола, и очищали с помощью ВЭЖХ с получением примера 75. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,74 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,49 - 7,20 (м, 3H), 7,20 - 7,03 (м, 2H), 6,87 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,37 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,00 - 5,68 (м, 2H), 5,38 -5,16 (м, 2H), 4,21 - 3,90 (м, 2H), 3,82 - 3,47 (м, 3H), 3,46 - 3,18 (м, 11H), 3,10 (дд, J=15,0, 10,7 Гц, 1H), 2,93 - 2,60 (м, 3H), 2,58 - 2,15 (м, 3H), 2,15 - 1,64 (м, 6H), 1,52 - 1,17 (м, 2H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{37}H_{45}ClN_6O_5S$: 721,29; найдено: 721,91.

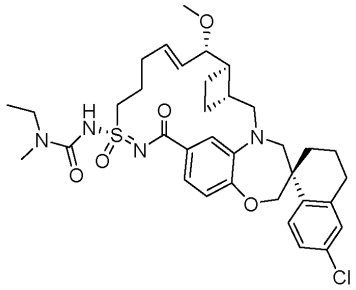
Пример 76



Пример 76 синтезировали таким же образом, как пример 75, используя пример 6 и N-метилэтана-

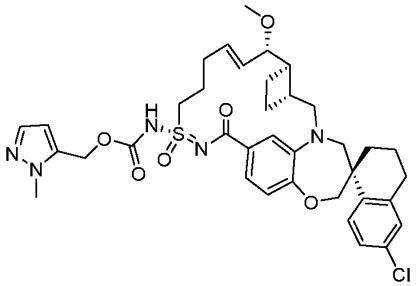
мин. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{35}H_{45}ClN_4O_5S$: 669,28; найдено: 669,88.

Пример 77



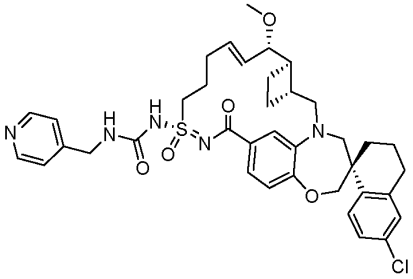
Пример 77 синтезировали таким же образом, как пример 77, используя N-метилэтанамин. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{35}H_{45}ClN_4O_5S$: 669,28; найдено: 669,88.

Пример 78



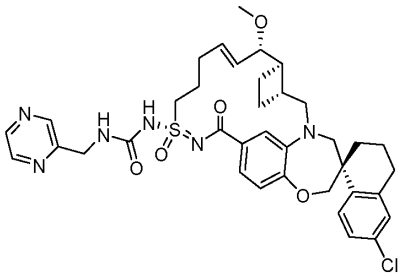
Пример 78 синтезировали таким же образом, как пример 76, используя (1-метил-1H-пиразол-5-ил)метанол. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{37}H_{44}ClN_5O_6S$: 722,27; найдено: 723,24.

Пример 79



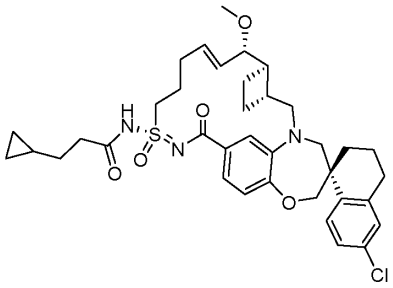
Пример 79 синтезировали таким же образом, как пример 76, используя пиридин-4-илметанамин. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,70 (д, J=6,0 Гц, 2H), 7,96 (д, J=6,0 Гц, 2H), 7,68 (дд, J=8,9, 6,4 Гц, 1H), 7,41 - 7,16 (м, 2H), 7,18 - 6,98 (м, 2H), 6,91 (д, J=8,2 Гц, 1H), 5,89 (дт, J=15,8, 5,3 Гц, 1H), 5,76 (т, J=12,0 Гц, 1H), 4,64 (с, 2H), 4,21 - 3,46 (м, 6H), 3,39 (д, J=14,5 Гц, 1H), 3,34 (с, 6H), 3,10 (дд, J=15,1, 10,8 Гц, 1H), 2,97 - 2,58 (м, 3H), 2,35 (д, J=58,3 Гц, 3H), 2,19 - 1,68 (м, 6H), 1,54 - 1,17 (м, 2H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{38}H_{44}ClN_5O_5S$: 718,28; найдено: 719,76.

Пример 80



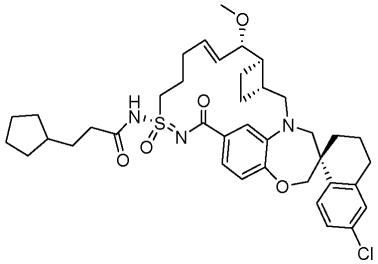
Пример 80 синтезировали таким же образом, как пример 76, используя пиразин-2-илметанамин. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,64 (с, 1H), 8,60 - 8,41 (м, 2H), 7,74 (дд, J=8,5, 5,2 Гц, 1H), 7,29 (дд, J=12,5, 8,1 Гц, 2H), 7,23 - 7,00 (м, 2H), 6,86 (дд, J=16,3, 8,1 Гц, 1H), 5,89 (дт, J=15,8, 5,3 Гц, 1H), 5,76 (т, J=12,0 Гц, 1H), 4,64 (с, 2H), 4,21 -3,46 (м, 6H), 3,39 (д, J=14,5 Гц, 1H), 3,34 (с, 6H), 3,10 (дд, J=15,1, 10,8 Гц, 1H), 2,97 -2,58 (м, 3H), 2,35 (д, J=58,3 Гц, 3H), 2,19 - 1,68 (м, 6H), 1,54 - 1,17 (м, 2H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{37}H_{43}ClN_6O_5S$: 719,27; найдено: 719,71.

Пример 81



Пример 81 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 3-циклопропилпропановую кислоту вместо 3-метоксипропионовой кислоты. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,74 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,40 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,33 (дд, J=8,3, 1,9 Гц, 1H), 7,18 - 7,05 (м, 2H), 6,87 (д, J=8,2 Гц, 1H), 5,93 - 5,76 (м, 2H), 4,06 (д, J=12,1 Гц, 1H), 4,02 - 3,89 (м, 2H), 3,78 (д, J=14,9 Гц, 1H), 3,71 (д, J=14,3 Гц, 1H), 3,67 - 3,46 (м, 2H), 3,40 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,34 (с, 1H), 3,25 (с, 3H), 3,11 (дд, J=15,3, 10,8 Гц, 1H), 2,82 - 2,72 (м, 2H), 2,47 (т, J=7,3 Гц, 3H), 2,26 - 2,17 (м, 1H), 2,13-1,98 (м, 3H), 1,93 (с, 1H), 1,77 (т, J=6,3 Гц, 2H), 1,53 (к, J=7,2 Гц, 2H), 1,41 (т, J=13,1 Гц, 2H), 1,28 (с, 2H), 0,89 (т, J=6,6 Гц, 1H), 0,80 - 0,68 (м, 1H), 0,48 - 0,39 (м, 2H), 0,08 (т, J=4,7 Гц, 2H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{37}H_{46}ClN_3O_5S$: 680,29; найдено: 680,98.

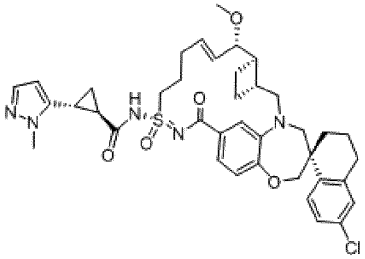
Пример 82



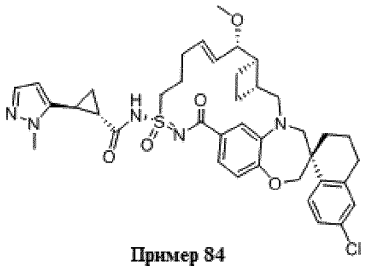
Пример 82 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 3-циклопентилпропановую кислоту вместо 3-метоксипропионовой кислоты. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{39}H_{50}ClN_3O_5S$: 709,32; найдено: 709,36.

Примеры 83 и 84

Стадия 1. Получение транс-(±)-этил-2-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)циклопропан-1-карбоксилата: Гидрид натрия (0,22 г, 9,1 ммоль) и йодид триметилсульфоксония (1,4 г, 18,1 ммоль) перемешивали в течение одного ч в 7 мл ДМСО при комнатной температуре. Этил-(E)-3-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)акрилат (0,65 г, 3,6 ммоль) растворяли в 5 мл ДМСО/ТГФ (1:1) и добавляли в реакционную смесь. После завершения реакции (3 часа, ЖХ/МС) добавляли 1н. HCl и экстрагировали реакционную смесь диэтиловым эфиром. Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, растворитель удаляли и использовали неочищенный продукт без дополнительной очистки



**Пример 83**



**Пример 84**

Стадия 2. Получение транс-(±)-2-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)циклопропан-1-карбоновой кислоты. К раствору транс-(±)-этил-2-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)циклопропан-1-карбоксилата (0,4 г, 2,4 ммоль) в 10 мл метанола добавляли 2 мл 1н. раствора NaOH и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 3 ч. Метанол удаляли при пониженном давлении и подкисляли водный раствор до pH 4 с помощью концентрированной HCl. Образовавшийся осадок собирали фильтрованием, промывали водой и сушили на воздухе с получением кислоты, которую использовали без дополнительной очистки.

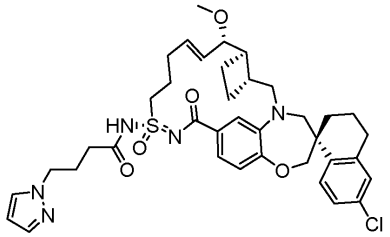
Стадия 3. Получение примера 83 и примера 84. Два диастереомера, пример 83 и пример 84, синтезировали таким же образом, как пример 18, используя транс-(±)-2-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)циклопропан-1-карбоновую кислоту и пример 5. Два диастереомера разделяли сверхкритической жидкостной хроматографией (Chiralpak AD-H, 5 мкМ, 21 × 250 мм, 50% MeOH, поток 65 мл/мин, 100 бар).

Пример 83 (менее полярная фракция): $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,74 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,55 - 7,24 (м, 3H), 7,24 - 7,02 (м, 2H), 6,88 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,01 (д, J=2.0 Гц, 1H), 5,85 (дк, J=15,8, 9,5 Гц, 2H),

4,19 - 3,82 (м, 5H), 3,84 - 3,36 (м, 6H), 3,34 (с, 3H), 3,21 - 3,00 (м, 2H), 2,93 - 2,67 (м, 3H), 2,46 (дт, J=10,6, 5,6 Гц, 3H), 2,24 (д, J=8,1 Гц, 2H), 2,15 - 1,94 (м, 4H), 1,85 - 1,54 (м, 3H), 1,50 - 1,14 (м, 4H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{39}H_{46}ClN_5O_5S$: 732,29; найдено:732,00.

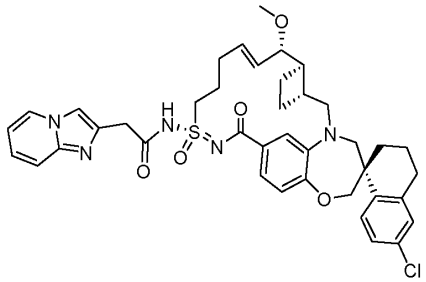
Пример 84 (более полярная фракция): $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,78 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,31 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,18 (дд, J=8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,15 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,10 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,82 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,11 (дт, J=15,5, 6,4 Гц, 1H), 5,98 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,61 (дд, J=15,4, 9,0 Гц, 1H), 4,19 - 4,12 (м, 1H), 4,01 (дд, J=21,8, 11,8 Гц, 2H), 3,94 - 3,85 (м, 5H), 3,74 - 3,66 (м, 3H), 3,50 (п, J=1,6 Гц, 1H), 3,34 - 3,31 (м, 2H), 3,27 (с, 3H), 3,15 (п, J=1,6 Гц, 1H), 3,08 - 3,01 (м, 1H), 2,88 - 2,74 (м, 3H), 2,56 - 1,70 (м, 10H), 1,59 - 1,54 (м, 1H), 1,46 - 1,39 (м, 1H), 1,18 - 1,36 (м, 1H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{39}H_{46}ClN_5O_5S$: 732,29; найдено: 732,06.

Пример 85



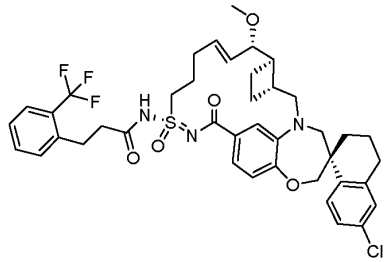
Пример 85 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 4-(1H-пиразол-1-ил)бутановую кислоту вместо 3-метоксипропионовой кислоты. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,73 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,64 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,48 (дд, J=1,9, 0,7 Гц, 1H), 7,40 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,32 (дд, J=8,3, 1,9 Гц, 1H), 7,21 - 7,04 (м, 2H), 6,87 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,27 (т, J=2,1 Гц, 1H), 5,97 - 5,74 (м, 2H), 4,20 (т, J=6,8 Гц, 2H), 4,12 - 3,88 (м, 3H), 3,74 (дд, J=26,9, 14,7 Гц, 2H), 3,66 - 3,47 (м, 2H), 3,38 (д, J=32,3 Гц, 4H), 3,10 (дд, J=15,0, 10,9 Гц, 1H), 2,93 - 2,60 (м, 3H), 2,61 - 2,30 (м, 4H), 2,31 - 1,71 (м, 12H), 1,41 (т, J=13,2 Гц, 1H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{38}H_{46}ClN_5O_5S$: 720,29; найдено: 720,97.

Пример 86



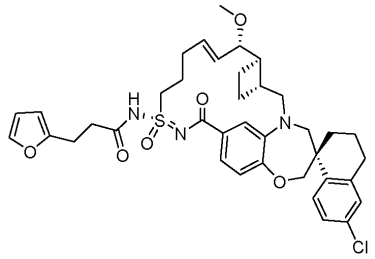
Пример 86 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 2-(имидазол[1,2-a]пиридин-2-ил)уксусную кислоту вместо 3-метоксипропионовой кислоты. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{40}H_{44}ClN_5O_5S$: 742,28; найдено: 742,10.

Пример 87



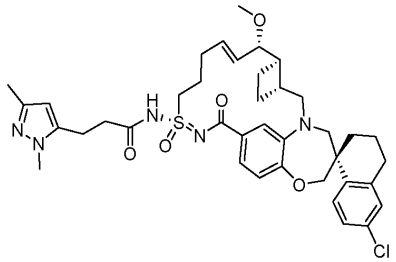
Пример 87 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя пример 5 и 3-(2-(трифторметил)фенил)пропановую кислоту вместо 3-метоксипропионовой кислоты. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{41}H_{45}ClF_3N_3O_5S$: 784,2793; найдено: 784,392.

Пример 88



Пример 88 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 3-(фуран-2-ил)пропановую кислоту вместо 3-метоксипропионовой кислоты. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,70 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,34 - 7,29 (м, 2H), 7,22 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=8,2, 2,2 Гц, 1H), 7,07 (д, J=2,3 Гц, 2H), 6,92 (д, J=8,2 Гц, 2H), 5,85 (дт, J=15,5, 5,2 Гц, 1H), 5,69 (дд, J=15,8, 7,9 Гц, 1H), 4,12 - 3,95 (м, 2H), 3,60 (дд, J=7,8, 3,4 Гц, 1H), 3,30 (д, J=1,9 Гц, 3H), 3,08 - 2,94 (м, 4H), 2,82 - 2,64 (м, 6H), 2,30 (тд, J=14,7, 13,8, 6,2 Гц, 4H), 2,06 - 1,64 (м, 12H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): рассч. для $C_{38}H_{44}ClN_3O_6S$: 706,2712; найдено: 706,305.

Пример 89



Получение 3-(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)пропановой кислоты.

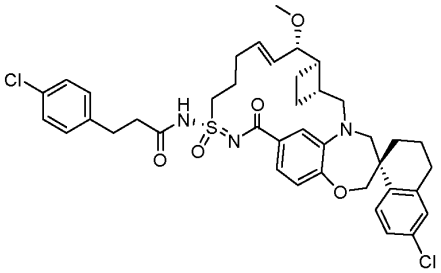
Стадия 1. Гидрид натрия (70 мг, 3 ммоль) растворяли в ТГФ (6 мл) и затем охлаждали до 0°C, затем к смеси добавляли этил-2-(диметоксифосфорил)ацетат (650 мг, 3 ммоль) и перемешивали в течение 20 минут. Затем к реакционной смеси добавляли 1,3-диметил-1H-пиразол-5-карбальдегид (300 мг, 2,417 ммоль) и нагревали до комнатной температуры в течение 30 минут. После завершения реакции, по данным ТСХ, содержимое разбавляли этилацетатом и водным раствором хлорида аммония, и затем сушили органический слой над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Затем неочищенную реакционную смесь очищали хроматографией на силикагеле в смеси 2/1 гексан/этилацетат, с получением этил-(E)-3-(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)акрилата (405 мг) ЖХМС-ИЭР+ (m/z): рассч. для $C_{10}H_{14}N_2O_2$: 195,113; найдено: 195,132.

Стадия 2. Этил-(E)-3-(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)акрилат (405 мг, 2 ммоль) загружали в реакционную колбу в этаноле (7 мл). Затем добавляли палладий на углероде и перемешивали реакционную смесь, и продували смесь азотом, и вакуумировали. Затем подавали газообразный водород из баллона и перемешивали реакционную смесь в течение 3 ч. ЖХМС показала полное превращение в гидрированный продукт. Затем содержимое отфильтровывали через фриттованную воронку и разбавляли этилацетатом. Палладиевую фритту смачивали водой. Содержимое концентрировали и использовали продукт на следующей стадии без дополнительной очистки, с получением этил-3-(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)пропаноата. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H] рассч. для $C_{10}H_{17}N_2O_2$: 197,129; найдено: 197,090.

Стадия 3. Этил-3-(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)пропаноат (404 мг, 2 ммоль) растворяли в ТГФ (2 мл), этаноле (1 мл) и воде (1 мл), затем добавляли гидроксид натрия (412 мг, 10 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. ЖХМС показала полное превращение. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и затем подкисляли до pH ~4 с помощью 1н. HCl. Затем органический слой сушили над $MgSO_4$ и концентрировали с получением 3-(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)пропановой кислоты. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H] рассч. для $C_8H_{13}N_2O_2$: 169,0972; найдено: 169,082.

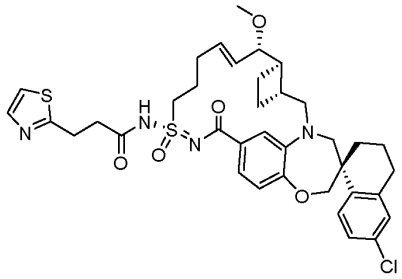
Получение примера 89: Пример 89 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 3-(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)пропановую кислоту вместо 3-метоксипропионовой кислоты. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,55 - 7,46 (м, 2H), 7,23 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,02 (д, J=2,6 Гц, 2H), 6,94 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,69 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,77 (д, J=7,5 Гц, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,89 (д, J=15,3 Гц, 1H), 3,65 (т, J=12,8 Гц, 2H), 3,56 -3,50 (м, 1H), 3,39 (д, J=14,3 Гц, 1H), 3,35 (с, 3H), 3,11 - 2,98 (м, 2H), 2,96 - 2,84 (м, 2H), 2,84 - 2,60 (м, 4H), 2,51 - 2,35 (м, 2H), 2,31 - 2,22 (м, 2H), 2,11 (д, J=8,7 Гц, 2H), 2,08 (с, 3H), 1,99 (д, J=17,1 Гц, 4H), 1,89 - 1,73 (м, 3H), 1,36 - 1,20 (м, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H] рассч. для $C_{39}H_{48}ClN_5O_5S$: 734,3137; найдено: 734,400.

Пример 90



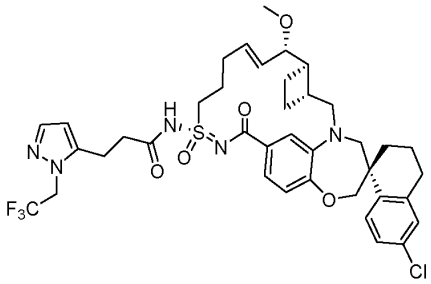
Пример 90 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 3-(4-хлорфенил)пропановую кислоту вместо 3-метоксипропионовой кислоты. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H] рассч. для $C_{39}H_{45}Cl_2N_3O_5S$: 750,253; найдено: 750,976.

Пример 91



Пример 91 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 3-(тиазол-2-ил)пропановую кислоту вместо 3-метоксипропионовой кислоты. 1Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,88 (д, J=3,6 Гц, 1Н), 7,70 - 7,64 (м, 1Н), 7,40 (д, J=3,5 Гц, 1Н), 7,24 (д, J=1,9 Гц, 1Н), 7,18 - 7,14 (м, 2Н), 7,09 - 7,04 (м, 2Н), 6,92 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 5,91 - 5,62 (м, 2Н), 4,09 - 3,96 (м, 2Н), 3,84 - 3,67 (м, 3Н), 3,62 - 3,52 (м, 3Н), 3,30 (с, 3Н), 3,11 - 2,95 (м, 3Н), 2,82 - 2,71 (м, 2Н), 2,45 - 2,23 (м, 4Н), 2,09 - 1,99 (м, 2Н), 1,94 (к, J=9,6 Гц, 4Н), 1,88 - 1,64 (м, 4Н), 1,27 (д, J=9,8 Гц, 2Н). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H] рассч. для $C_{37}H_{43}ClN_4O_5S_2$: 723,2436; найдено: 723,971.

Пример 92



Получение 3-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-5-ил)пропановой кислоты.

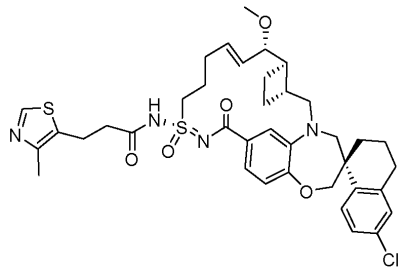
Стадия 1. (1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-5-ил)метанол (750 мг, 4,16 ммоль) загружали в круглодонную колбу и затем растворяли в ДХМ (10 мл). Затем добавляли периодинан Десс-Мартина (2,2 г, 5 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться на 45 минут. Затем ЖХМС показала завершение реакции, и содержимое разбавляли водным раствором бикарбоната натрия, и затем сушили органический слой над $MgSO_4$, и затем фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле в смеси 1/1 гексан/этилацетат с получением 1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-5-карбальдегида. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H] рассч. для $C_6H_5F_3N_2O$: 179,043; найдено: 179,016.

Стадия 2-4. 3-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-5-ил)пропановую кислоту синтезировали таким же образом, как 3-(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)пропановую кислоту в примере 90 (стадия 1-3).

Получение примера 92.

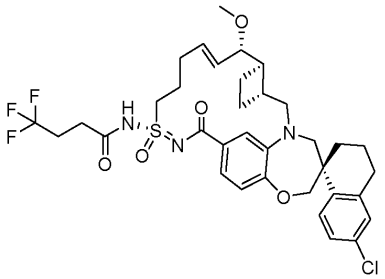
Пример 92 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 3-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-5-ил)пропановую кислоту вместо 3-метоксипропионовой кислоты. $^1$Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,60 (д, J=2,1 Гц, 1Н), 7,49 (д, J=8,6 Гц, 1Н), 7,10 - 6,99 (м, 2Н), 6,95 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 6,71 (д, J=8,3 Гц, 1Н), 6,28 (д, J=2,1 Гц, 1Н), 5,78 (д, J=7,3 Гц, 2Н), 4,91 (к, J=8,3 Гц, 2Н), 3,94 (с, 3Н), 3,72 - 3,58 (м, 3Н), 3,58 -3,53 (м, 1Н), 3,36 (с, 3Н), 3,09 - 2,91 (м, 4Н), 2,88 - 2,66 (м, 4Н), 2,44 (с, 2Н), 2,33 - 2,21 (м, 3Н), 2,04 - 1,91 (м, 4Н), 1,89 - 1,74 (м, 4Н), 1,33 - 1,21 (м, 2Н). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H] рассч. для $C_{39}H_{45}ClN_5O_5S_2$: 788,2855; найдено: 788,261.

Пример 93



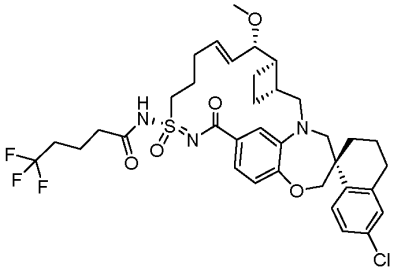
Пример 93 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 3-(4-метилтиазол-5-ил)пропановую кислоту вместо 3-метоксипропионовой кислоты. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H] рассч. для $C_{38}H_{45}ClN_4O_5S_2$: 737,2593; найдено: 737,220.

Пример 94



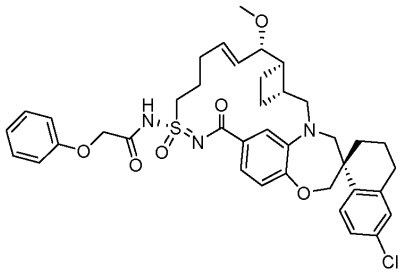
Пример 94 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 4,4,4-трифторбутановую кислоту вместо 3-метоксипропионовой кислоты. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,64 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,20 - 7,04 (м, 3H), 7,03 - 6,97 (м, 1H), 6,94 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,91 - 5,64 (м, 2H), 4,01 (к, J=12,0 Гц, 3H), 3,73 (дд, J=31,3, 14,6 Гц, 3H), 3,59 (дд, J=8,1, 3,2 Гц, 1H), 3,31 (с, 3H), 3,18 (дт, J=12,1, 6,0 Гц, 1H), 3,02 (дд, J=15,2, 10,7 Гц, 1H), 2,80 - 2,63 (м, 4H), 2,59 - 2,46 (м, 2H), 2,39 - 2,27 (м, 3H), 2,08 - 1,90 (м, 5H), 1,88 - 1,78 (м, 2H), 1,76 - 1,65 (м, 2H), 0,98 - 0,77 (м, 2H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H] рассч. для $C_{35}H_{41}ClF_3N_3O_5S$: 708,248; найдено: 708,865.

Пример 95



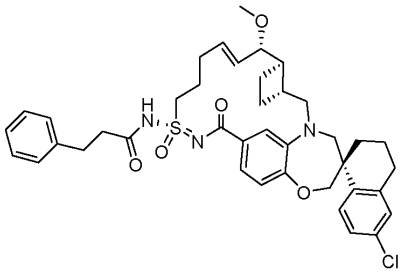
Пример 95 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 5,5,5-трифторпентановую кислоту вместо 3-метоксипропионовой кислоты. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,61 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,05 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,94 (дд, J=8,6, 4,0 Гц, 2H), 5,89 - 5,66 (м, 2H), 3,99 (к, J=11,8 Гц, 2H), 3,72 (дд, J=29,4, 14,8 Гц, 3H), 3,57 (дд, J=7,6, 3,1 Гц, 1H), 3,32 (с, 3H), 3,02 (дд, J=15,1, 10,9 Гц, 1H), 2,80 - 2,67 (м, 3H), 2,65 - 2,53 (м, 2H), 2,46 - 2,14 (м, 7H), 1,97 (дк, J=14,9, 7,4 Гц, 6H), 1,86 - 1,67 (м, 4H), 1,33 (т, J=12,9 Гц, 2H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H] рассч. для $C_{36}H_{43}ClF_3N_3O_5S$: 722,264; найдено: 722,274.

Пример 96



Пример 96 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 2-феноксиуксусную кислоту вместо 3-метоксипропионовой кислоты. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,73 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,50 - 7,27 (м, 4H), 7,18 (дд, J=8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,12 - 6,97 (м, 4H), 6,93 (дд, J=8,2, 2,8 Гц, 1H), 5,95 - 5,65 (м, 2H), 4,10 (д, J=12,0 Гц, 1H), 4,04 - 3,91 (м, 2H), 3,91 - 3,83 (м, 1H), 3,75 (к, J=14,1, 13,1 Гц, 2H), 3,61 (дд, J=7,7, 3,4 Гц, 1H), 3,28 (с, 3H), 3,24 - 3,16 (м, 1H), 3,07 - 2,94 (м, 1H), 2,84 - 2,61 (м, 3H), 2,46 -2,23 (м, 3H), 2,08 - 1,56 (м, 8H), 1,44 - 1,29 (м, 3H), 0,88 (т, J=8,1 Гц, 1H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H] рассч. для $C_{39}H_{44}ClN_3O_6S$: 718,271; найдено: 718,109.

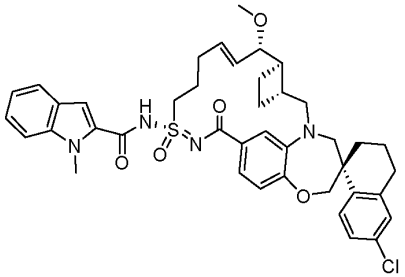
Пример 97



Пример 97 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 3-фенилпропановую кислоту

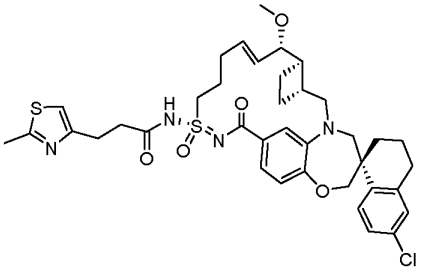
вместо 3-метоксипропионовой кислоты. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,67 (дд, J=14,8, 8,6 Гц, 1H), 7,34 - 7,27 (м, 3H), 7,25 - 7,16 (м, 4H), 7,10 -7,00 (м, 2H), 6,91 (д, J=8,3 Гц, 1H), 5,95 - 5,56 (м, 2H), 4,09 - 3,94 (м, 2H), 3,88 (к, J=14,4, 11,1 Гц, 1H), 3,74 (дд, J=25,2, 14,8 Гц, 3H), 3,59 (дд, J=7,9, 3,3 Гц, 1H), 3,33 (с, 3H), 3,08 - 2,91 (м, 3H), 2,86 - 2,51 (м, 5H), 2,48 - 2,23 (м, 2H), 2,24 - 2,14 (м, 1H), 2,04 (т, J=10,7 Гц, 2H), 1,98 - 1,63 (м, 6H), 1,41 - 1,23 (м, 2H), 0,86 (т, J=10,0 Гц, 1H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H] рассч. для $C_{40}H_{46}ClN_3O_5S$: 716,292; найдено: 716,069.

Пример 98



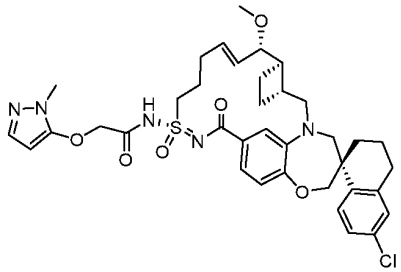
Пример 98 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 1-метил-1H-индол-2-карбоновую кислоту вместо 3-метоксипропионовой кислоты. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H] рассч. для $C_{41}H_{45}ClN_4O_5S$: 741,287; найдено: 741,886.

Пример 99



Пример 99 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 3-(2-метилтиазол-4-ил)пропановую кислоту вместо 3-метоксипропионовой кислоты. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,73 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,38 (дд, J=25,3, 8,7 Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,21-7,13 (м, 2H), 7,08 (с, 1H), 6,90 (д, J=8,2 Гц, 1H), 5,97 - 5,63 (м, 2H), 4,09 (д, J=12,1 Гц, 1H), 4,01 (т, J=10,3 Гц, 1H), 3,84 (т, J=14,5 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,60 (д, J=7,4 Гц, 1H), 3,27 (д, J=3,9 Гц, 3H), 3,06 - 2,91 (м, 1H), 2,78 (с, 2H), 2,65 (с, 2H), 2,28 (д, J=31,5 Гц, 4H), 2,07 - 1,60 (м, 8H), 1,43 - 1,12 (м, 6H), 0,94 - 0,72 (м, 2H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H] рассч. для $C_{38}H_{45}ClN_4O_5S_2$: 737,295; найдено: 737,040.

Пример 100



Получение 2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)окси)уксусной кислоты.

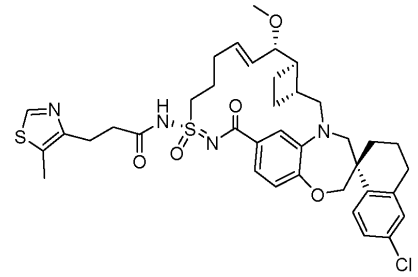
Стадия 1. 1-Метил-1H-пиразол-5-ол (250 мг, 3 ммоль) загружали в круглодонную колбу и затем добавляли карбонат калия (387 мг, 3 ммоль). Затем добавляли ТГФ (5 мл). Добавляли этилбромацетат (547 мг, 3 ммоль), затем реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч. ТСХ показала расходование 1-метил-1H-пиразол-5-ола. Затем содержимое разбавляли этилацетатом и водой, и затем сушили органический слой над $MgSO_4$ фильтровали и концентрировали с получением этил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)окси)ацетата.

Стадия 2. Затем этил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)окси)ацетат (0,265 мг, 1,44 ммоль) разбавляли в ТГФ (2 мл), воде (1 мл) и этаноле (1 мл), затем добавляли гидроксид натрия (115 мг, 2,88 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и затем разбавляли втор-бутанолом и 1н. HCl до pH~4 и сушили органический слой над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением 2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)окси)уксусной кислоты. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H] рассч. для $C_6H_8N_2O_3$: 157,061; найдено: 157,088.

Получение примера 100: Пример 100 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)окси)уксусную кислоту вместо 3-метоксипропионовой кислоты. $^1$H ЯМР (400

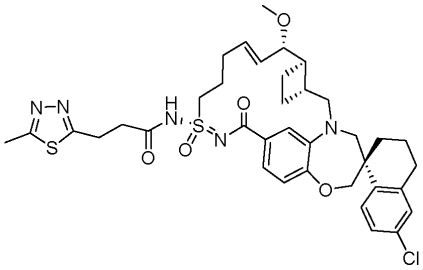
МГц, ацетон-d6) δ 7,77 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,32 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,22 (дд, J=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,11 (д, J=2,4 Гц, 2H), 7,04 (с, 1H), 6,88 (д, J=8,2 Гц, 1H), 5,96 - 5,78 (м, 2H), 4,13 - 3,92 (м, 4H), 3,79 (дд, J=23,4, 14,6 Гц, 2H), 3,63 (дд, J=13,4, 7,6 Гц, 1H), 3,53 (дд, J=7,7, 3,0 Гц, 1H), 3,45 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,26 (с, 3H), 3,04 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,90 - 2,80 (м, 2H), 2,62 (с, 3H), 2,46 (д, J=7,2 Гц, 2H), 2,34 - 2,18 (м, 2H), 2,01 - 1,91 (м, 5H), 1,84 - 1,70 (м, 3H), 1,57 - 1,39 (м, 2H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H] рассч. для $C_{37}H_{44}ClN_5O_6S$: 722,277; найдено: 722,907.

Пример 101



Пример 101 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 3-(5-метилтиазол-4-ил)пропановую кислоту вместо 3-метоксипропионовой кислоты. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H] рассч. для $C_{38}H_{45}ClN_4O_5S_2$: 737,2953; найдено: 737,894.

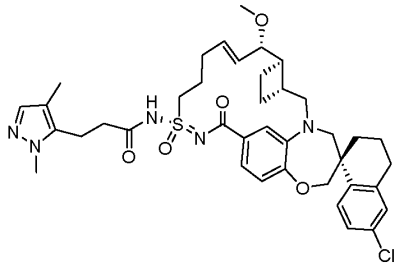
Пример 102



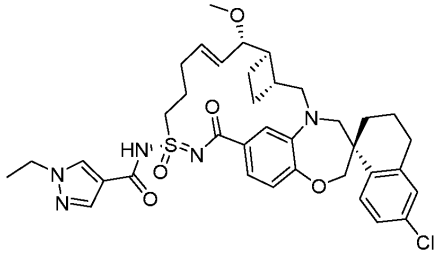
Пример 102 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 3-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пропановую кислоту (полученную таким же образом, как 3-(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)пропановая кислота в примере 89, из 5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-карбальдегида). $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,64 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,27 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,06 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,00 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,93 (д, J=8,3 Гц, 1H), 5,91 - 5,64 (м, 2H), 4,01 (к, J=12,1 Гц, 2H), 3,89 (с, 1H), 3,83 - 3,65 (м, 3H), 3,59 (дд, J=8,2, 3,1 Гц, 1H), 3,50 - 3,35 (м, 2H), 3,32 (с, 3H), 3,04 (дд, J=16,7, 9,6 Гц, 3H), 2,78 (с, 3H), 2,76 - 2,62 (м, 3H), 2,47 - 2,22 (м, 4H), 2,09 - 1,91 (м, 4H), 1,81 (п, J=9,9 Гц, 2H), 1,71 (т, J=9,3 Гц, 1H), 1,43 - 1,14 (м, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H] рассч. для $C_{37}H_{44}ClN_5O_5S_2$: 738,255; найдено: 738,054.

Пример 103.

Пример 103 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 3-(1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)пропановую кислоту (полученную таким же образом, как 3-(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)пропановая кислота в примере 89, из 5-метил-1,3,4-тиадизаол-2-карбальдегида). $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,54 (д, J=7,0 Гц, 2H), 7,22 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,14 - 6,99 (м, 2H), 6,94 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,90 - 5,66 (м, 2H), 4,06 - 3,94 (м, 4H), 3,85 (с, 1H), 3,66 (дд, J=22,7, 14,0 Гц, 2H), 3,58 - 3,50 (м, 1H), 3,37 (д, J=23,2 Гц, 3H), 3,04 (т, J=12,4 Гц, 2H), 2,99 - 2,65 (м, 5H), 2,40 (д, J=19,5 Гц, 2H), 2,24 (д, J=11,3 Гц, 2H), 2,11 (с, 2H), 2,09 (с, 3H), 1,99 (д, J=12,9 Гц, 4H), 1,90 - 1,65 (м, 3H), 1,37 - 1,20 (м, 3H), 0,80 (дд, J=55,2, 11,8 Гц, 1H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H] рассч. для $C_{39}H_{48}ClN_5O_5S$: 734,314; найдено: 734,132



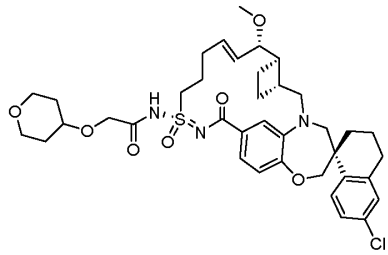
Пример 104



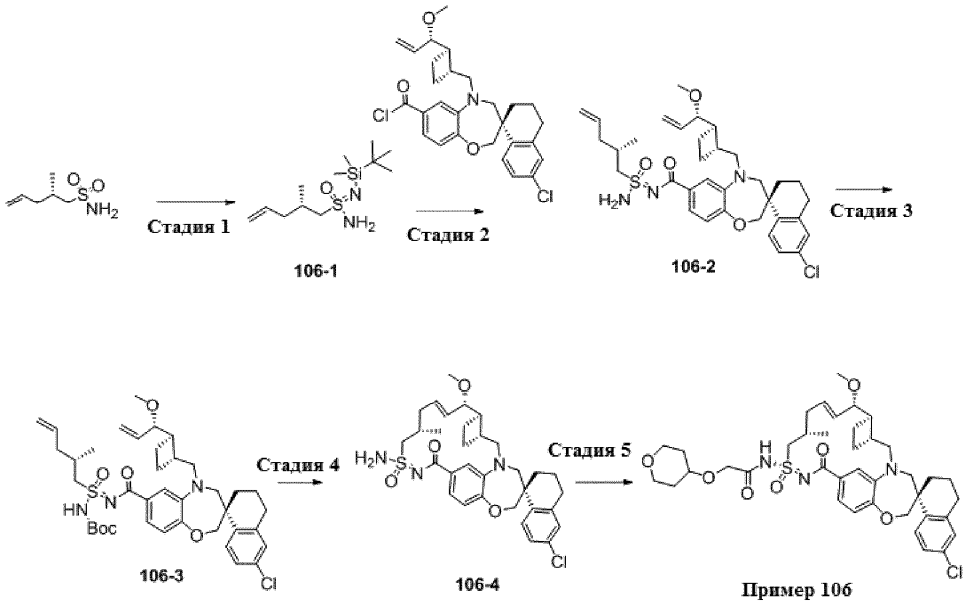
Пример 104 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 1-этил-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту вместо 3-метоксипропионовой кислоты. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,43 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7.65 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,34 (д, J=8.2 Гц, 1H), 7.26 (с, 1H), 7,06 (с, 1H), 6.93 (дд, J=13.2, 8,6 Гц, 2H), 5.97 - 5.78 (м, 2H), 4,22 (к, J=7,3 Гц, 2H), 3,98 (д, J=15,3 Гц, 3H), 3.83 - 3.62 (м, 2H), 3,58 (дд, J=8,3, 2.9 Гц, 1H), 3,52 - 3,40 (м, 2H), 3,35 (с, 3H), 3,19 - 2.99 (м, 2H), 2.86 - 2,68 (м, 3H), 2,49 (с, 2H), 2,37 - 2,24 (м, 2H), 2,08 (д, J=12.7 Гц, 3H), 1,94 (с, 3H), 1,83 (т, J=6.7 Гц, 2H), 1,46 (т, J=7,3 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): рассч. для H+$C_{37}H_{44}ClN_5O_5S$: 706,22824; найдено: 706,194.

Пример 105.

Пример 105 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)уксусную кислоту вместо 3-метоксипропионовой кислоты. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,73 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,41 (дд, J=8,3, 1,8 Гц, 1H), 7,30 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,16 (дд, J=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,07 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,91 (д, J=8,2 Гц, 1H), 5,86 (дт, J=15,8, 5,2 Гц, 1H), 5,73 (дд, J=15,9, 7,5 Гц, 1H), 4,15 (с, 2H), 4,12 - 3,92 (м, 4H), 3,92 - 3,63 (м, 4H), 3,55 (дддд, J=20,5, 11,9, 6,3, 3,2 Гц, 3H), 3,32-3,25 (м, 4H), 3,01 (дд, J=14,9, 11,0 Гц, 1H), 2,84 - 2,66 (м, 3H), 2,50 - 2,18 (м, 4H), 2,14 - 1,56 (м, 12H), 1,47 - 1,18 (м, 2H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{38}H_{48}ClN_3O_7S$: 726,29; найдено: 726,22.



Пример 106




Стадия 1. N'-(трет-бутилдиметилсилил)гекс-5-ен-1-сульфонимидамид получали таким же образом, как пример 1 (стадия 4 и стадия 5), используя (S)-2-метилпент-4-ен-1-сульфонамид вместо (2R,3S)-3-метилгекс-5-ен-2-сульфонамида. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 5,75 (ддт, J=19,5, 9,5, 7,0 Гц, 1H), 5,06 (д, J=1,4 Гц, 1H), 5,03 (дк, J=5,1, 1,7 Гц, 1H), 4,75 (д, J=7,7 Гц, 2H), 3,13 (ддд, J=18,6, 13,7, 4,6 Гц, 1H), 2,91 (ддд, J=22,5, 13,8, 7,1 Гц, 1H), 2,32 - 2,16 (м, 2H), 2,16 - 2,02 (м, 2H), 1,10 (дд, J=6,6, 4,2 Гц, 3H), 0,88 (с, 9H), 0,10 (д, J=3,0 Гц, 6H).

Стадия 2. Получение промежуточного соединения 106-2. К перемешанному раствору (S)-6'-хлор-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-метоксиаллил)циклобутил)метил)-3',4,4',5-тетрагидро-2H,2'H-

спиро[бензо[b][1,4]оксазепин-3,1'-нафталин]-7-карбонилхлорида (1,56 г, 3,11 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) добавляли пиридазин (0,22 мл, 3,11 ммоль) в ацетонитриле (6 мл), затем (2S)-N'-(трет-бутилдиметилсилил)-2-метилпент-4-ен-1-сульфонимидамид (0,9 г, 3,27 ммоль) в ацетонитриле (6 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и очищали остаток на силикагелевой колонке (0-50% EtOAc в гексанах).

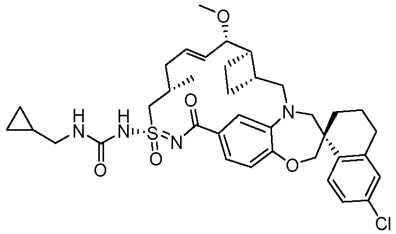
Стадия 3. Получение промежуточного соединения 106-3. К перемешанному раствору промежуточного соединения 106-2 (1,54 г, 2,46 ммоль) в $CH_2Cl_2$ (15 мл) добавляли триэтиламин (0,69 мл, 4,92 ммоль) на ледяной бане, затем ди-трет-бутилдикарбонат (0,81 г, 3,69 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридин (120,17 мг, 0,98 ммоль).

Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали остаток на силикагелевой колонке. Требуемую фракцию концентрировали, растворяли в EtOAc и промывали 1% раствором HCl, затем промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и снова очищали остаток на силикагелевой колонке с получением требуемого продукта.

Стадия 4. Получение промежуточного соединения 106-4. Реакционную смесь промежуточного соединения 106-3 (330 мг, 0,45 ммоль), катализатора Ховейды-Граббса 2$^{го}$ поколения (85,18 мг, 0,14 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (150 мл) дегазировали аргоном. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и очищали на силикагелевой колонке. Выделяли два диастереомера (менее полярный продукт представляет собой 106-4).

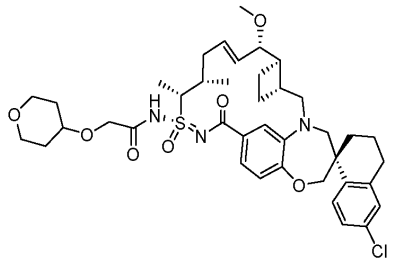
Стадия 5. Получение примера 106: Пример 106 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)уксусную кислоту (3,61 мг, 0,023 ммоль) вместо 3-метоксипропионовой кислоты и менее полярное диастереомерное промежуточное соединение 106-4 (9 мг, 0,015 ммоль). $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,76 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,27 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,15 - 7,06 (м, 2H), 6,91 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,10 (дт, J=14,7, 7,0 Гц, 1H), 5,63 (дд, J=15,3, 8,4 Гц, 1H), 4,22 (с, 2H), 4,15 (дд, J=14,8, 6,9 Гц, 1H), 4,11 - 4,01 (м, 2H), 4,00 - 3,92 (м, 2H), 3,92 - 3,81 (м, 2H), 3,77 (д, J=8,0 Гц, 1H), 3,71 (тд, J=10,0, 9,4, 4,9 Гц, 2H), 3,53 -3,45 (м, 2H), 3,29 (с, 3H), 3,07 (дд, J=15,1, 9,7 Гц, 2H), 2,93 - 2,69 (м, 3H), 2,48 (д, J=21,0 Гц, 3H), 2,37 - 2,06 (м, 4H), 2,06 - 1,88 (м, 4H), 1,88 - 1,73 (м, 3H), 1,65 (дтт, J=13,4, 9,0, 4,3 Гц, 2H), 1,45 (т, J=12,1 Гц, 1H), 1,15 (д, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+: рассч. для $C_{39}H_{50}ClN_3O_7S$: 740,3 (M+H); найдено: 740,0 (M+H).

Пример 107.



Пример 107 синтезировали таким же образом, как пример 75, используя промежуточное соединение 106-4 из примера 106 и циклопропилметанамин. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,73 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,24 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,12 (д, J=11,4 Гц, 2H), 7,02 (с, 1H), 6,89 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,06 (дд, J=14,6, 7,3 Гц, 1H), 5,60 (дд, J=15,3, 8,8 Гц, 1H), 4,25 (дд, J=14,9, 6,7 Гц, 1H), 4,11 - 3,99 (м, 2H), 3,84 (д, J=15,1 Гц, 2H), 3,78 (дд, J=8,9, 3,5 Гц, 1H), 3,67 (д, J=14,2 Гц, 1H), 3,28 (с, 3H), 3,13-3,01 (м, 3H), 2,88 - 2,69 (м, 2H), 2,46 (дт, J=23,9, 13,6 Гц, 3H), 2,18 (ддд, J=36,0, 20,5, 10,7 Гц, 3H), 1,99 - 1,89 (м, 3H), 1,79 (дт, J=17,4, 9,2 Гц, 3H), 1,43 (т, J=11,9 Гц, 1H), 1,31 (с, 1H), 1,14 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,08 - 0,97 (м, 1H), 0,57 - 0,47 (м, 2H), 0,25 (дт, J=5,9, 4,4 Гц, 2H). ЖХМС-ИЭР+: рассч. для $C_{37}H_{47}ClN_4O_5S$: 695,3 (M+H); найдено: 694,8 (M+H).

Пример 108

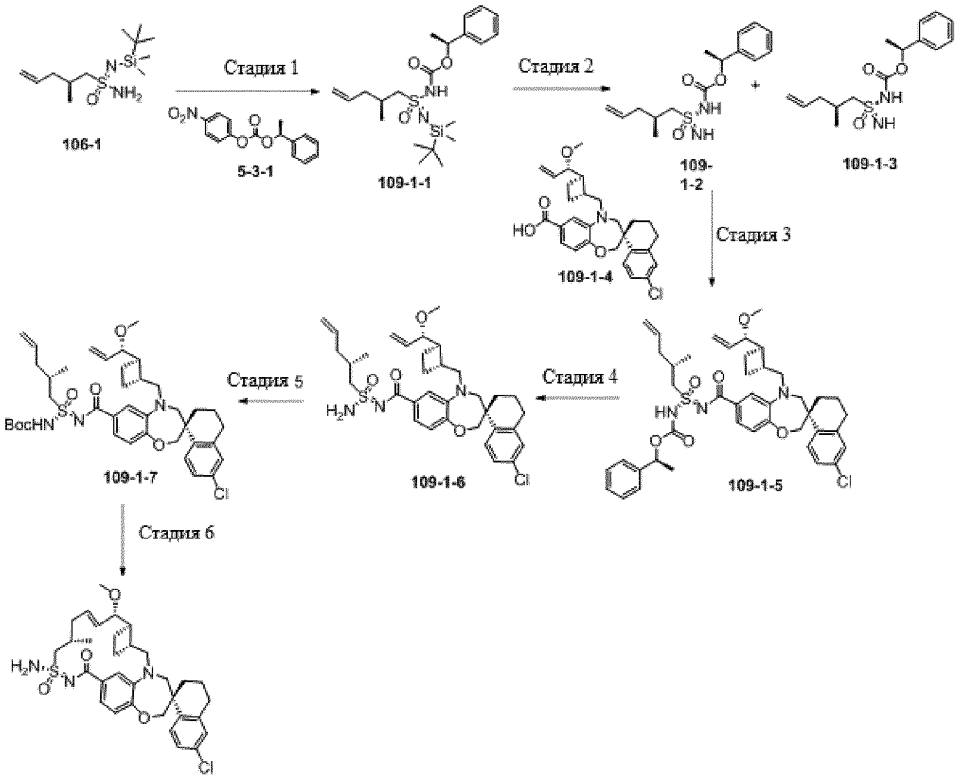


Пример 108 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)уксусную кислоту вместо 3-метоксипропионовой кислоты и промежуточное соединение 49-3. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,75 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,16 - 7,12 (м, 2H), 7,00 (с, 1H), 6,94 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,00 - 5,93 (м, 1H), 5,59 (дд, J=15,2, 9,2 Гц, 1H), 4,38 - 4,32 (м, 1H), 4,18 (с, 2H), 4,00 -3,93 (м, 2H), 3,83 (д, J=14,8 Гц, 1H), 3,76 - 3,65 (м, 3H), 3,52 - 3,45 (м, 3H), 3,37 - 3,34 (м, 3H), 3,24 (с, 3H), 3,16 - 3,06 (м, 1H), 2,86 - 2,73 (м, 3H), 2,49 - 1,72 (м, 12H), 1,67 - 1,58 (м, 2H), 1,54 (д, J=6,8

Гц, 3H), 1,50 - 1,42 (м, 1H), 1,14 (д, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{40}H_{52}ClN_3O_7S$: 754,4; найдено: 754,2.

Пример 109.

Способ 1




**Пример 109**

Стадия 1. (4S)-5-[S-амино-N-[трет-бутил(диметил)силил]сульфонимидоил]-4-метилпент-1-ен (106-1, 14,9 г, 53,9 ммоль) перегоняли азеотропной перегонкой с безводным толуолом (3×50 мл) и растворяли в безводном тетрагидрофуране (250 мл) в атмосфере аргона. Раствор охлаждали до -50°C (датчик внутренней температуры). По каплям добавляли 2,5 M раствор n-BuLi в гексанах (46,3 мл, 116 ммоль) в течение 5 минут. Полученную смесь оставляли перемешиваться на 15 минут. Одновременно проводили азеотропную перегонку (4-нитрофенил)-[(1S)-1-фенилэтил]карбоната (5-3-1, 20,1 г, 70,1 ммоль) с толуолом (3×50 мл). Полученный материал растворяли в безводном тетрагидрофуране 950 мл) в атмосфере аргона. Полученный раствор добавляли в реакционную смесь через канюлю в течение 5 минут. Первоначальный желтый цвет реакционной смеси изменился на очень темный (зеленый). Через 15 минут реакционную смесь нагревали до 0°C (на ледяной бане). При нагревании реакционная смесь становилась желтой. Через 1 час ТСХ (20% этилацетат/гексаны, визуализация по окрашиванию $KMnO_4$) показала завершение реакции. Реакцию гасили водой (150 мл) при 0°C. Добавляли этилацетат (150 мл). Фазы разделяли и экстрагировали водную фазу этилацетатом (2×75 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (150 мл) и насыщенным солевым раствором (150 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и удаляли растворитель при пониженном давлении с получением неочищенного [(1S)-1-фенилэтил]-N-[N-[трет-бутил(диметил)силил]-S-[(2S)-2-метилпент-4-енил]сульфонимидоил]карбамата (109-1-1).

Стадия 2. Раствор фторида тетрабутиламмония в тетрагидрофуране (1,0 M, 63,6 мл, 63,6 ммоль) добавляли к раствору 109-1-1 (22,5 г, 53,0 ммоль) в безводном тетрагидрофуране при 0°C. Через 90 минут при 0°C реакция была завершена. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (150 мл) и этилацетатом (150 мл). Разделяли фазы и экстрагировали водную фазу этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток подвергали флэш-хроматографии (0-65% этилацетат/гексаны, колонка 120 г Gold Teledyne ISCO с нагрузкой по твердой фазе). Для обнаружения пика использовали испарительный светорассеивающий детектор (ELSD) с УФ-обнаружением. Фракции, содержащие продукт, объединяли и удаляли растворитель при пониженном давлении с получением ((2S)-2-метилпент-4-ен-1-илсульфонимидоил)карбамата в виде смеси диастереомеров у атома серы. Твердые вещества подвергали разделению с помощью хиральной СЖХ, используя этанол в качестве сорастворителя, на колонке ChiralPak IC. Альтернативно, метанол использовали в качестве сорастворителя на колонке ChiralPak AD-H. Фракции, содержащие один и тот же диастереомер, объединяли и удаляли растворитель при пониженном давлении, с получением (S)-1-фенилэтил ((2S)-2-

метилпент-4-ен-1-илсульфонимидоил)карбамата в виде двух диастереомеров.

Первый элюированный диастереомер (109-1-2, $R_t$=3,05 мин на колонке ChiralPak IC с 15% этанола в качестве сорастворителя, абсолютная стереохимия присвоена ориентировочно, в соответствии с изображением): $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,43 - 7,33 (м, 4H), 7,33 - 7,29 (м, 1H), 5,74 (к, J=6,7 Гц, 1H), 5,62 (ддт, J=16,0, 11,0, 7,1 Гц, 1H), 5,05 (д, J=1,3 Гц, 1H), 5,04 - 4,99 (м, 1H), 3,43 (дд, J=14,4, 4,5 Гц, 1H), 3,06 (дд, J=14,4, 7,9 Гц, 1H), 2,30 - 2,20 (м, 1H), 2,20 - 2,04 (м, 2H), 1,59 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,14 (д, J=6,7 Гц, 3H).

Второй элюированный диастереомер (109-1-3, $R_t$=4,92 мин на колонке ChiralPak IC с 15% этанола в качестве сорастворителя, абсолютная стереохимия присвоена ориентировочно, в соответствии с изображением): $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,44 - 7,32 (м, 4H), 7,32 - 7,30 (м, 1H), 5,79 - 5,73 (м, 1H), 5,73 - 5,66 (м, 1H), 5,16 - 5,05 (м, 2H), 3,38 (дд, J=14,5, 4,4 Гц, 1H), 3,20 (дд, J=14,4, 7,7 Гц, 1H), 2,27 (дк, J=12,5, 6,8 Гц, 1H), 2,22 - 2,10 (м, 2H), 1,59 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,14 (д, J=6,7 Гц, 3H).

Стадия 3. i) Получение (S)-6'-хлор-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-метоксиаллил)циклобутил)метил)-3',4,4',5-тетрагидро-2H,2'H-спиро[бензо[b][1,4]оксазепин-3,1'-нафталин]-7-карбоновой кислоты (109-1-4). Метил-(S)-6'-хлор-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-метоксиаллил)циклобутил)метил)-3',4,4',5-тетрагидро-2H,2'H-спиро[бензо[b][1,4]оксазепин-3,1'-нафталин]-7-карбоксилат, 1-3 (11,2 г, 22,5 ммоль) перемешивали в 2н. водном растворе NaOH (10 мл) и смеси MeOH/ТГФ (1/1) (200 мл) при 60°C в течение ночи. После охлаждения смесь нейтрализовали с помощью HCl и концентрировали. Полученное твердое вещество суспендировали в воде и затем экстрагировали ДХМ. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом магния и удаляли растворитель при пониженном давлении с получением соединения 109-1-4, которое использовали далее без очистки. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{28}H_{32}ClNO_4$: 482,20; найдено: 482,14.

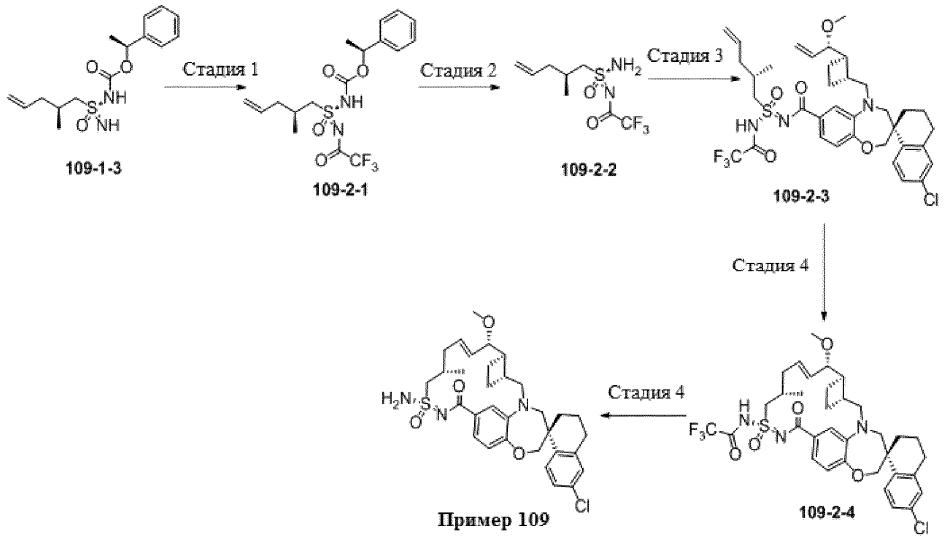
ii) Получение промежуточного соединения 109-1-5. К перемешанному раствору промежуточного соединения 109-1-4 (9,68 г, 20,1 ммоль) в ДХМ (200 мл) добавляли промежуточное соединение 109-1-2 (первый элюированный диастереомер) (6,17 г, 19,9 ммоль), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид.HCl (7,62 г, 39,75 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридин (4,21 г, 34,46 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь разбавляли ДХМ, промывали 1н. HCl и насыщенным солевым раствором. Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали с получением соединения 109-1-5, которое использовали далее без очистки.

Стадия 4. К раствору промежуточного соединения 109-1-5 (12,7 г, 16,4 ммоль) в ДХМ (130 мл) добавляли ТФК (25 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. После завершения реакции растворитель удаляли под вакуумом. Остаток растворяли в ДХМ, промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$. Органическую фазу отделяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения 109-1-6, которое использовали далее без очистки.

Стадия 5. К раствору промежуточного соединения 109-1-6 (10 г, 15,97 ммоль) в ДХМ добавляли триэтиламин (4,45 мл, 31,94 ммоль), 4-(диметиламино)пиридин (500 мг, 4,09 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (5,23 г, 23,95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь промывали 1н. раствором HCl (водн.) и насыщенным солевым раствором. Органическую фазу отделяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/гексаны) с получением промежуточного соединения 109-1-7.

Стадия 6. Промежуточное соединение 109-1-7 (1 г, 1,38 ммоль), катализатор Ховейды-Граббса II (258,13 мг, 0,41 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (400 мл) дегазировали аргоном. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и очищали остаток колоночной хроматографией ($SiO_2$, 0-70% EtOAc/гексаны) с получением примера 109. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,76 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,43 (дд, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,32 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,20 (дд, J=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,10 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,93 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,27 (ддд, J=15,1, 7,9, 5,2 Гц, 1H), 5,99 (с, 2H), 5,56 (дд, J=15,3, 8,2 Гц, 1H), 4,20 (с, 2H), 4,06 (т, J=11,4 Гц, 2H), 3,92 - 3,82 (м, 1H), 3,82 - 3,69 (м, 2H), 3,47 (д, J=5,6 Гц, 2H), 3,36 (д, J=14,6 Гц, 1H), 3,28 (с, 3H), 3,02 (дд, J=15,0, 11,0 Гц, 1H), 2,80 (дт, J=11,3, 5,1 Гц, 2H), 2,63 - 2,53 (м, 1H), 2,47 - 2,36 (м, 2H), 2,26 (дт, J=14,4, 7,3 Гц, 2H), 2,03 - 1,84 (м, 3H), 1,84 - 1,57 (м, 4H), 1,41 (т, J=13,4 Гц, 1H), 1,16 (д, J=6,1 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{32}H_{40}ClN_3O_4S$: 598,2; найдено: 598,1.

Способ 2




Стадия 1. К раствору промежуточного соединения 109-1-3 (второй элюированный диастереомер из примера 109, способа 1, стадии 2, 1,1 г, 3,54 ммоль) в ДХМ (50 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (1,48 мл, 10,63 ммоль) и ангидрид трифторуксусной кислоты (1 мл, 7,08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Реакцию гасили насыщенным солевым раствором. Затем реакционную смесь разбавляли ДХМ, промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$. Органическую фазу отделяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением промежуточного соединения 109-2-1, которое использовали далее без очистки.

Стадия 2. К раствору промежуточного соединения 109-2-1 (1,4 г, 3,44 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли ТФК (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. После завершения реакции смесь концентрировали и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc/гексаны) с получением промежуточного соединения 109-2-2.

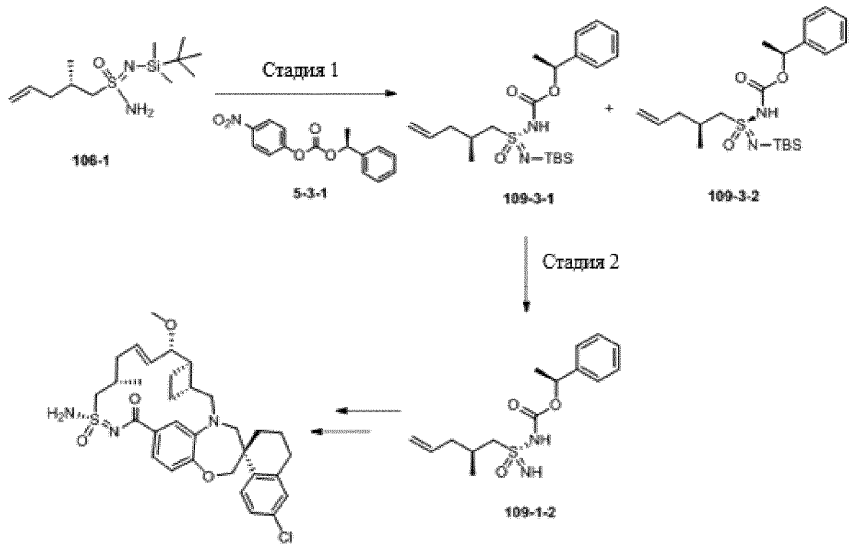
Стадия 3. К перемешанному раствору промежуточного соединения 109-1-4 (1,5 г, 3,11 ммоль) в ДХМ (200 мл) добавляли промежуточное соединение 109-2-2 (790 мг, 3,06 ммоль), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид.HCl (1,5 г, 7,78 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридин (760 мг, 6,22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь разбавляли ДХМ, промывали 1н. HCl и насыщенным солевым раствором. Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/гексаны) с получением промежуточного соединения 109-2-3.

Стадия 4. К раствору промежуточного соединения 109-2-3 (72 мг, 0,1 ммоль) в ДХЭ (10 мл) добавляли ТФК (0,02 мл, 0,2 ммоль) и катализатор Ховейды-Граббса 2$^{го}$ поколения (12,46 мг, 0,02 ммоль). Реакционную смесь дегазировали аргоном и затем перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/гексаны) с получением промежуточного соединения 109-2-4.

Стадия 5. К раствору промежуточного соединения 109-2-4 (130 мг, 0,19 ммоль) в MeOH (10 мл) и $H_2O$ (2 мл) добавляли карбонат калия (129,4 мг, 0,94 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, растворяли в этилацетате, промывали водой, снова экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу отделяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-70% EtOAc/гексаны) с получением примера 109.

Способ 3.

Стадия 1. К раствору промежуточного соединения 106-1 (690 мг, 2,5 ммоль) в ТГФ (10 мл) при -40°C добавляли н-бутиллитий (1,6 М в гексанах, 1,87 мл). Полученную смесь перемешивали при -40°C в течение 20 минут. Затем по каплям добавляли раствор (4-нитрофенил)-[(1S)-1-фенилэтил]карбоната (5-3-1, 1,43 г, 4,99 ммоль) в ТГФ (6 мл) и оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры, и перемешивали в течение 3 ч. Реакцию гасили водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на силикагелевой колонке (0-20% EtOAc/гексаны). Выделяли два диастереомера.



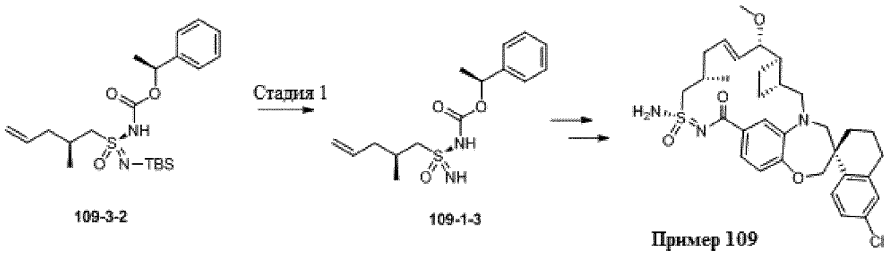

**Пример 109**

Первый элюированный диастереомер (109-3-1, абсолютная стереохимия присвоена ориентировочно, в соответствии с изображением): $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,49 - 7,29 (м, 5H), 5,84 (дк, J=23,2, 6,6 Гц, 1H), 5,74 - 5,47 (м, 1H), 5,08 -4,93 (м, 2H), 3,32 (дд, J=14,1, 4,6 Гц, 1H), 3,18 - 2,95 (м, 1H), 2,29 - 2,10 (м, 2H), 2,03 (ддт, J=13,8, 6,9, 1,3 Гц, 1H), 1,59 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,09 (д, J=6,6 Гц, 3H), 0,93 (с, 9H), 0,21 (д, J=3,1 Гц, 6H).

Второй элюированный диастереомер (109-3-2, абсолютная стереохимия присвоена ориентировочно, в соответствии с изображением): $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,45 - 7,25 (м, 5H), 5,81 (т, J=6,6 Гц, 1H), 5,78 - 5,63 (м, 1H), 5,11 - 4,95 (м, 2H), 3,40 (дд, J=13,9, 4,2 Гц, 1H), 3,07 (дд, J=14,0, 7,5 Гц, 1H), 2,27 - 2,13 (м, 2H), 2,13 - 2,07 (м, 1H), 1,59 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,09 (дд, J=6,7, 3,2 Гц, 3H), 0,88 (с, 9H), 0,17 - 0,09 (м, 6H).

Стадия 2. К перемешанному раствору промежуточного соединения 109-3-1 (40 мг, 0,094 ммоль) в ТГФ (5 мл) на ледяной бане медленно добавляли фторид тетрабутиламмония (1,0 М в ТГФ, 0,14 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 минут и затем медленно нагревали до комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали остаток на силикагелевой колонке (0-60% EtOAc/гексаны) с получением промежуточного соединения 109-1-2. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,42 - 7,37 (м, 2H), 7,37 - 7,24 (м, 3H), 5,72 (к, J=6,6 Гц, 1H), 5,62 (ддт, J=15,9, 11,1, 7,1 Гц, 1H), 5,51 (с, 2H), 5,07 - 4,97 (м, 2H), 3,42 (дд, J=14,4, 4,5 Гц, 1H), 3,06 (дд, J=14,4, 7,9 Гц, 1H), 2,33 - 2,01 (м, 3H), 1,57 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,12 (д, J=6,8 Гц, 3H).

Способ 4




Стадия 1. Промежуточное соединение 109-1-3 также получали таким же способом, как описано в способе 3, на стадии 2 (пример 109), используя промежуточное соединение 109-3-2 вместо промежуточного соединения 109-3-1. Пример 109 синтезировали таким же образом, как пример 109 (способ 2), используя промежуточное соединение 109-1-3.

Пример 110.

Способ 1.

Стадия 1. 1-[S-амино-N-[трет-бутил(диметил)силил]сульфонимидоил]гексан(1-5, 5,9 г, 20,1 ммоль) перегоняли азеотропной перегонкой с безводным толуолом (3×20 мл) и растворяли в безводном тетрагидрофуране (150 мл) в атмосфере аргона. Раствор охлаждали до -50°C (датчик внутренней температуры). По каплям добавляли 2,5 М раствор n-BuLi в гексанах (17,3 мл, 43,3 ммоль) в течение 5 мин. Смесь оставляли перемешиваться на 15 мин. Одновременно проводили азеотропную перегонку (4-нитрофенил)-[(1S)-1-фенилэтил]карбоната (5-3-1, 7,5 г, 26,2 ммоль) с толуолом (3×20 мл). Полученный материал растворяли в безводном тетрагидрофуране (60 мл) в атмосфере аргона. Полученный раствор добавляли к реакционной смеси через канюлю в течение 5 мин. Первоначальный желтый цвет реакционной смеси

изменился на очень темный (зеленый). Через 15 мин реакционную смесь нагревали до 0°C (на ледяной бане). При нагревании реакционная смесь становилась желтой. Через 1 ч ТСХ (20% EtOAc/гексаны, визуализация по окрашиванию $KMnO_4$) показала завершение реакции. Реакцию гасили водой (75 мл) при 0°C. Добавляли EtOAc (50 мл). Разделяли фазы и экстрагировали водную фазу EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (75 мл) и насыщенным солевым раствором (75 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и удаляли растворитель при пониженном давлении с получением неочищенного [(1S)-1-фенилэтил]-N-[N-[трет-бутил(диметил)силил]-S-[(1R,2S)-1,2-диметилпент-4-енил]сульфонимидоил]карбамата (110-1-1).

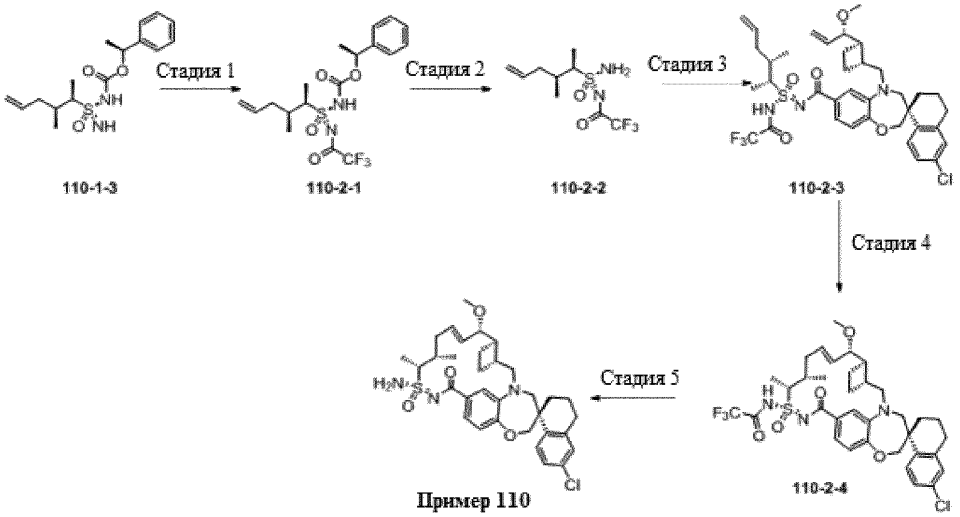
Стадия 2. Раствор TBAF (1,0 M, 19,7 мл, 19,7 ммоль) добавляли добавляли к раствору соединения 110-1-1 (6,64 г, 15,1 ммоль) в безводном ТГФ при 0°C. Через 1 ч при 0°C реакция была завершена. ТГФ удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (80 мл) и EtOAc (80 мл). Разделяли фазы и экстрагировали водную фазу EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток подвергали флэш-хроматографии (0-65% EtOAc/гексаны, колонка 120 г Gold ISCO с загрузкой по твердому веществу). Использовали ELSD с УФ-визуализацией для обнаружения пика. Фракции, содержащие продукт, объединяли и удаляли растворитель при пониженном давлении с получением [(1S)-1-фенилэтил] N-[[(1R,2S)-1,2-диметилпент-4-енил]сульфонимидоил]карбамата в виде смеси диастереомеров у атома серы. Твердое вещество подвергали разделению с помощью хиральной СЖХ, используя метанол в качестве сорастворителя на колонке ChiralPak IC.

Первый элюированный диастереомер (110-1-2, RT=2,37 мин на ChiralPak IC с 15% метанола в качестве сорастворителя, абсолютная стереохимия присвоена ориентировочно, в соответствии с изображением). $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,45 - 7,33 (м, 4H), 7,33 - 7,30 (м, 1H), 5,73 (к, J=6,7 Гц, 1H), 5,48 (дддд, J=16,4, 10,1, 8,2, 6,0 Гц, 1H), 5,06 - 4,93 (м, 2H), 3,41 (дк, J=7,0, 2,2 Гц, 1H), 2,53 - 2,39 (м, 1H), 2,07 (дт, J=14,0, 6,2 Гц, 1H), 2,00 - 1,86 (м, 1H), 1,59 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,34 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,02 (д, J=6,8 Гц, 3H).

Второй элюированный диастереомер (110-1-3, $R_t$=3,92 мин на ChiralPak IC с 15% метанола в качестве сорастворителя, абсолютная стереохимия присвоена ориентировочно, в соответствии с изображением). $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,43 - 7,32 (м, 4H), 7,33 - 7,29 (м, 1H), 5,75 (к, J=6,6 Гц, 1H), 5,71 - 5,62 (м, 1H), 5,13 -5,03 (м, 2H), 3,38 (дк, J=7,1, 2,3 Гц, 1H), 2,47 (дтд, J=8,9, 6,9, 2,2 Гц, 1H), 2,11 (дтт, J=13,1, 6,5, 1,4 Гц, 1H), 2,07 - 1,96 (м, 1H), 1,59 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,31 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,04 (д, J=6,9 Гц, 3H).

Пример 110 синтезировали таким же образом, как пример 109 (способ 1, стадии 3-6), используя промежуточное соединение 110-1-2 вместо промежуточного соединения 109-1-2. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,778 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,45 (дд, J=8,3, 1,9 Гц, 1H), 7,30 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,20 (дд, J=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,10 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,93 (д, J=8,3 Гц, 1H), 5,91 (дт, J=15,8, 5,8 Гц, 1H), 5,69 (дд, J=15,8, 6,8 Гц, 1H), 4,18 - 3,95 (м, 2H), 3,87 (дд, J=14,9, 3,4 Гц, 1H), 3,73 (с, 5H), 3,41 - 3,23 (м, 4H), 3,01 (дд, J=15,0, 10,9 Гц, 1H), 2,89 - 2,72 (м, 2H), 2,62 (с, 2H), 2,46 (с, 1H), 2,31 - 2,01 (м, 3H), 1,99 - 1,64 (м, 6H), 1,46 (с, 3H), 1,11 (д, J=6,9 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): рассч. для H+ $C_{33}H_{42}ClN_3O_4S$: 612,26; найдено: 612,06.

Способ 2




Стадия 1. К ледяному раствору промежуточного соединения 110-1-3 (второй элюированный диастереомер из примера 110, способа 1, стадии 2, 3,6 г, 11,10 ммоль) и трифторуксусного ангидрида (3,5 г, 16,64 ммоль) в безводном дихлорметане добавляли ТЭА (2,32 мл, 16,64 ммоль) в атмосфере аргона и затем перемешивали раствор в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали с получением промежуточного соединения 110-2-1.

Стадия 2. К перемешанной смеси дихлорметана/трифторуксусной кислоты (3/1) (200 мл) добавляли

промежуточное соединение 110-2-1 (4,2 г, 9,98 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Затем добавляли воду и экстрагировали смесь дихлорметаном. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом магния и удаляли растворитель при пониженном давлении. Полученный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией ($SiO_2$, 1:2 Hex:EtOAc) с получением промежуточного соединения 110-2-2. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 5,70 (дддд, J=17,0, 10,2, 8,3, 5,8 Гц, 1H), 5,58 (с, 2H), 5,22 - 5,01 (м, 2H), 3,56 (дк, J=7,0, 2,2 Гц, 1H), 2,63 - 2,42 (м, 1H), 2,19 (дтт, J=15,1, 6,0, 1,6 Гц, 1H), 2,05 - 1,91 (м, 1H), 1,43 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,08 (д, J=6,8 Гц, 3H).

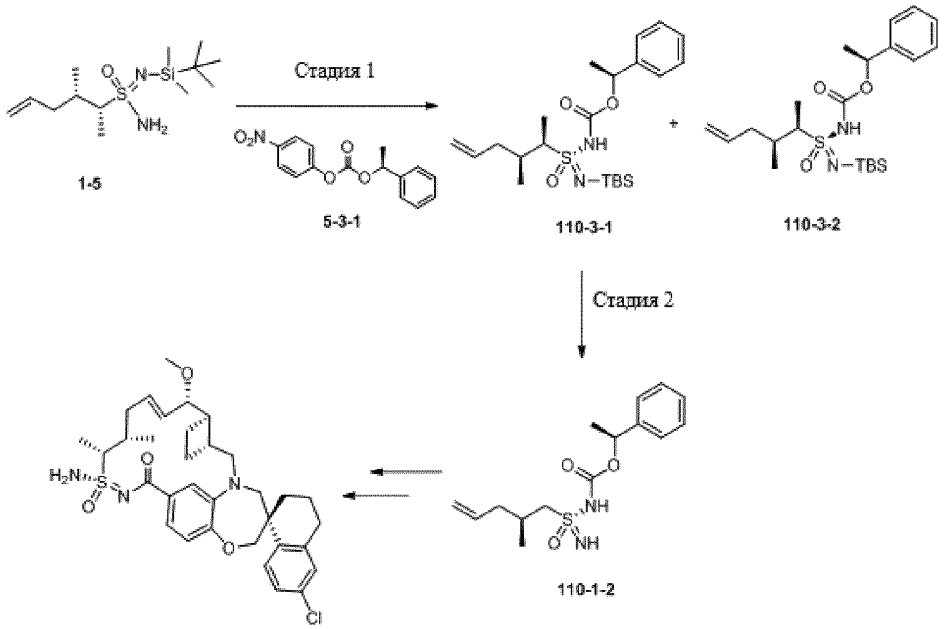
Стадия 3. К перемешанному раствору промежуточного соединения 109-1-4 (4,0 г, 8.29 ммоль) в ДХМ добавляли EDCI (2,5 г, 16,6 ммоль) и DMAP (2,0 г, 16,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре. Добавляли промежуточное соединение 110-2-2 (2,4 г, 9,13 ммоль) и перемешивали полученную суспензию в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили водой и промывали ДХМ, водным раствором $NaHCO_3$, 1н. водным раствором HCl и насыщенным солевым раствором. Органический слой сушили с помощью $Mg_2SO_4$ и удаляли растворитель при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, который подвергали колоночной хроматографии ($SiO_2$, 50-90% Hex/EtOAc) с получением требуемого промежуточного соединения 110-2-3.

Стадия 4. Промежуточное соединение 110-2-3 (1,2 г, 1,57 ммоль), ТФК (360 мг, 3,15 ммоль) и катализатор Ховейды-Граббса 2 поколения (196 мг, 0,32 ммоль) перемешивали в 1,2-дихлорэтане (150 мл) при 60°C в течение 2 ч. Добавляли дополнительное количество катализатора (196 мг, 0,32 ммоль) и перемешивали смесь при 60°C в течение 24 ч. После завершения очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле (5-95% Hex/EtOAc) с получением промежуточного соединения 110-2-4.

Стадия 5. К перемешанному раствору промежуточного соединения 110-2-4 (200 мг, 0,28 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли воду (2 мл) и затем $K_2CO_3$ (195 мг, 1,41 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 24 ч. Смесь выпаривали при пониженном давлении и затем растворяли в ДХМ. Добавляли воду и затем экстрагировали смесь ДХМ. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над $Mg_2SO_4$, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (50-90% гексаны/EtOAc) с получением примера 110.

Способ 3.

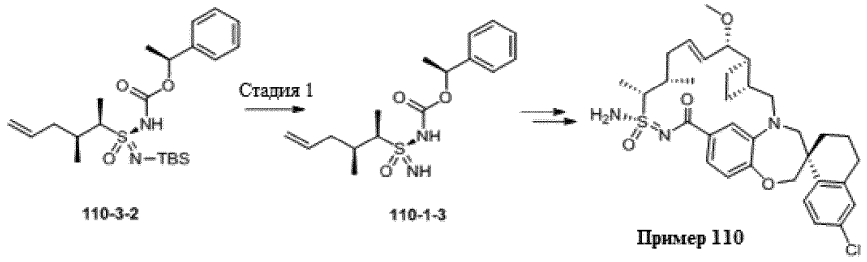
Стадия 1. К раствору промежуточного соединения 1-5 (пример 1, стадия 5, 1 г, 3,44 ммоль) в ТГФ (50 мл) при -50°C по каплям добавляли н-бутиллитий (1,6 М в гексанах, 4,6 мл, 7,40 ммоль) в течение 5 мин. Смесь оставляли перемешиваться на 15 мин. Одновременно проводили азеотропную перегонку (4-нитрофенил)-[(1S)-1-фенилэтил]карбоната (5-3-1, 1,3 г, 4,47 ммоль) с толуолом (3×20 мл). Полученный материал растворяли в безводном тетрагидрофуране (30 мл) в атмосфере аргона. Полученный раствор добавляли в реакцию через канюлю в течение 5 мин. Первоначальный желтый цвет реакционной смеси изменялся на очень темный (зеленый). Через 15 мин реакционную смесь нагревали до 0°C (на ледяной бане). При нагревании реакционная смесь становилась желтой. Через 3 ч ТСХ (20% EtOAc/гексаны, визуализация по окрашиванию $KMnO_4$) показала завершение реакции. Реакцию гасили водой (75 мл) при 0°C. Добавляли EtOAc (50 мл). Разделяли фазы и экстрагировали водную фазу EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (75 мл) и насыщенным солевым раствором (75 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и удаляли растворитель при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт снова растворяли в гексанах и очищали колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 0 - 100% дихлорметана в гексанах, датчик ELSD). ELSD-активные фракции анализировали с помощью ТСХ на силикагеле (3:1 гексаны:этилацетат, окрашивание $KMnO_4$); и диастереомерные продукты элюировались вместе при 70-100% дихлорметана. Неочищенную смесь продуктов снова растворяли в гексанах и снова очищали колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 0 - 20% этилацетата в гексанах, датчик ELSD). ELSD-активные фракции анализировали с помощью ТСХ на силикагеле (3:1 гексаны:этилацетат, окрашивание $KMnO_4$). Первый пик (110-3-1, абсолютная стереохимия присвоена ориентировочно, в соответствии с изображением) элюировался при 10% этилацетата, а элюированный позже пик (110-3-2, абсолютная стереохимия присвоена ориентировочно, в соответствии с изображением) элюировался при 15% этилацетата.




Стадия 2. Раствор TBAF (1,0 M, 2,84 мл, 2,84 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 110-3-1 (830 мг, 1,89 ммоль) в безводном ТГФ при 0°C. Через 60 мин при 0°C реакция была завершена. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (80 мл) и EtOAc (80 мл). Разделяли фазы и экстрагировали водную фазу EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток подвергали флэш-хроматографии (0-50% EtOAc/гексаны, 80 г силикагель). Для обнаружения пика использовали ELSD с УФ-визуализацией. Фракции, содержащие продукт, объединяли и удаляли растворитель при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 110-1-2.

Получение примера 110. Пример 110 синтезировали таким же образом, как пример 110 (способ 1), используя промежуточное соединение 110-1-2.

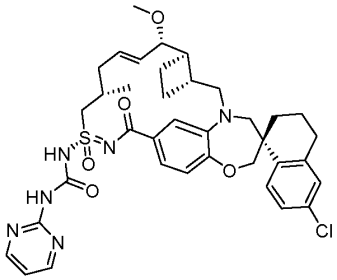
Способ 4




Стадия 1. Промежуточное соединение 110-1-3 также получали способом, аналогичным способу 3 на стадии 2 (пример 110), используя промежуточное соединение 110-3-2 вместо промежуточного соединения 110-3-1.

Получение примера 110. Пример 110 синтезировали таким же образом, как пример 109 (способ 2), используя промежуточное соединение 110-1-3.

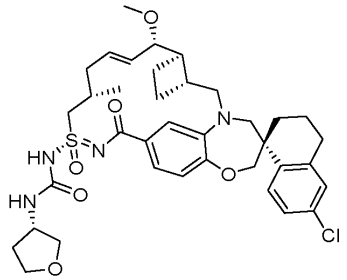
Пример 111



К смеси примера 109 (10 мг, 0,0167 ммоль) в ДХМ (0,6 мл) добавляли ACN (1,7 мл) при комнатной температуре. Затем к смеси добавляли 4-диметиламинопиридин (10,2 мг, 0,0836 ммоль) и дифенилкарбонат (28,6 мг, 0,134 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре. Через 5 ч добавляли пиримидин-2-амин (12,7 мг, 0,134 ммоль) и нагревали реакционную смесь при 60°C в течение 5 ч и затем при ком-

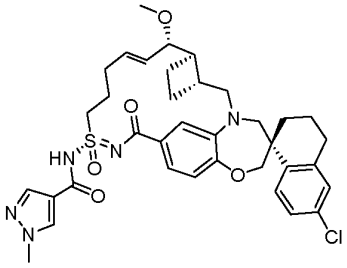
натной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, снова растворяли в ДМФА (1,2 мл), фильтровали и очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ на системе Gilson, элюируя 60-100% ACN/$H_2O$ с 0,1% ТФК. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,73 (д, J=5,1 Гц, 2H), 7,76 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,38 - 6,82 (м, 7H), 6,14 (дк, J=14,4, 6,6 Гц, 1H), 5,62 (дд, J=15,4, 8,3 Гц, 1H), 4,21 (дд, J=14,8, 6,3 Гц, 1H), 4,12 - 4,01 (м, 3H), 3,91 - 3,64 (м, 3H), 3,29 (с, 3H), 3,08 (дд, J=15,2, 10,0 Гц, 1H), 2,89 - 2,71 (м, 2H), 2,60 - 2,37 (м, 3H), 2,32 - 2,06 (м, 3H), 2,02 - 1,67 (м, 7H), 1,45 (т, J=11,1 Гц, 1H), 1,15 (дд, J=8,4, 6,3 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{37}H_{43}ClN_6O_5S$: 719,2; найдено: 719,5.

Пример 112



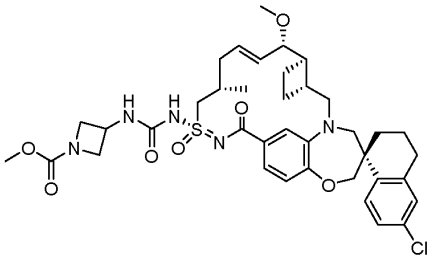
Пример 112 синтезировали таким же образом, как пример 111, используя (3S)-тетрагидрофуран-3-амина гидрохлорид вместо пиримидин-2-амина, к указанной реакционной смеси добавляли также основание Хюнига (8,64 мг, 0,0669 ммоль). $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,74 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,24 - 7,10 (м, 3H), 7,03 - 6,88 (м, 2H), 6,23 - 5,97 (м, 1H), 5,64 - 5,50 (м, 1H), 4,37 - 4,21 (м, 2H), 4,11 - 4,01 (м, 2H), 3,98 - 3,75 (м, 6H), 3,72 - 3,48 (м, 3H), 3,28 (с, 3H), 3,08 (дд, J=15,3, 10,2 Гц, 1H), 2,89 - 2,71 (м, 2H), 2,57 - 2,33 (м, 3H), 2,31 - 2,09 (м, 3H), 1,98 - 1,73 (м, 8H), 1,44 (т, J=11,8 Гц, 1H), 1,14 (д, J=6,6 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{37}H_{47}ClN_4O_6S$: 711,3; найдено: 710,8.

Пример 113



К смеси 1-метилпиразол-4-карбоновой кислоты (3,76 мг, 0,0298 ммоль) в ДХМ (1,0 мл) добавляли 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид.HCl (5,71 мг, 0,0298 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (3,64 мг, 0,0298 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, затем добавляли пример 5 (8,7 мг, 0,0149 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь концентрировали, снова растворяли в ДМФА (1,2 мл), фильтровали и очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ на системе Gilson, элюируя 60-100% ACN/$H_2O$ с 0,1% ТФК, с получением примера 113. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,42 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,65 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,36 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,07 (д, J=2,1 Гц, 1H), 6,99 - 6,83 (м, 2H), 5,98 - 5,90 (м, 1H), 5,86 (дд, J=16,0, 8,2 Гц, 1H), 3,97 (д, J=29,0 Гц, 6H), 3,77 (д, J=15,0 Гц, 1H), 3,71 - 3,65 (м, 2H), 3,62 - 3,55 (м, 2H), 3,47 (д, J=14,3 Гц, 1H), 3,37 (с, 3H), 3,16 (д, J=26,2 Гц, 1H), 2,88 - 2,74 (м, 3H), 2,50 (с, 2H), 2,30 (д, J=9,2 Гц, 2H), 2,10 (д, J=14,0 Гц, 3H), 2,00 - 1,84 (м, 4H), 1,41 (д, J=11,9 Гц, 1H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{36}H_{42}ClN_5O_5S$: 692,2; найдено: 691,973.

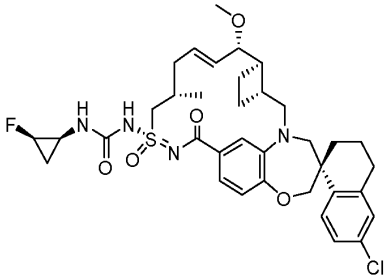
Пример 114



Пример 114 синтезировали таким же образом, как пример 75, используя пример 109 и метил-3-аминоазетидин-1-карбоксилат. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,72 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,17 - 7,12 (м, 2H), 7,09 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,90 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,07 - 5,89 (м, 1H), 5,57 (дд, J=15,3, 9,0 Гц, 1H), 4,60 - 4,41 (м, 1H), 4,25 (т, J=8,5 Гц, 3H), 4,13 - 3,98 (м, 2H), 3,96 - 3,79 (м, 3H), 3,75 (дд, J=9,0, 3,7 Гц, 1H), 3,69 -3,62 (м, 1H), 3,66 (с, 3H), 3,29 - 3,23 (м, 1H), 3,25 (с, 3H), 3,06 (дд, J=15,3, 10,3 Гц, 1H), 2,88 - 2,66 (м, 2H), 2,53 - 2,28 (м, 3H), 2,24 - 2,05 (м, 3H), 2,00 - 1,65 (м, 7H), 1,42 (т, J=12,4 Гц, 1H), 1,12 (д, J=6,5 Гц,

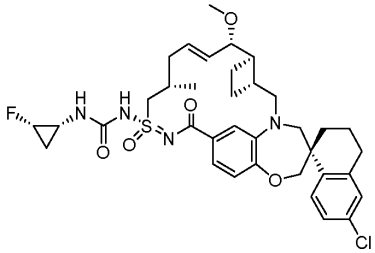
3H). ЖХМС-ИЭР+: рассч. для $C_{38}H_{48}ClN_5O_7S$: 754,29 (M+H); найдено: 753,97 (M+H).

Пример 115



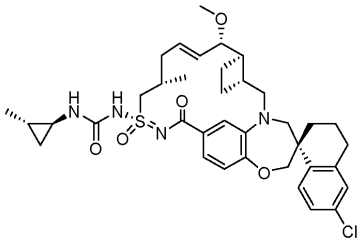
Пример 115 синтезировали таким же образом, как пример 75, используя пример 109 и (1S,2R)-2-фторциклопропанамин. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,75 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,24 - 7,15 (м, 2H), 7,12 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,03 - 6,97 (м, 1H), 6,91 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,03 (дд, J=15,0, 7,6 Гц, 1H), 5,59 (дд, J=15,2, 8,9 Гц, 1H), 4,79 - 4,54 (м, 1H), 4,29 (дд, J=14,9, 6,4 Гц, 1H), 4,14 - 4,01 (м, 2H), 3,91 - 3,73 (м, 3H), 3,68 (д, J=14,5 Гц, 1H), 3,31 - 3,24 (м, 1H), 3,27 (с, 3H), 3,07 (дд, J=15,2, 10,3 Гц, 1H), 2,89 - 2,72 (м, 2H), 2,68 (дт, J=10,2, 5,5 Гц, 1H), 2,57 - 2,31 (м, 3H), 2,28 - 2,07 (м, 3H), 2,03 - 1,65 (м, 6H), 1,44 (т, J=12,5 Гц, 1H), 1,24 - 1,07 (м, 4H), 1,01 - 0,84 (м, 1H). ЖХМС-ИЭР+: рассч. для $C_{36}H_{44}ClFN_4O_5S$: 699,27 (M+H); найдено: 698,73 (M+H).

Пример 116



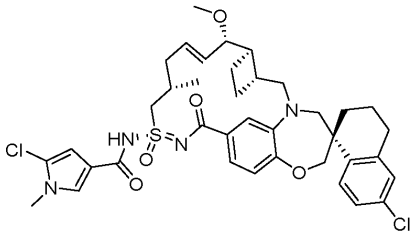
Пример 116 синтезировали таким же образом, как пример 75, используя пример 109 и (1R,2S)-2-фторциклопропанамин. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,75 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,24 - 7,15 (м, 2H), 7,12 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,91 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,11 - 5,97 (м, 1H), 5,58 (дд, J=15,3, 8,9 Гц, 1H), 4,66 (дтд, J=64,4, 5,7, 3,2 Гц, 1H), 4,30 (дд, J=14,9, 6,3 Гц, 1H), 4,15 - 3,99 (м, 2H), 3,86 (д, J=14,8 Гц, 2H), 3,78 (дд, J=9,0, 3,7 Гц, 1H), 3,68 (д, J=14,6 Гц, 1H), 3,31 - 3,28 (м, 1H), 3,27 (с, 3H), 3,07 (дд, J=15,2, 10,3 Гц, 1H), 2,89 - 2,71 (м, 2H), 2,67 (дт, J=9,4, 5,3 Гц, 1H), 2,55 - 2,30 (м, 3H), 2,26 - 2,08 (м, 3H), 2,01 - 1,67 (м, 6H), 1,44 (т, J=12,2 Гц, 1H), 1,21 - 1,06 (м, 4H), 1,02 - 0,87 (м, 1H). ЖХМС-ИЭР+: рассч. для $C_{36}H_{44}ClFN_4O_5S$: 699,27 (M+H); найдено: 698,65 (M+H).

Пример 117



Пример 117 получали таким же образом, как пример 75, используя (1S,2R)-2-метилциклопропан-1-амина гидрохлорид, триэтиламин и пример 109. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,76 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,38 (с, 2H), 7,18 (д, J=9,3 Гц, 2H), 7,12 (с, 2H), 6,85 (с, 2H), 6,24 (с, 2H), 5,59 (с, 2H), 4,60 (с, 1H), 4,11 - 3,97 (м, 4H), 3,83 - 3,66 (м, 9H), 2,80 (д, J=19,4 Гц, 4H), 2,63 (с, 3H), 2,32 (с, 4H), 2,20 - 2,03 (м, 5H), 1,96 (с, 6H), 1,77 (с, 6H), 1,46 (с, 3H), 1,31 (с, 1H), 1,07 (д, J=6,1 Гц, 23H), 0,83 (ддт, J=12,2, 6,1, 3,0 Гц, 3H), 0,61 (ддд, J=9,0, 5,1, 3,6 Гц, 4H), 0,51 - 0,39 (м, 6H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H] рассчитано для $C_{37}H_{47}ClN_4O_5S$: 695,32; найдено 694,99.

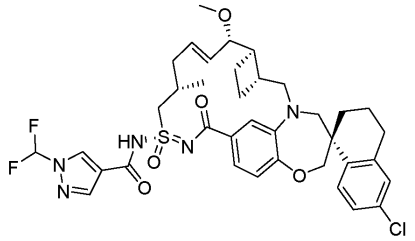
Пример 118



Синтез 5-хлор-1-метил-1H-пиррол-3-карбоновой кислоты. К раствору 5-хлор-1H-пиррол-3-карбоновой кислоты (0,075 г; 0,515 ммоль) в 1,0 мл ДМСО добавляли свежеизмельченный гидроксид калия (KOH (твердый); 0,231 г; 4,12 ммоль). Гетерогенную суспензию перемешивали в течение 50 мин, затем добавляли йодметан (MeI; 0,048 мл; 0,109 г; 0,773 ммоль). Смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре на 4 ч, затем разбавляли реакционную смесь, используя по 10 мл $CH_2Cl_2$ и 1н. HCl (водн.) Двухфазную смесь перемешивали в течение по меньшей мере десяти мин, затем разделяли слои. Водный слой снова экстрагировали, используя по 10 мл изопропилацетата и этилацетата. Объединенные органические фазы промывали 10 мл $H_2O$ и сушили над безводным $Na_2SO_4$. Органические фазы концентрировали досуха in vacuo и напрямую использовали на следующей стадии (см. ниже) (62 мг; выход 82,7%) ($^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,98 (с, 1H), 7,47 (д, J=2,1 Гц, 1H), 6,39 (д, J=2,1 Гц, 1H), 3,60 (с, 3H), 2,55 (с, 1H). ЖХМС-ИЭР+(m/z): [M+H] рассчитано для $C_6H_6ClNO_2$: 160,01; найдено 160,07.

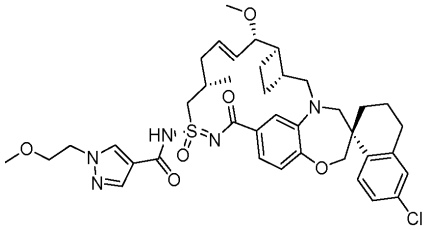
Пример 118 получали таким же образом, как пример 106, используя 5-хлор-1-метил-1H-пиррол-3-карбоновую кислоту и пример 109. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,74 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,38 - 7,27 (м, 2H), 7,15 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,11 - 7,01 (м, 2H), 6,81 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,48 (с, 1H), 6,17 (дд, J=14,8, 7,4 Гц, 1H), 5,51 (дд, J=15,4, 8,7 Гц, 1H), 4,15 (с, 1H), 4,10 (д, J=7,1 Гц, 0H), 4,09 - 3,95 (м, 2H), 3,86 - 3,70 (м, 2H), 3,60 (с, 4H), 3,25 (с, 4H), 3,03 (дд, J=15,0, 9,8 Гц, 1H), 2,86 - 2,67 (м, 2H), 2,59 (д, J=10,4 Гц, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,22 - 2,05 (м, 4H), 1,99 (д, J=9,6 Гц, 2H), 1,91 (д, J=7,5 Гц, 2H), 1,79 (дд, J=19,5, 8,7 Гц, 1H), 1,73 (с, 2H), 1,69 (д, J=8,8 Гц, 0H), 1,41 (т, J=12,7 Гц, 1H), 1,33 - 1,19 (м, 2H), 1,06 (д, J=6,5 Гц, 3H), 0,89 (дд, J=7,3, 3,8 Гц, 1H). ЖХМС-ИЭР+(m/z): [M+H] рассчитано для $C_{38}H_{44}Cl_2N_4O_5S$: 739,24; найдено: 739,75 (M+H).

Пример 119



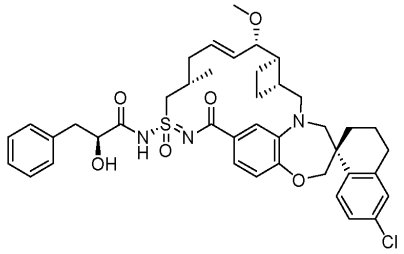
Пример 119 получали таким же образом, как пример 18, используя 1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту и пример 109. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-$d_4$) δ 8,48 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,77 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,66 (с, 0H), 7,52 (с, 1H), 7,40 - 7,32 (м, 1H), 7,18 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=6,4, 2,1 Гц, 2H), 6,84 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,22 (дт, J=14,4, 6,9 Гц, 1H), 5,56 (дд, J=15,4, 8,6 Гц, 1H), 4,22 - 3,98 (м, 3H), 3,87 - 3,74 (м, 2H), 3,78 - 3,61 (м, 4H), 3,55 (дт, J=11,6, 2,8 Гц, 0H), 3,35 (с, 0H), 3,28 (с, 3H), 3,06 (дд, J=15,2, 10,2 Гц, 1H), 2,88 - 2,70 (м, 2H), 2,70 - 2,61 (м, 1H), 2,52 - 2,38 (м, 1H), 2,29 (с, 1H), 2,21 (дт, J=14,1, 7,0 Гц, 1H), 2,12 (д, J=13,7 Гц, 1H), 1,94 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,88 - 1,69 (м, 2H), 1,44 (т, J=11,9 Гц, 1H), 1,31 (с, 0H), 1,11 (д, J=6,8 Гц, 3H). $^{19}$F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -97,35. :>КХМС-НЗР+(m/z): [M+H] рассчитано для $C_{37}H_{42}ClF_2N_5O_5S$: 742,26; найдено 742,13.

Пример 120



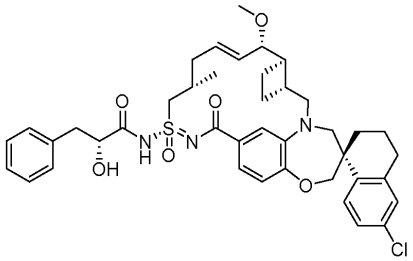
Пример 118 получали таким же образом, как пример 18, используя 1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту и пример 109. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,11 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,77 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,41 - 7,24 (м, 3H), 7,18 (дд, J=8,4, 2,3 Гц, 1H), 7,13 - 7,06 (м, 2H), 6,83 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,22 (дт, J=14,4, 6,8 Гц, 1H), 5,75 - 5,67 (м, 0H), 5,55 (дд, J=15,4, 8,7 Гц, 1H), 5,07 (с, 0H), 4,31 (т, J=5,1 Гц, 2H), 4,22 - 3,97 (м, 3H), 3,84 (д, J=14,8 Гц, 1H), 3,82 - 3,63 (м, 7H), 3,61 - 3,51 (м, 0H), 3,29 (д, J=12,4 Гц, 5H), 3,06 (дд, J=15,0, 10,0 Гц, 1H), 2,88 - 2,74 (м, 2H), 2,64 (д, J=13,8 Гц, 1H), 2,43 (с, 2H), 2,27 (с, 1H), 2,23 - 2,08 (м, 3H), 1,94 (д, J=6,3 Гц, 3H), 1,88 - 1,68 (м, 2H), 1,52 (д, J=6,6 Гц, 1H), 1,50-1,38 (м, 1H), 1,31 (с, 3H), 1,10 (дд, J=6,7, 3,6 Гц, 4H), 0,93 (д, J=5,7 Гц, 0H), 0,90 (с, 2H), 0,12 (с, 1H). ЖХМС-ИЭР+(m/z): [M+H] рассчитано для $C_{39}H_{48}ClN_5O_6S$: 750,30; найдено 750,08.

Пример 121



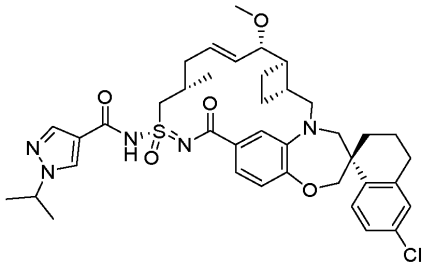
Пример 121 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя (S)-2-гидрокси-3-фенилпропионовую кислоту и пример 109. $^{1}$H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d3) δ 7,72 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,36 - 7,21 (м, 6H), 7,19 (дд, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,16 - 7,10 (м, 2H), 6,88 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,01 (дт, J=14,0, 6,5 Гц, 1H), 5,57 (дд, J=15,5, 7,9 Гц, 1H), 4,43 (дд, J=8,1, 4,2 Гц, 1H), 4,06 (д, J=12,1 Гц, 1H), 4,00 (д, J=12,1 Гц, 1H), 3,86 (с, 1H), 3,80 (д, J=15,3 Гц, 1H), 3,74 - 3,66 (м, 2H), 3,34 (д, J=14,3 Гц, 1H), 3,20 (с, 3H), 3,17 (дд, J=14,1, 4,2 Гц, 1H), 3,05 (дд, J=15,2, 10,1 Гц, 1H), 2,94 (дд, J=14,0, 8,2 Гц, 1H), 2,86 - 2,68 (м, 2H), 2,52 - 2,34 (м, 3H), 2,14 (т, J=8,5 Гц, 2H), 2,10 - 2,00 (м, 1H), 1,90 - 1,59 (м, 9H), 1,41 (дт, J=14,6, 7,8 Гц, 1H), 1,05 (д, J=6,3 Гц, 3H). $^{19}$F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-d3) δ -77,38. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{41}H_{48}ClN_3O_6S$: 746,3; найдено: 746,0.

Пример 122



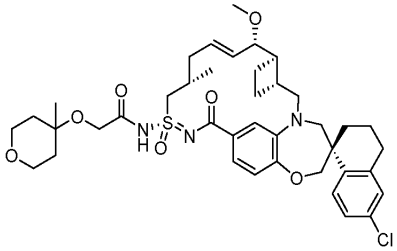
Пример 122 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя (R)-2-гидрокси-3-фенилпропионовую кислоту и пример 109. $^{1}$H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d3) δ 7,73 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,36 - 7,27 (м, 4H), 7,28 - 7,22 (м, 1H), 7,20 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,14 (дд, J=9,3, 2,2 Гц, 2H), 6,88 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,00 (дт, J=14,6, 6,9 Гц, 1H), 5,55 (дд, J=15,6, 7,9 Гц, 1H), 4,49 (дд, J=7,6, 4,1 Гц, 1H), 4,06 (д, J=12,1 Гц, 1H), 4,00 (д, J=12,1 Гц, 1H), 3,83 - 3,75 (м, 2H), 3,75 - 3,64 (м, 2H), 3,34 (д, J=14,3 Гц, 1H), 3,20 (с, 3H), 3,15 (дд, J=14,1, 4,1 Гц, 1H), 3,04 (дд, J=15,1, 10,3 Гц, 1H), 2,96 (дд, J=14,1, 7,6 Гц, 1H), 2,86 - 2,64 (м, 2H), 2,49 - 2,32 (м, 3H), 2,11 - 1,99 (м, 2H), 1,92 - 1,57 (м, 10H), 1,40 (дт, J=15,1, 8,0 Гц, 1H), 0,99 (д, J=6,9 Гц, 3H). $^{19}$F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-d3) δ -77,38. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{41}H_{48}ClN_3O_6S$: 746,3; найдено: 746,0.

Пример 123



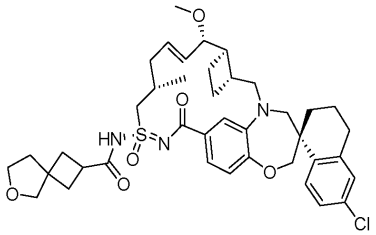
Пример 123 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 1-циклопропил-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту и пример 109. $^{1}$H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d3) δ 8,29 (с, 1H), 7,90 (д, J=0,6 Гц, 1H), 7,60 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,08 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,04 - 6,92 (м, 2H), 6,83 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,01 (дт, J=13,7, 6,6 Гц, 1H), 5,60 (дд, J=15,4, 8,4 Гц, 1H), 4,54 (hept, J=6,6 Гц, 1H), 4,12 (дд, J=14,8, 6,3 Гц, 1H), 3,97 (с, 2H), 3,86 - 3,67 (м, 3H), 3,63 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,35 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,21 (с, 3H), 3,06 (дд, J=15,2, 10,2 Гц, 1H), 2,86 - 2,65 (м, 2H), 2,59 (д, J=13,3 Гц, 1H), 2,47 - 2,32 (м, 2H), 2,19 (дк, J=14,5, 7,2 Гц, 2H), 2,08 - 1,97 (м, 2H), 1,90 (д, J=4,0 Гц, 2H), 1,83 - 1,63 (м, 3H), 1,46 (т, J=6,8 Гц, 6H), 1,34 (дт, J=13,3, 8,0 Гц, 1H), 1,08 (д, J=6,4 Гц, 3H). $^{19}$F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-d3) δ -77,37. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{39}H_{48}ClN_5O_5S$: 734,3; найдено: 733,8.

Пример 124



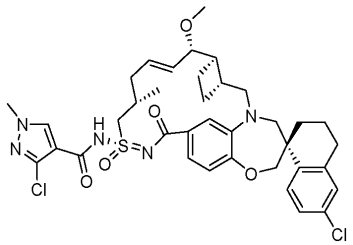
Пример 124 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 2-((4-метилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)уксусную кислоту и пример 109. $^1$H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d3) δ 7,72 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 7,34 (дд, J=8,2, 1,9 Гц, 1Н), 7,24 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 7,19 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1Н), 7,13 (д, J=2,3 Гц, 1Н), 6,88 (д, J=8,3 Гц, 1Н), 6,04 (дт, J=14,7, 6,7 Гц, 1Н), 5,58 (ддд, J=15,5, 7,5, 1,4 Гц, 1Н), 4,08 (д, J=1,0 Гц, 2Н), 4,05 (д, J=12,1 Гц, 1Н), 3,99 (д, J=12,1 Гц, 1Н), 3,90 (дд, J=15,0, 5,3 Гц, 1Н), 3,81 (д, J=7,1 Гц, 1Н), 3,79 - 3,75 (м, 1Н), 3,75 - 3,66 (м, 3Н), 3,61 (дт, J=11,6, 4,2 Гц, 2Н), 3,36 (д, J=14,5 Гц, 1Н), 3,21 (с, 3Н), 3,05 (дд, J=15,1, 10,8 Гц, 1Н), 2,85 - 2,66 (м, 2Н), 2,57 - 2,45 (м, 2Н), 2,45 - 2,34 (м, 1Н), 2,33 - 2,21 (м, 1Н), 2,15 (дт, J=14,7, 7,4 Гц, 1Н), 2,09 - 1,99 (м, 1Н), 1,92 - 1,85 (м, 3Н), 1,84 - 1,56 (м, 8Н), 1,40 (дт, J=14,9, 7,6 Гц, 1Н), 1,25 (с, 3Н), 1,07 (д, J=6,9 Гц, 3Н). $^{19}$F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-d3) δ -77,38. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{40}H_{52}ClN_3O_7S$: 754,3; найдено: 753,9.

Пример 125



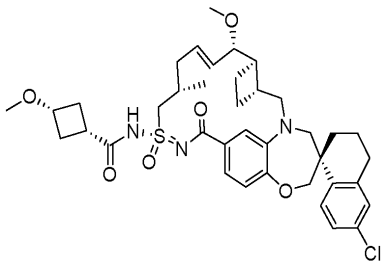
Пример 125 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 6-оксаспиро[3.4]октан-2-карбоновую кислоту и пример 109. $^1$H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-$d_3$) δ 7,59 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 7,28 (дд, J=8,2, 1,9 Гц, 1Н), 7,09 (д, J=2,3 Гц, 1Н), 7,04 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 6,94 (дд, J=8,6, 2,3 Гц, 1Н), 6,80 (д, J=8,3 Гц, 1Н), 6,15 -5,99 (м, 1Н), 5,64 (дд, J=15,5, 8,2 Гц, 1Н), 4,01 - 3,90 (м, 3Н), 3,85 (ддд, J=14,7, 4,9, 3,1 Гц, 1Н), 3,79 - 3,64 (м, 6Н), 3,61 (д, J=5,6 Гц, 2Н), 3,45 - 3,29 (м, 2Н), 3,26 (с, 4Н), 3,07 (дд, J=15,2, 10,1 Гц, 1Н), 2,75 (дтт, J=43,7, 17,9, 8,8 Гц, 4Н), 2,51 - 2,13 (м, 7Н), 2,10 -1,99 (м, 3Н), 1,95 - 1,89 (м, 2Н), 1,88 - 1,63 (м, 2Н), 1,43 - 1,23 (м, 2Н), 1,10 (дд, J=6,8, 1,1 Гц, 3Н). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): рассч. для $H^+C_{40}H_{50}ClN_3O_6S$: 736,3; найдено: 736,12.

Пример 126



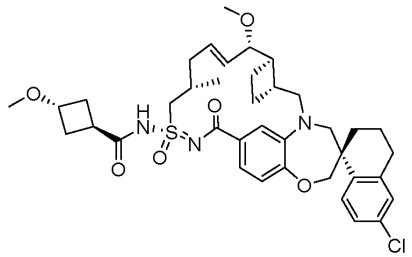
Пример 126 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 3-хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту и пример 109. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,23 (с, 1Н), 7,72 (д, J=8,3 Гц, 1Н), 7,18 (дд, J=8,1, 1,9 Гц, 1Н), 7,13 (с, 1Н), 7,11 (с, 2Н), 7,00 - 6,87 (м, 2Н), 6,04 (дд, J=15,0, 7,3 Гц, 1Н), 5,62 (дд, J=15,2, 8,9 Гц, 1Н), 4,37 (дд, J=14,8, 6,4 Гц, 1Н), 4,07 (с, 2Н), 3,89 (с, 3Н), 3,88 - 3,75 (м, 3Н), 3,67 (д, J=14,2 Гц, 1Н), 3,28 (с, 3Н), 3,19 - 3,00 (м, 1Н), 2,91 - 2,70 (м, 2Н), 2,62 - 2,45 (м, 1Н), 2,44 -2,07 (м, 4Н), 2,05 - 1,73 (м, 3Н), 1,44 (т, J=12,7 Гц, 1Н), 1,31 (с, 1Н), 1,17 (д, J=6,3 Гц, 3Н). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): рассч. для $C_{37}H_{43}Cl_2N_5O_5S$: 739,24; найдено: 739,99.

Пример 127



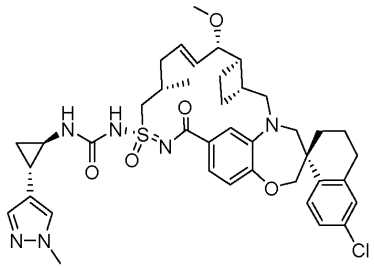
Пример 127 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя цис-3-метоксициклобутанкарбоновую кислоту и пример 109. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-$d_4$) δ 7,75 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,30 (дд, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,17 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=9,1, 2,1 Гц, 2H), 6,88 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,13 (дт, J=14,4, 6,9 Гц, 1H), 5,61 (дд, J=15,4, 8,5 Гц, 1H), 4,17 (дд, J=14,8, 6,7 Гц, 1H), 4,11 - 4,00 (м, 2H), 3,96 (дд, J=14,8, 5,3 Гц, 1H), 3,91 - 3,80 (м, 2H), 3,76 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,68 (д, J=14,2 Гц, 1H), 3,27 (д, J=13,7 Гц, 7H), 3,06 (дд, J=15,1, 9,8 Гц, 1H), 2,88 - 2,70 (м, 3H), 2,58 - 2,47 (м, 3H), 2,45 (с, 2H), 2,34 - 2,19 (м, 2H), 2,14 (дд, J=19,5, 10,9 Гц, 3H), 1,95 (с, 3H), 1,90 - 1,70 (м, 3H), 1,44 (т, J=12,4 Гц, 1H), 1,13 (д, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+: рассч. для $C_{38}H_{48}ClN_3O_6S$: 710,3 (M+H); найдено: 710,1 (M+H).

Пример 128



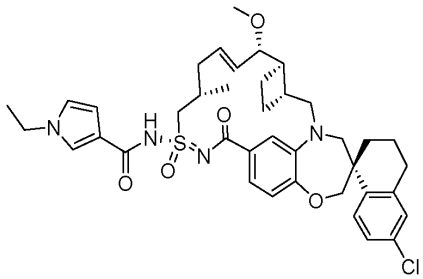
Пример 128 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя транс-3-метоксициклобутанкарбоновую кислоту и пример 109. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,76 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,31 (дд, J=8,1, 1,9 Гц, 1H), 7,18 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=4,1, 2,2 Гц, 2H), 6,88 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,14 (дт, J=14,5, 6,9 Гц, 1H), 5,62 (дд, J=15,4, 8,4 Гц, 1H), 4,20 - 4,08 (м, 2H), 4,06 (дд, J=7,6, 3,7 Гц, 2H), 4,03 - 3,93 (м, 2H), 3,85 (д, J=15,0 Гц, 1H), 3,77 (дд, J=8,5, 2,8 Гц, 1H), 3,69 (д, J=14,2 Гц, 1H), 3,36 (с, 1H), 3,30 (с, 3H), 3,26 (с, 3H), 3,21 - 3,12 (м, 1H), 3,07 (дд, J=15,2, 9,8 Гц, 1H), 2,89 - 2,70 (м, 2H), 2,57 (дк, J=8,1, 4,1 Гц, 2H), 2,46 (с, 2H), 2,36 - 2,17 (м, 3H), 2,12 (д, J=13,9 Гц, 2H), 2,02 - 1,67 (м, 6H), 1,45 (т, J=12,5 Гц, 1H), 1,14 (д, J=6,9 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+: рассч. для $C_{38}H_{48}ClN_3O_6S$: 710,3 (M+H); найдено: 710,1 (M+H).

Пример 129



Пример 129 синтезировали таким же образом, как пример 75, используя пример 109 и транс-рац-(1R,2S)-2-(1-метилпиразол-4-ил)циклопропанамина гидрохлорид и триэтиламин. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,67 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,22 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,98 (с, 2H), 6,88 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,10 - 6,01 (м, 1H), 5,70 - 5,59 (м, 1H), 4,23 (дд, J=14,8, 6,8 Гц, 1H), 4,02 (с, 2H), 3,83 (с, 5H), 3,65 (д, J=14,2 Гц, 1H), 3,37 (с, 1H), 3,30 (с, 4H), 3,08 (дд, J=15,2, 9,9 Гц, 1H), 2,92 - 2,51 (м, 5H), 2,45 (с, 2H), 2,23 (с, 2H), 2,08 (т, J=11,5 Гц, 2H), 2,02 - 1,85 (м, 4H), 1,81 (д, J=7,5 Гц, 2H), 1,40 (т, J=12,9 Гц, 1H), 1,19 - 1,12 (м, 3H), 1,03 (к, J=6,3 Гц, 1H). ЖХМС-ИЭР+: рассч. для $C_{40}H_{49}ClN_6O_5S$: 761,3 (M+H); найдено: 760,8 (M+H).

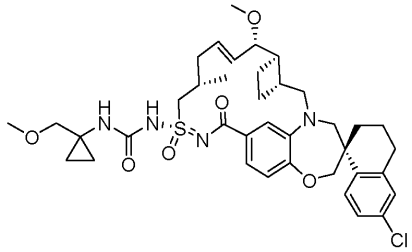
Пример 130



Пример 130 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 1-этилпиррол-3-карбоновую кислоту и пример 109. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,74 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,62 (т, J=1,9 Гц, 1H), 7,33 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,18 - 7,08 (м, 3H), 6,90 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,81 (дд, J=3,0, 2,1 Гц, 1H), 6,64 (дд, J=2,9, 1,8 Гц, 1H), 6,12 (дт, J=14,4, 6,6 Гц, 1H), 5,62 (дд, J=15,4, 8,5 Гц, 1H), 4,24 (дд, J=14,6, 6,3 Гц, 1H), 4,12 - 3,98 (м, 4H), 3,86 (д, J=15,0 Гц, 1H), 3,82 - 3,75 (м, 1H), 3,69 (д, J=14,3 Гц, 1H), 3,38 (с, 1H), 3,29 (с, 3H), 3,08 (дд, J=15,1, 10,0 Гц, 1H), 2,89 - 2,70 (м, 2H), 2,57 (дд, J=12,9, 6,5 Гц, 1H), 2,46 (с, 2H), 2,32 - 2,15 (м, 2H), 2,12 (д, J=13,7 Гц, 1H), 1,96 (д, J=6,2 Гц, 3H), 1,88 -1,69 (м, 3H), 1,46 (т, J=7,3 Гц, 4H), 1,31 (с,

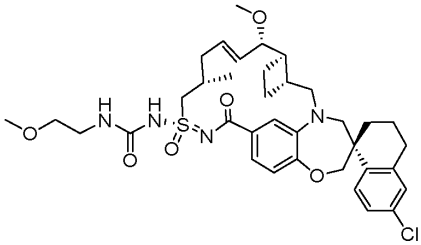
1H), 1,14 (д, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+: рассч. для $C_{39}H_{47}ClN_4O_5S$: 719,3 (M+H); найдено: 718,8 (M+H).

Пример 131



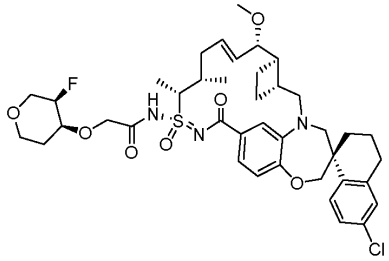
Пример 131 синтезировали таким же образом, как пример 75, используя пример 109 и 1-(метоксиметил)циклопропанамин. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,75 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,25 - 7,14 (м, 2H), 7,11 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,90 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,03 (дд, J=14,7, 7,4 Гц, 1H), 5,59 (дд, J=15,3, 8,9 Гц, 1H), 4,31 - 4,22 (м, 1H), 4,13 - 4,00 (м, 2H), 3,90 - 3,73 (м, 3H), 3,68 (д, J=14,2 Гц, 1H), 3,46 (д, J=8,2 Гц, 1H), 3,39 (с, 3H), 3,27 (с, 4H), 3,07 (дд, J=15,3, 10,2 Гц, 1H), 2,92 - 2,70 (м, 3H), 2,48 (д, J=7,6 Гц, 2H), 2,39 (д, J=9,2 Гц, 1H), 2,19 (дт, J=14,1, 7,0 Гц, 1H), 2,12 (д, J=13,1 Гц, 2H), 2,01 -1,87 (м, 3H), 1,77 (тк, J=17,6, 9,3, 8,8 Гц, 3H), 1,44 (т, J=11,6 Гц, 1H), 1,14 (д, J=6,6 Гц, 3H), 0,83 (д, J=12,6 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+: рассч. для $C_{38}H_{49}ClN_4O_6S$: 725,3 (M+H); найдено: 724,8 (M+H).

Пример 132



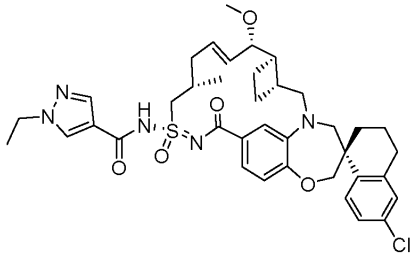
Пример 132 синтезировали таким же образом, как пример 75, используя пример 109 и 2-метоксиэтан-1-амин. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,75 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,23 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,18 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,11 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,90 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,06 (дд, J=15,0, 6,9 Гц, 1H), 5,58 (дд, J=15,3, 8,9 Гц, 1H), 4,27 (дд, J=14,7, 6,5 Гц, 1H), 4,14 - 3,96 (м, 2H), 3,91 - 3,62 (м, 4H), 3,49 (д, J=5,3 Гц, 2H), 3,38 (с, 3H), 3,27 (с, 3H), 3,07 (дд, J=15,2, 10,2 Гц, 1H), 2,91 - 2,66 (м, 3H), 2,57 - 2,28 (м, 3H), 2,28 - 2,04 (м, 3H), 2,02 - 1,87 (м, 3H), 1,87 - 1,66 (м, 3H), 1,54 - 1,36 (м, 2H), 1,31 (с, 1H), 1,13 (д, J=6,6 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+: рассч. для $C_{36}H_{47}ClN_4O_5S$: 699,3 (M+H); найдено: 698,6 (M+H).

Пример 133



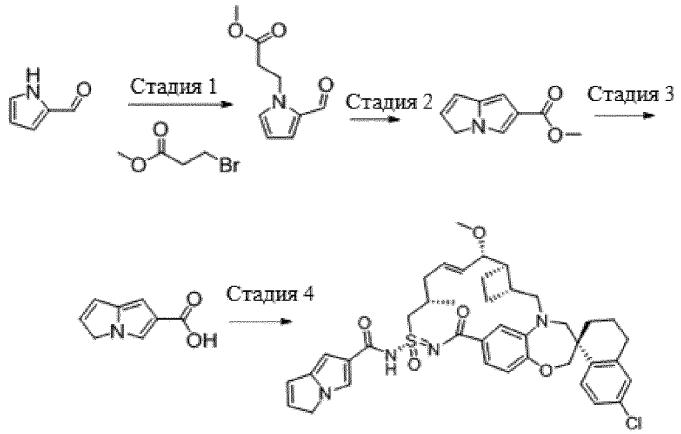
Пример 133 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 2-(((3R,4S)-3-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)уксусную кислоту и пример 110. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,73 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,37 (дд, J=8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,17 (дд, J=8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,11 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,08 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,12 - 6,05 (м, 1H), 5,56 (дд, J=15,2, 8,8 Гц, 1H), 4,18 - 4,11 (м, 2H), 4,08 - 3,83 (м, 4H), 3,81 - 3,72 (м, 2H), 3,68 (с, 2H), 3,61 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,55 - 3,40 (м, 3H), 3,37 - 3,31 (м, 2H), 3,26 (с, 3H), 3,16 - 3,08 (м, 1H), 2,88 - 2,69 (м, 3H), 2,51 - 1,61 (м, 12H), 1,54 - 1,46 (м, 1H), 1,43 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,13 (д, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+: рассч. для $C_{40}H_{51}ClFN_3O_7S$: 772,3 (M+H); найдено: 772,2 (M+H).

Пример 134



Пример 134 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 1-этил-1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту и пример 109. $^1$Н ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,29 (с, 1Н), 7,96 (с, 1Н), 7,71 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 7,23 (дд, J=8,2, 1,8 Гц, 1Н), 7,14 - 7,07 (м, 2Н), 6,99 (д, J=1,9 Гц, 1Н), 6,91 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 6,07 (дт, J=14,3, 6,7 Гц, 1Н), 5,62 (дд, J=15,3, 8,8 Гц, 1Н), 4,34 (дд, J=14,8, 6,5 Гц, 1Н), 4,24 (к, J=7,3 Гц, 2Н), 4,06 (д, J=1,5 Гц, 2Н), 3,92 (дд, J=14,7, 5,2 Гц, 1Н), 3,84 (д, J=15,1 Гц, 1Н), 3,78 (дд, J=8,8, 3,3 Гц, 1Н), 3,67 (д, J=14,3 Гц, 1Н), 3,36 (д, J=2,5 Гц, 1Н), 3,29 (с, 3Н), 3,09 (дд, J=15,2, 9,9 Гц, 1Н), 2,93 - 2,65 (м, 3Н), 2,56 (д, J=10,0 Гц, 1Н), 2,43 (дд, J=17,5, 8,9 Гц, 2Н), 2,25 (дт, J=26,4, 9,7 Гц, 2Н), 2,11 (д, J=13,5 Гц, 1Н), 1,98 (дд, J=16,3, 5,2 Гц, 2Н), 1,82 (дт, J=23,0, 9,3 Гц, 4Н), 1,50 (т, J=7,3 Гц, 3Н), 1,16 (д, J=6,6 Гц, 3Н). ЖХМС-ИЭР+: рассч. для $C_{38}H_{46}ClN_5O_5S$: 720,3 (M+H); найдено: 719,0 (M+H).

Пример 135



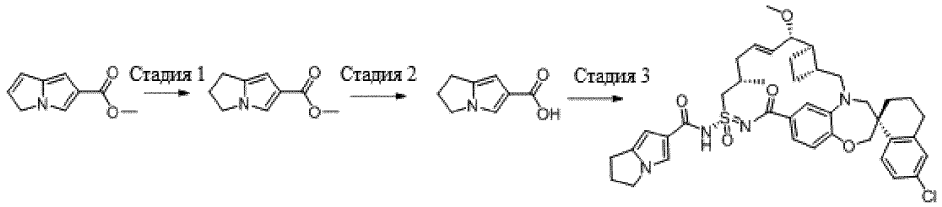

Стадия 1. Получение метил-3-(2-формил-1Н-пиррол-1-ил)пропаноата. Раствор пирролкарбоксальдегида (5,0 г, 0,053 моль) в сухом ДМФА (10 мл) в атмосфере азота по каплям добавляли к перемешанной суспензии 60% гидрида натрия (дисперсия в масле) (2,56 г, 0,063 моль) в сухом ДМФА (40 мл). Температуру смеси поддерживали при 0°С. После завершения добавления продолжали перемешивание при той же температуре в течение 30 мин. Затем по каплям добавляли раствор метил-3-бромпропаноата (13,17 г, 0,079 моль) и оставляли нагреваться до комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали при указанной температуре в течение 48 ч. Затем добавляли воду и экстрагировали смесь дихлорметаном. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом магния и удаляли растворитель при пониженном давлении, и очищали нормально-фазовой хроматографией (силикагелевая колонка, 0-80% EtOAc/гексаны) с получением метил-3-(2-формил-1Н-пиррол-1-ил)пропаноата.

Стадия 2. Получение метил-3Н-пирролизин-6-карбоксилата. К раствору метил-3-(2-формил-1Н-пиррол-1-ил)пропаноата (2,0 г, 11,04 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли NaOMe (2,62 г, 12,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 45°С в течение 48 ч. Затем добавляли воду и экстрагировали смесь дихлорметаном. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом магния и удаляли растворитель при пониженном давлении, и очищали нормально-фазовой хроматографией (силикагелевая колонка, 0-80% EtOAc/гексаны) с получением промежуточного метил-3Н-пирролизин-6-карбоксилата. $^1$Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,58 (п, J=1,2 Гц, 1Н), 6,60 (дтд, J=6,1, 2,2, 0,7 Гц, 1Н), 6,36 (к, J=0,9 Гц, 1Н), 6,31 - 6,21 (м, 1Н), 4,50 (тт, J=2,2, 1,0 Гц, 2Н), 3,83 (с, 3Н).

Стадия 3. Получение 3Н-пирролизин-6-карбоновой кислоты. К перемешанному раствору метил-3Н-пирролизин-6-карбоксилата (0,3 г, 1,8 ммоль) в метаноле (6 мл) добавляли 2н. LiOH (1 мл) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 3 ч. К реакционной смеси добавляли 2н. HCl (1 мл) и концентрировали. Добавляли воду и экстрагировали смесь дихлорметаном. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом магния и удаляли растворитель при пониженном давлении с получением 3Н-пирролизин-6-карбоновой кислоты.

Стадия 4. Пример 135 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 3Н-пирролизин-6-карбоновую кислоту и пример 109. $^1$Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,86 - 7,61 (м, 2Н), 7,40 (д, J=8,3 Гц, 1Н), 7,20 (д, J=6,6 Гц, 2Н), 7,10 (д, J=2,3 Гц, 1Н), 6,96 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 6,63 (д, J=6,1 Гц, 1Н), 6,44 (с, 1Н), 6,34 (д, J=6,1 Гц, 1Н), 6,04 - 5,86 (м, 1Н), 5,62 (дд, J=15,7, 7,7 Гц, 1Н), 4,56 (с, 2Н), 4,20 - 3,94 (м, 3Н), 3,82 (дд, J=42,9, 13,7 Гц, 3Н), 3,58 - 3,39 (м, 1Н), 3,29 (с, 3Н), 3,11 - 2,88 (м, 2Н), 2,88 -2,69 (м, 2Н), 2,46 (т, J=30,6 Гц, 4Н), 2,16 - 1,66 (м, 7Н), 1,28 (с, 2Н), 1,13 (д, J=6,8 Гц, 3Н). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{40}H_{45}ClN_4O_5S$: 729,26; найдено: 729,30.

Пример 136

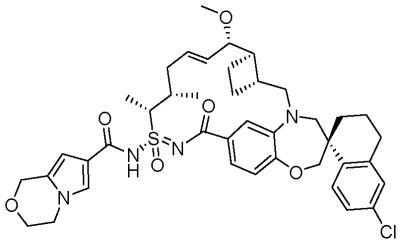



Стадия 1. Получение метил-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-6-карбоксилата. Метил-3Н-пирролизин-6-карбоксилат (300 мг, 1,85 ммоль) и родий (5% на оксиде алюминия) смешивали в этаноле (10 мл). Смесь дегазировали, закачивали водород и затем перемешивали смесь в течение 5 ч. Смесь фильтровали через диоксид кремния и концентрировали. Затем добавляли воду и экстрагировали смесь дихлорметаном. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом магния и удаляли растворитель при пониженном давлении с получением метил-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-6-карбоксилата. $^1$Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,21 (д, J=1,4 Гц, 1Н), 6,22 (к, J=1,2 Гц, 1Н), 3,99 - 3,86 (м, 2Н), 3,78 (с, 3Н), 2,80 (ддд, J=7,7, 6,7, 1,2 Гц, 2Н), 2,48 (тт, J=8,0, 6,8 Гц, 2Н).

Стадия 2. 2,3-Дигидро-1Н-пирролизин-6-карбоновую кислоту синтезировали таким же образом, как пример 133 (стадия 3), используя метил-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-6-карбоксилат вместо метил-3Н-пирролизин-6-карбоксилата.

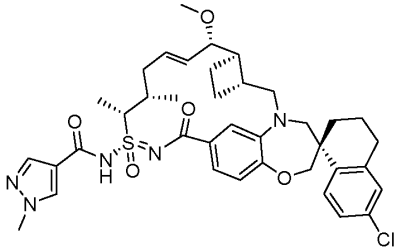
Стадия 3. Пример 136 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 2,3-дигидро-1Н-пирролизин-6-карбоновую кислоту и пример 109. $^1$Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,76 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 7,48 - 7,37 (м, 2Н), 7,25 - 7,15 (м, 2Н), 7,10 (д, J=2,3 Гц, 1Н), 6,95 (д, J=8,3 Гц, 1Н), 6,35 (д, J=1,4 Гц, 1Н), 6,05 - 5,89 (м, 1Н), 5,62 (дд, J=15,6, 7,5 Гц, 1Н), 4,18 - 3,69 (м, 7Н), 3,30 (с, 4Н), 3,08 - 2,94 (м, 1Н), 2,92 -2,74 (м, 3Н), 2,61 - 2,32 (м, 5Н), 2,21 - 1,62 (м, 13Н), 1,41 (т, J=12,9 Гц, 1Н), 1,13 (д, J=6,8 Гц, 2Н). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{40}H_{47}ClN_4O_5S$: 731,30; найдено: 731,22.

Пример 137



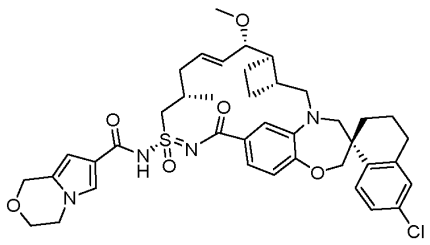
Пример 137 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 3,4-дигидро-1Н-пирроло[2,1-c][1,4]оксазин-7-карбоновую кислоту и пример 110. $^1$Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,74 (д, J=8,6 Гц, 1Н), 7,33 (д, J=1,7 Гц, 1Н), 7,21 (дд, J=8,4, 2,5 Гц, 2Н), 7,11 (д, J=2,3 Гц, 1Н), 7,04 (с, 1Н), 6,98 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 6,35 (д, J=1,6 Гц, 1Н), 5,99 (д, J=11,2 Гц, 1Н), 5,52 (дд, J=15,2, 8,9 Гц, 1Н), 4,81 (дд, J=3,3, 1,1 Гц, 2Н), 4,57 (с, 1Н), 4,18 - 3,96 (м, 3Н), 3,92 - 3,79 (м, 2Н), 3,76 - 3,65 (м, 2Н), 3,26 (с, 3Н), 3,02 (дд, J=15,2, 9,9 Гц, 1Н), 2,87 - 2,70 (м, 3Н), 2,42 (дт, J=25,8, 9,3 Гц, 3Н), 2,29 - 1,93 (м, 5Н), 1,82 (к, J=9,2 Гц, 3Н), 1,72 - 1,55 (м, 4Н), 1,41 (т, J=12,8 Гц, 1Н), 1,28 (с, 2Н), 1,01 (д, J=6,2 Гц, 3Н). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{41}H_{49}ClN_4O_6S$: 761,29; найдено: 761,22.

Пример 138



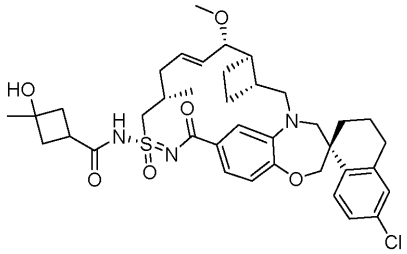
Пример 138 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту и пример 110. $^1$Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,01 (д, J=0,7 Гц, 1Н), 7,93 (с, 1Н), 7,73 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 7,21 (дд, J=8,5, 2,3 Гц, 1Н), 7,18 - 7,07 (м, 2Н), 7,06 - 6,89 (м, 2Н), 5,96 (дд, J=15,1, 8,6 Гц, 1Н), 5,53 (дд, J=15,2, 9,0 Гц, 1Н), 4,67 (д, J=7,3 Гц, 2Н), 4,12 (с, 2Н), 3,99 (с, 2Н), 3,86 (д, J=15,0 Гц, 2Н), 3,76 -3,61 (м, 2Н), 3,26 (с, 3Н), 3,02 (дд, J=15,2, 10,2 Гц, 2Н), 2,79 (д, J=15,3 Гц, 3Н), 2,41 (дт, J=45,0, 9,2 Гц, 3Н), 2,27 - 1,92 (м, 5Н), 1,84 (т, J=8,9 Гц, 2Н), 1,70 - 1,58 (м, 3Н), 1,41 (т, J=12,4 Гц, 2Н), 0,96 (д, J=6,2 Гц, 2Н). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{38}H_{46}ClN_5O_5S$: 720,29; найдено: 720,23.

Пример 139



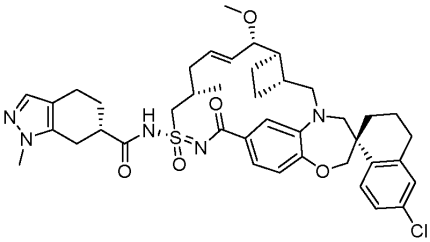
Пример 139 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 3,4-дигидро-1H-пирроло[2,1-c][1,4]оксазин-7-карбоновую кислоту и пример 109. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,74 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,39 (дд, J=15,0, 1,8 Гц, 2H), 7,18 (дд, J=8,4, 2,3 Гц, 2H), 7,10 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,95 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,37 (к, J=1,2 Гц, 1H), 5,99 (дт, J=13,7, 6,5 Гц, 1H), 5,62 (дд, J=15,6, 7,7 Гц, 1H), 4,84 (д, J=1,1 Гц, 2H), 4,18 -3,95 (м, 6H), 3,94 - 3,69 (м, 4H), 3,31 (с, 4H), 3,09 - 2,95 (м, 2H), 2,90 - 2,68 (м, 2H), 2,59 -2,25 (м, 4H), 2,21 - 2,03 (м, 2H), 2,02 - 1,82 (м, 3H), 1,81 - 1,60 (м, 3H), 1,41 (т, J=12,7 Гц, 1H), 1,13 (д, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{40}H_{47}ClN_4O_6S$: 747,29; найдено: 747,04.

Пример 140



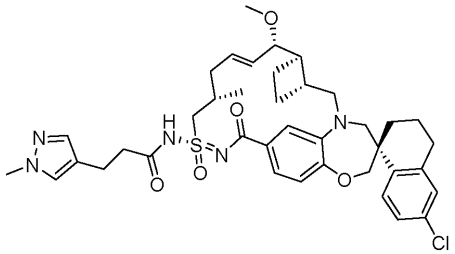
Смесь 3-гидрокси-3-метилциклобутанкарбоновой кислоты (2,61 мг, 0,02 ммоль) и примера 109 (8,0 мг, 0,0134 ммоль) в ДХМ (1,0 мл) охлаждали до 0°C. Добавляли 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид.HCl (5,11 мг, 0,0268 ммоль), затем DMAP (3,27 мг, 0,0267 ммоль). Реакционную смесь снимали с охлаждающей бани и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь концентрировали, удаляя ДХМ, разбавляли ДМФА (1 мл), фильтровали и очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ на системе Gilson (60-100% ACN/$H_2O$ с 0,1% ТФК) с получением примера 140. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,76 - 7,67 (м, 1H), 7,31 (дд, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,14 - 7,04 (м, 3H), 6,86 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,14 (дт, J=14,6, 7,0 Гц, 1H), 5,63 (дд, J=15,4, 8,4 Гц, 1H), 4,14 (дд, J=14,8, 6,9 Гц, 1H), 4,08 - 3,93 (м, 3H), 3,88 - 3,73 (м, 2H), 3,67 (д, J=14,3 Гц, 1H), 3,30 (с, 3H), 3,12 - 2,98 (м, 1H), 2,92 - 2,70 (м, 3H), 2,59 - 2,20 (м, 8H), 2,16 - 2,03 (м, 2H), 2,03 - 1,71 (м, 7H), 1,38 (с, 4H), 1,14 (д, J=6,9 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{38}H_{48}ClN_3O_6S$: 710,3; найдено: 710,1.

Пример 141



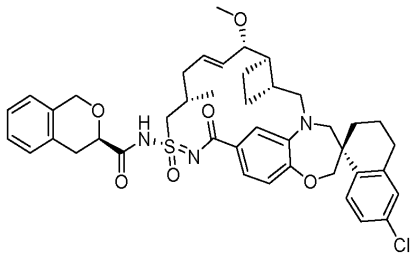
Пример 141 синтезировали таким же образом, как пример 140, используя рацемическую 1-метил-4,5,6,7-тетрагидроиндазол-6-карбоновую кислоту вместо 3-гидрокси-3-метилциклобутанкарбоновой кислоты. Элюированный позже пик при обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ произвольно обозначали "S", фактическую стереохимию не определяли, $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,75 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,29 (дд, J=8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,16 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=8,5, 2,1 Гц, 2H), 6,90 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,14 (дт, J=14,6, 7,0 Гц, 1H), 5,64 (дд, J=15,4, 8,3 Гц, 1H), 4,15 (дд, J=14,8, 7,0 Гц, 1H), 4,11 - 4,02 (м, 2H), 3,96 (дд, J=14,8, 4,9 Гц, 1H), 3,88 - 3,64 (м, 6H), 3,30 (с, 3H), 3,13 - 3,02 (м, 1H), 2,99 - 2,66 (м, 6H), 2,65 - 2,29 (м, 5H), 2,26 - 2,06 (м, 3H), 2,01 - 1,69 (м, 8H), 1,51 - 1,38 (м, 1H), 1,18 (д, J=6,9 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): рассч. [M+H] для $C_{41}H_{50}ClN_5O_5S$: 760,3; найдено: 760,1.

Пример 142



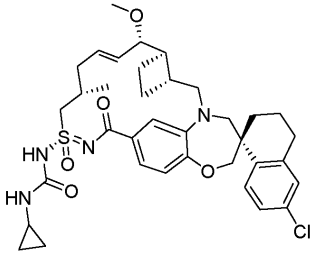
Пример 142 синтезировали таким же образом, как пример 140, используя 3-(1-метилпиразол-4-ил)пропановую кислоту вместо 3-гидрокси-3-метилциклобутанкарбоновой кислоты в ДМФА (1,0 мл), который также добавляли для данной реакции в качестве сорастворителя. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,75 - 7,69 (м, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,45 - 7,41 (м, 1H), 7,31 (дд, J=8,3, 1,9 Гц, 1H), 7,14 - 7,05 (м, 3H), 6,86 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,18 - 6,06 (м, 1H), 5,62 (дд, J=15,5, 8,4 Гц, 1H), 4,14 - 3,97 (м, 3H), 3,92 (дд, J=14,8, 4,8 Гц, 1H), 3,87 - 3,73 (м, 5H), 3,67 (д, J=14,2 Гц, 1H), 3,30 (с, 3H), 3,11 - 3,00 (м, 1H), 2,90 - 2,74 (м, 4H), 2,74 - 2,66 (м, 2H), 2,57 - 2,38 (м, 3H), 2,31-2,19 (м, 1H), 2,14 - 2,05 (м, 1H), 2,03 - 1,71 (м, 8H), 1,47 - 1,36 (м, 1H), 1,07 (д, J=6,9 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{39}H_{48}ClN_5O_5S$ 734,35; найдено: 734,07.

Пример 143



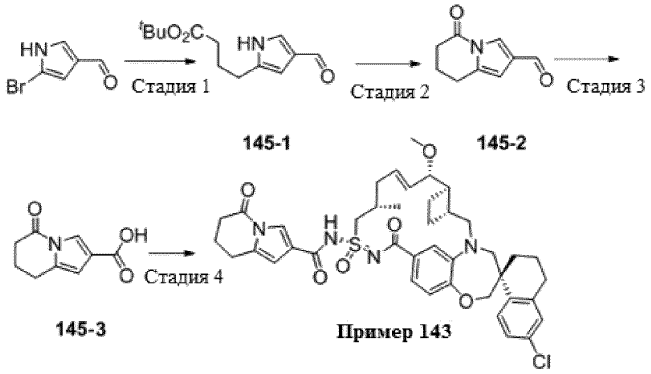
Пример 143 синтезировали таким же образом, как пример 140, используя изохроман-3-карбоновую кислоту вместо 3-гидрокси-3-метилциклобутанкарбоновой кислоты. Элюированный раньше пик при обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ произвольно обозначали "R", фактическую стереохимию не определяли. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,76 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,25 - 7,15 (м, 4H), 7,14 - 7,05 (м, 3H), 6,92 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,10 (дт, J=14,5, 6,9 Гц, 1H), 5,64 (дд, J=15,4, 8,3 Гц, 1H), 5,06-4,89 (м, 2H) 4,44 (дд, J=9,7, 4,7 Гц, 1H), 4,22 - 4,01 (м, 3H), 3,95 (дд, J=14,9, 5,0 Гц, 1H), 3,85 (д, J=14,9 Гц, 1H), 3,77 (дд, J=8,4, 3,0 Гц, 1H), 3,70 (д, J=14,3 Гц, 1H), 3,30 (с, 3H), 3,18 - 3,02 (м, 3H), 2,90 - 2,75 (м, 2H), 2,56 - 2,40 (м, 3H), 2,34 -2,22 (м, 1H), 2,22 - 2,07 (м, 2H), 2,00 - 1,71 (м, 7H), 1,51 - 1,39 (м, 1H), 1,15 (д, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{42}H_{48}ClN_3O_6S$: 758,37; найдено: 758,07.

Пример 144



Пример 109 (350 мг, 0,59 ммоль) растворяли в ДХМ (5,9 мл) при комнатной температуре, добавляли триэтиламин (0,24 г, 2,34 ммоль), затем изоцианатоциклопропан (107 мг, 1,3 ммоль) в ДХМ (1 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем концентрировали реакционную смесь, удаляя ДХМ, полученный остаток снова растворяли в EtOAc (30 мл) и промывали 1н. раствором HCl (15 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (15 мл), насыщенным солевым раствором (15 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали, снова растворяли в ДХМ, смешивали с силикагелем, концентрировали досуха и дважды очищали флэш-хроматографией на системе CombiFlash (12 г силикагель, 0-10% ДХМ/2,0н. $NH_3$ в MeOH, сухая загрузка). Требуемые фракции объединяли и концентрировали с получением примера 144. $^1$H ЯМР (400 МГц, ацетон-$d_6$) δ 7,75 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,32 - 7,05 (м, 4H), 6,84 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,14 (дт, J=14,2, 6,6 Гц, 1H), 5,56 (дд, J=15,4, 8,4 Гц, 1H), 4,04 (к, J=11,9 Гц, 3H), 3,85 (д, J=15,1 Гц, 1H), 3,71 (д, J=14,8 Гц, 2H), 3,39 (д, J=14,2 Гц, 1H), 3,23 (с, 3H), 3,12 (дд, J=15,0, 9,8 Гц, 1H), 2,89 - 2,71 (м, 3H), 2,69 - 2,60 (м, 1H), 2,58 -2,40 (м, 3H), 2,20 - 2,10 (м, 3H), 2,00 - 1,89 (м, 3H), 1,83 - 1,69 (м, 3H), 1,51 - 1,34 (м, 1H), 1,08 (д, J=6,3 Гц, 3H), 0,66 (д, J=6,9 Гц, 2H), 0,56 - 0,48 (м, 2H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{36}H_{45}ClN_4O_5S$: 681,28; найдено: 680,81.

Пример 145



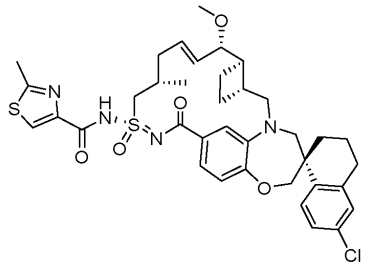

Стадия 1. трет-Бутилбут-3-еноат (1,40 мл, 5,75 ммоль) в течение 2 мин через шприц добавляли к перемешиваемому раствору 9-борабицикло[3.3,1]нонана (0,5 М в тетрагидрофуране, 17,2 мл, 9 ммоль) при 0°С и нагревали полученную смесь до комнатной температуры. Через 4,5 ч последовательно добавляли 5-бром-1Н-пиррол-3-карбальдегид (1,00 г, 5,75 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (210 мг, 0,287 ммоль), карбонат калия (1,59 г, 11,5 ммоль) и N,N-диметилформамид (30 мл) и нагревали полученную смесь до 75°С. Через 50 мин реакционную смесь нагревали до 100°С. Через 23 ч полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и последовательно добавляли диэтиловый эфир (400 мл) и насыщенный водный раствор хлорида аммония (50 мл). Органический слой промывали водой (2×350 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (0 - 80% этилацетата в гексанах) с получением соединения 145-1.

Стадия 2. Водный раствор гидроксида лития (2,0 М, 11,0 мл, 22 ммоль) через шприц добавляли к энергично перемешиваемому раствору соединения 145-1 (517 мг, 2,18 ммоль) в тетрагидрофуране (17 мл), воде (5,0 мл) и метаноле (5,0 мл) при комнатной температуре. Через 1 ч полученную смесь нагревали до 70°С. Через 3,5 ч полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и последовательно добавляли водный раствор хлороводорода (2,0 М, 20 мл) и этилацетат (100 мл). Органический слой промывали смесью воды и насыщенного солевого раствора (1:1 об.:об., 2×80 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане (24 мл) и добавляли N,N-диметилформамид (4,0 мл), 4-диметиламинопиридин (400 мг, 3,27 ммоль) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре. Через 2 мин добавляли N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорид (774 мг, 4,36 ммоль). Через 14 ч добавляли диэтиловый эфир (120 мл). Органический слой последовательно промывали водным раствором хлороводорода (0,05 М, 100 мл) и водой (100 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (0 - 80% этилацетата в гексанах) с получением соединения 145-2.

Стадия 3. Смесь водного раствора хлорита натрия (2,0 М, 469 мл, 0,94 ммоль) и моногидрата дигидрофосфата натрия (120 мг, 0,868 ммоль) через шприц добавляли к энергично перемешиваемой смеси соединения 145-2 (22 мг, 0,14 ммоль) и 2-метил-2-бутена (143 мл, 1,35 ммоль) в трет-бутаноле (0,4 мл) при комнатной температуре. Через 16,5 ч последовательно добавляли водный раствор хлороводорода (2,0 М, 20 мл) и этилацетат (100 мл). Органический слой промывали смесью воды и насыщенного солевого раствора (1:1 об.:об., 2×80 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 145-3.

Стадия 4. Получение примера 145. Пример 145 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя соединение 145-3 и пример 109. $^1$H ЯМР (400 МГц, ацетон-$d_6$) δ 7,88 (с, 1Н), 7,78 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 7,32 - 7,21 (м, 2Н), 7,19 - 7,12 (м, 2Н), 6,91 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 6,39 (д, J=1,7 Гц, 1Н), 6,20 - 6,06 (м, 1Н), 5,60 (дд, J=15,4, 8,4 Гц, 1Н), 4,11 (д, J=12,1 Гц, 1Н), 4,05 (д, J=12,1 Гц, 1Н), 3,93 - 3,65 (м, 3Н), 3,40 (д, J=14,2 Гц, 1Н), 3,24 (с, 3Н), 3,24 - 3,08 (м, 1Н), 2,96 - 1,22 (м, 23Н), 1,13 (д, J=6,2 Гц, 3Н). ЖХМС-ИЭР+: рассч. для $C_{41}H_{48}ClN_4O_6S$: 759,3 (M+H); найдено: 759,0 (M+H).

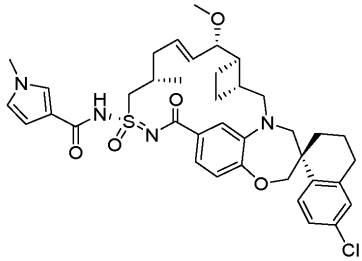
Пример 146



Пример 146 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 2-метилтиазол-4-карбо-

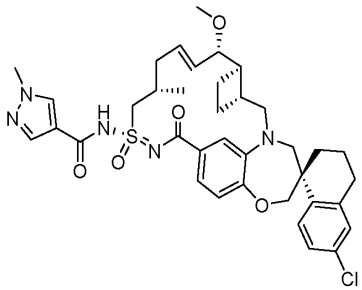
новую кислоту и пример 109. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,28 (с, 1H), 7,74 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,22 (дд, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,17 (дд, J=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,10 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,03 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,94 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,04 (дт, J=14,4, 6,8 Гц, 1H), 5,60 (дд, J=15,4, 8,7 Гц, 1H), 4,34 (дд, J=15,0, 6,4 Гц, 1H), 4,13 - 4,03 (м, 2H), 3,98 (дд, J=15,0, 5,7 Гц, 1H), 3,85 (д, J=15,0 Гц, 1H), 3,76 (дд, J=8,8, 3,5 Гц, 1H), 3,69 (д, J=14,3 Гц, 1H), 3,33 (с, 1H), 3,26 (с, 3H), 3,07 (дд, J=15,3, 10,0 Гц, 1H), 2,77 (с, 3H), 2,53 - 2,35 (м, 3H), 2,24 (тт, J=14,3, 7,2 Гц, 1H), 2,11 (д, J=13,9 Гц, 2H), 1,97 - 1,88 (м, 1H), 1,79 (дт, J=20,3, 8,5 Гц, 2H), 1,49 - 1,38 (м, 1H), 1,29 (с, 1H), 1,11 (д, J=6,7 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): рассч. для H+$C_{37}H_{43}ClN_4O_5S_2$: 723,248; найдено: 723,221.

Пример 147



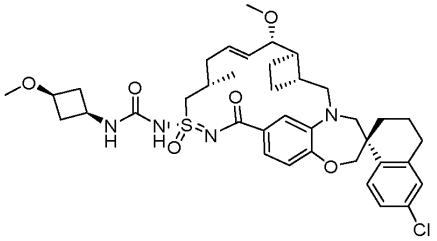
Пример 147 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 1-метил-1H-пиррол-3-карбоновую кислоту и пример 109. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,74 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,30 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,15 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,09 (с, 2H), 6,89 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,72 (д, J=2,7 Гц, 1H), 6,66 - 6,53 (м, 1H), 6,16 - 6,00 (м, 1H), 5,59 (дд, J=15,3, 8,5 Гц, 1H), 4,23 (дд, J=16,1, 5,8 Гц, 1H), 4,10 - 3,98 (м, 2H), 3,85 (д, J=14,9 Гц, 1H), 3,77 (д, J=8,5 Гц, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,68 (д, J=14,3 Гц, 1H), 3,27 (с, 3H), 3,10 - 3,00 (м, 1H), 2,80 (с, 2H), 2,44 (с, 2H), 2,28 - 2,15 (м, 1H), 2,10 (д, J=15,0 Гц, 1H), 1,76 (с, 2H), 1,49 - 1,38 (м, 1H), 1,29 (с, 2H), 1,12 (д, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): рассч. для H+$C_{38}H_{45}ClN_4O_5S$: 705,288; найдено: 705,295.

Пример 148



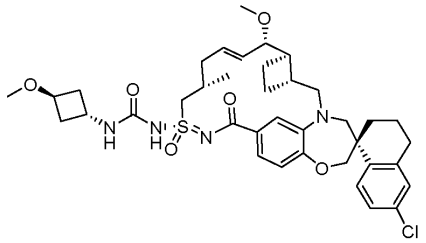
Пример 148 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 1-метил-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту и пример 109. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,74 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,17 (т, J=9,6 Гц, 2H), 7,09 (д, J=6,8 Гц, 2H), 6,85 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,35 - 6,01 (м, 1H), 5,55 (дд, J=15,2, 8,6 Гц, 1H), 4,03 (к, J=12,1 Гц, 2H), 3,84 (д, J=14,9 Гц, 1H), 3,78 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,67 (д, J=14,3 Гц, 1H), 3,42 (с, 2H), 3,27 (д, J=1,4 Гц, 3H), 3,11 - 2,99 (м, 1H), 2,89 (с, 6H), 2,80 (с, 1H), 2,60 (с, 0H), 2,43 (с, 2H), 2,23 - 2,08 (м, 1H), 2,06 - 1,97 (м, 1H), 1,92 (д, J=10,7 Гц, 2H), 1,76 (д, J=6,9 Гц, 3H), 1,42 (т, J=13,0 Гц, 1H), 1,23 (д, J=7,5 Гц, 3H), 1,09 (д, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): рассч. для H+$C_{37}H_{44}ClN_5O_5S$: 706,28; найдено: 706,27.

Пример 149



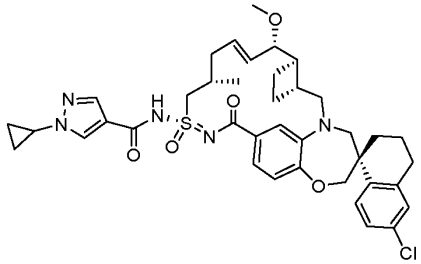
Пример 149 синтезировали таким же образом, как пример 75, используя пример 109 цис-3-метоксициклобутан-1-амина гидрохлорид. $^1$H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6) δ 7,75 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,39 (шс, 1H), 7,31 - 7,15 (м, 2H), 7,10 (с, 1H), 6,81 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,23 (шс, 1H), 5,57 (шс, 1H), 4,05 (к, J=10,0 Гц, 2H), 4,00 (м, 2H) 3,88 - 3,61 (м, 4H), 3,44 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,26 (с, 3H), 3,19 (с, 3H), 3,13 (дд, J=15,2, 10,3 Гц, 1H), 2,89 - 2,68 (м, 2H), 2,67 - 2,37 (м, 2H), 2,37 - 2,16 (м, 7H), 2,16 -2,07 (м, 3H), 1,95 (м, 2H), 1,88 (м, 2H), 1,74 (м, 1H), 1,48 - 1,33 (м, 1H), 1,29 (с, 1H), 1,14 (д, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+: рассч. для $C_{38}H_{50}ClN_4O_6S$: 725,3 (M+H); найдено: 724,8 (M+H).

Пример 150



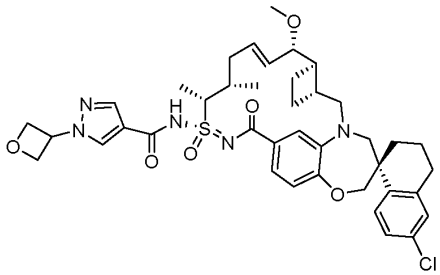
Пример 150 синтезировали таким же образом, как пример 75, используя пример 109 и транс-3-метоксициклобутан-1-амина гидрохлорид. $^1$H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6) δ 7,64 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,25 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,07 (м, 2H), 6,97 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,85 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,16 - 6,02 (м, 1H), 5,67 (дд, J=15,5, 8,3 Гц, 1H), 4,31 (к, J=7,1 Гц, 1H), 4,00 (м, 2H) 3,88 - 3,61 (м, 4H), 3,44 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,26 (с, 3H), 3,19 (с, 3H), 3,13 (дд, J=15,2, 10,3 Гц, 1H), 2,89 - 2,68 (м, 2H), 2,67 - 2,37 (м, 2H), 2,37 - 2,16 (м, 7H), 2,16 - 2,07 (м, 3H), 1,95 (м, 2H), 1,88 (м, 2H), 1,74 (м, 1H), 1,48 - 1,33 (м, 1H), 1,29 (с, 1H), 1,14 (д, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+: рассч. для $C_{38}H_{50}ClN_4O_6S$: 725,3 (M+H); найдено: 724,5 (M+H).

Пример 151



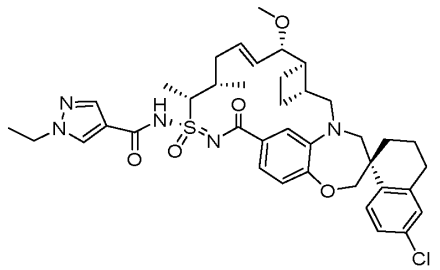
Пример 151 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 1-циклопропил-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту и пример 109. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{39}H_{46}ClN_5O_5S$: 732,3; найдено: 732,3.

Пример 152



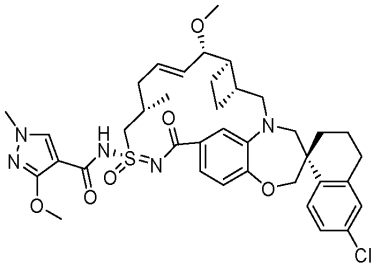
Пример 152 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту и пример 110. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,11 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,76 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,32 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,17 (дд, J=8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,10 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,03 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,79 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,16 - 6,09 (м, 1H), 5,59 - 5,50 (м, 2H), 5,05 (д, J=6,8 Гц, 4H), 4,31 - 4,25 (м, 1H), 4,15 - 4,00 (м, 3H), 3,84 (д, J=14,8 Гц, 1H), 3,78 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,62 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,37 - 3,30 (м, 2H), 3,24 (с, 3H), 3,10 - 3,04 (м, 1H), 2,85 - 2,72 (м, 2H), 2,47 - 1,68 (м, 10H), 1,51 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,48 - 1,41 (м, 1H), 1,18 (д, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{40}H_{48}ClN_5O_6S$: 762,3; найдено: 762,1.

Пример 153



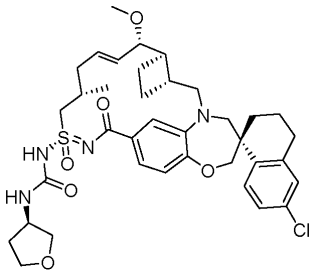
Пример 153 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 1-этил-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту вместо 3-метоксипропионовой кислоты и пример 110. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,00 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,72 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,38 (дд, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,16 (дд, J=8,6, 2,2 Гц, 1H), 7,11 (д, J=2,0 Гц, 2H), 6,77 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,15 - 6,08 (м, 1H), 5,57 (дд, J=15,6, 8,8 Гц, 1H), 4,18 (к, J=7,2 Гц, 2H), 4,12 (к, J=7,0 Гц, 2H), 4,07 - 4,00 (м, 2H), 3,78 - 3,75 (м, 2H), 3,60 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,39 - 3,33 (м, 2H), 3,25 (с, 3H), 3,16 - 3,09 (м, 1H), 2,86 - 2,73 (м, 2H), 2,50 - 1,71 (м, 10H), 1,52 -1,44 (м, 7H), 1,21 (д, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для H+$C_{39}H_{48}ClN_5O_5S$: 734,4; найдено: 734,2.

Пример 154



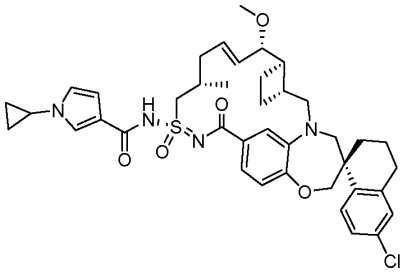
Пример 154 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 3-метокси-1-метил-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту и пример 109. Пример 109 (620 мг, 1,04 ммоль) растворяли в дихлорметане (12 мл). Добавляли 3-метокси-1-метил-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту (324 мг, 2,08 ммоль, 2 экв.) и N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорид (400 мг, 2,08 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин при комнатной температуре, затем одной порцией добавляли DMAP (253 мг, 2,08 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и следили за ходом реакции с помощью ЖХМС. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ на системе Gilson (60-100% ACN/$H_2O$ с 0,1% ТФК) с получением примера 154. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-$d_4$) δ 8,07 (с, 1H), 7,76 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,34 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,22 - 7,10 (м, 3H), 6,92 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,20 - 6,05 (м, 1H), 5,63 (дд, J=15,5, 8,0 Гц, 1H), 4,10 (д, J=12,0 Гц, 1H), 4,06 (с, 4H), 3,91 - 3,83 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,79 (с, 1H), 3,72 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,38 (д, J=14,5 Гц, 1H), 3,30 (с, 3H), 3,09 (дд, J=15,1, 10,0 Гц, 1H), 2,89 - 2,72 (м, 2H), 2,51 (д, J=26,7 Гц, 2H), 2,24 (дд, J=10,9, 6,0 Гц, 2H), 2,12 (д, J=13,7 Гц, 1H), 2,02 - 1,70 (м, 4H), 1,54 - 1,40 (м, 1H), 1,14 (д, J=6,1 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): рассч. для $C_{38}H_{46}ClN_5O_6S$: 735,28; найдено: 735,94.

Пример 155



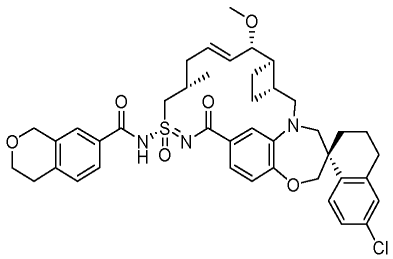
Пример 155 синтезировали таким же образом, как пример 75, используя пример 109 и (3R)-тетрагидрофуран-3-амин. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,73 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,20 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,17 - 7,09 (м, 2H), 6,99 (с, 1H), 6,90 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,10 - 5,98 (м, 1H), 5,60 (дд, J=15,4, 8,8 Гц, 1H), 4,35 - 4,23 (м, 2H), 4,10 - 4,01 (м, 2H), 3,96 - 3,75 (м, 6H), 3,72 - 3,62 (м, 3H), 3,28 (с, 3H), 3,08 (дд, J=15,1, 10,2 Гц, 1H), 2,84 -2,72 (м, 2H), 2,55 - 2,37 (м, 3H), 2,32 - 2,07 (м, 3H), 1,97 - 1,76 (м, 8H), 1,43 (т, J=12,6 Гц, 1H), 1,14 (д, J=6,6 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): рассч. H+ для $C_{37}H_{47}ClN_4O_6S$, расч.: 711,29; найдено: 710,79.

Пример 156



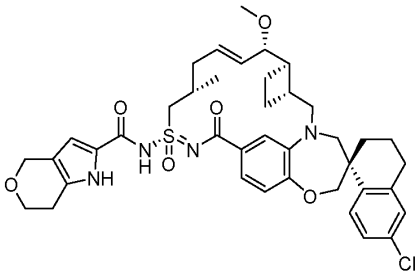
Пример 156 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя пример 109 вместо примера 5 и 1-циклопропил-1H-пиррол-3-карбоновую кислоту вместо 3-метоксипропионовой кислоты. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,76 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,62 (т, J=2,0 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,18 (дд, J=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,15 - 7,05 (м, 2H), 6,95 - 6,84 (м, 2H), 6,61 (дд, J=3,0, 1,8 Гц, 1H), 6,11 (дт, J=14,5, 6,8 Гц, 1H), 5,61 (дд, J=15,4, 8,6 Гц, 1H), 4,27 (дд, J=14,8, 6,4 Гц, 1H), 4,14 - 3,94 (м, 3H), 3,87 (д, J=15,1 Гц, 1H), 3,79 (д, J=7,5 Гц, 1H), 3,70 (д, J=14,2 Гц, 1H), 3,56 - 3,46 (м, 1H), 3,36 (с, 1H), 3,29 (с, 3H), 3,08 (дд, J=15,0, 9,4 Гц, 2H), 2,89 - 2,71 (м, 2H), 2,60 - 2,35 (м, 3H), 2,32 - 2,06 (м, 3H), 1,94 (д, J=11,6 Гц, 3H), 1,88 - 1,66 (м, 3H), 1,45 (т, J=12,1 Гц, 1H), 1,13 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,08 - 0,93 (м, 4H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{40}H_{47}ClN_4O_5S$: 731,35; найдено: 729,83.

Пример 157



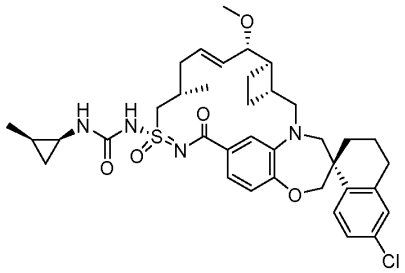
Пример 157 получали таким же образом, как пример 18, используя 3,4-дигидро-1H-2-бензопиран-7-карбоновую кислоту и пример 109. $^1$H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-$d_3$) δ 7,87 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,71 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,26 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,16 - 7,07 (м, 2H), 6,96 (с, 1H), 6,93 (д, J=8,1 Гц, 1H), 5,92 (дт, J=14,2, 6,5 Гц, 1H), 5,55 (дд, J=15,3, 8,9 Гц, 1H), 4,77 (с, 2H), 4,33 (дд, J=15,3, 5,6 Гц, 1H), 4,05 (д, J=2,2 Гц, 2H), 3,94 (т, J=5,7 Гц, 2H), 3,84 - 3,64 (м, 3H), 3,26 (д, J=14,3 Гц, 1H), 3,18 (с, 3H), 3,05 (дд, J=15,3, 10,4 Гц, 1H), 2,89 (т, J=5,7 Гц, 2H), 2,84 -2,65 (м, 3H), 2,50 - 2,21 (м, 3H), 2,19 - 2,00 (м, 3H), 1,91 - 1,81 (м, 3H), 1,79 - 1,63 (м, 3H), 1,47 - 1,35 (м, 1H), 1,05 (д, J=6,3 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{42}H_{48}ClN_3O_6S$: 758,33; найдено: 758,0.

Пример 158



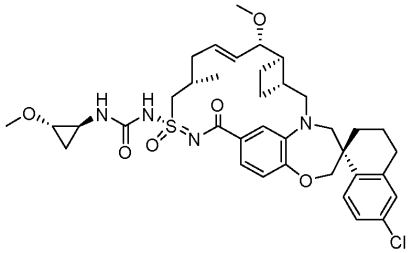
Пример 158 получали таким же образом, как пример 18, используя 1,4,6,7-тетрагидропирано[4,3-b]пиррол-2-карбоновую кислоту и пример 109. $^1$H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-$d_3$) δ 9,87 (с, 1H), 7,64 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,20 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 7,06 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,85 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,78 (с, 1H), 5,98 (дт, J=13,9, 6,5 Гц, 1H), 5,58 (дд, J=15,4, 8,4 Гц, 1H), 4,56 (д, J=2,7 Гц, 2H), 4,13 (дд, J=15,0, 5,9 Гц, 1H), 4,00 (с, 2H), 3,87 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,82 - 3,70 (м, 3H), 3,66 (д, J=15,1 Гц, 1H), 3,32 (д, J=14,6 Гц, 1H), 3,20 (с, 3H), 3,05 (дд, J=15,3, 10,1 Гц, 1H), 2,84 - 2,65 (м, 3H), 2,52 (дд, J=11,6, 5,3 Гц, 1H), 2,40 (дт, J=16,5, 6,2 Гц, 2H), 2,27 - 2,08 (м, 3H), 2,07 - 1,98 (м, 1H), 1,91 - 1,81 (м, 3H), 1,81 - 1,62 (м, 3H), 1,37 (дт, J=15,1, 7,8 Гц, 1H), 1,06 (д, J=6,3 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{40}H_{47}ClN_4O_6S$: 747,30; найдено: 747,0.

Пример 159



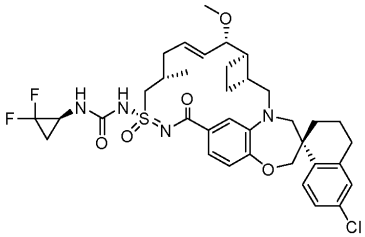
Пример 109 (11 мг, 0,018 ммоль), (1S,2R)-2-метилциклопропан-1-карбоновую кислоту (0,014 мл, 0,147 ммоль), дифенилфосфорилазид (0,032 мл, 0,147 ммоль) и триметиламин (0,028 мл, 0,202 ммоль) суспендировали в MeCN (2 мл). Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли i-PrOAc (10 мл) и насыщенный раствор $NH_4Cl$ (8 мл) и перемешивали смесь 10 мин. Разделяли слои и экстрагировали водную фазу i-PrOAc. Органические фазы объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (от 50% EtOAc/Hex до 40% MeOH/EtOAc) с получением примера 159 (6 мг). $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,73 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,41 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,19 - 7,06 (м, 4H), 6,82 (д, J=8,1 Гц, 2H), 6,17 (с, 2H), 5,56 (с, 2H), 4,08 - 3,95 (м, 3H), 3,86 - 3,77 (м, 4H), 3,69 (д, J=32,3 Гц, 4H), 3,27 (с, 3H), 3,08 (д, J=12,6 Гц, 1H), 2,77 (д, J=21,0 Гц, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,50 (тд, J=7,3, 4,1 Гц, 1H), 2,38 (с, 2H), 2,26 (с, 1H), 2,19 (с, 1H), 2,09 (д, J=13,6 Гц, 2H), 1,93 (с, 5H), 1,78 - 1,70 (м, 2H), 1,41 (д, J=13,7 Гц, 1H), 1,29 (с, 1H), 1,06 (дд, J=18,0, 10,9 Гц, 14H), 0,89 (ддд, J=15,2, 8,9, 4,2 Гц, 6H), 0,15 - 0,06 (м, 4H). ЖХМС-ИЭР+: рассчитано для $C_{37}H_{47}ClN_4O_5S$: 695,3 (M+H); найдено: 695,2 (M+H).

Пример 160



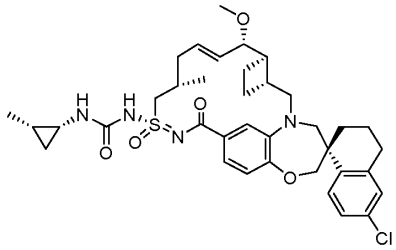
Пример 160 синтезировали в виде смеси диастереомеров таким же образом, как пример 364, используя пример 109 и рац-(1S*,2S*)-2-метоксициклопропан-1-карбоновую кислоту. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): $[M+H]^+$ рассч. для $C_{37}H_{47}ClN_4O_6S$: 711,2978; найдено: 710,68. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,72 (дд, J=8,4, 2,3 Гц, 1H), 7,22 - 7,04 (м, 3H), 7,00 - 6,84 (м, 2H), 6,10 - 5,92 (м, 1H), 5,58 (дд, J=15,2, 8,9 Гц, 1H), 4,25 (д, J=15,3 Гц, 1H), 4,12 - 3,96 (м, 2H), 3,90 - 3,71 (м, 3H), 3,66 (д, J=14,3 Гц, 1H), 3,43 (д, J=1,8 Гц, 3H), 3,29 - 3,24 (м, 1H), 3,26 (с, 3H), 3,06 (дд, J=15,2, 10,2 Гц, 1H), 2,88 - 2,69 (м, 2H), 2,62 (с, 1H), 2,55 - 2,28 (м, 3H), 2,26 - 2,04 (м, 3H), 2,01 - 1,67 (м, 7H), 1,41 (т, J=12,8 Гц, 1H), 1,12 (д, J=6,5 Гц, 3H), 1,06 - 0,97 (м, 1H), 0,86 - 0,76 (м, 1H).

Пример 161



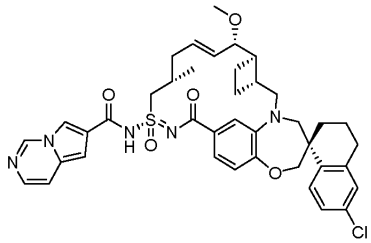
Пример 161 синтезировали таким же образом, как пример 364, используя пример 109 и (1R)-2,2-дифторциклопропанкарбоновую кислоту. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): $[M+H]^+$ рассч. для $C_{36}H_{43}ClF_2N_4O_5S$: 717,2684; найдено: 716,58. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,73 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,20 - 7,07 (м, 3H), 7,00 - 6,86 (м, 2H), 5,98 (дд, J=14,7, 7,7 Гц, 1H), 5,58 (дд, J=15,2, 9,0 Гц, 1H), 4,30 (дд, J=15,1, 6,2 Гц, 1H), 4,16 - 3,98 (м, 2H), 3,92 - 3,59 (м, 4H), 3,29 - 3,24 (м, 1H), 3,25 (с, 3H), 3,06 (дд, J=15,3, 10,3 Гц, 1H), 2,89 - 2,64 (м, 2H), 2,56 - 2,25 (м, 3H), 2,26 - 2,05 (м, 3H), 2,00 - 1,66 (м, 6H), 1,52 - 1,34 (м, 2H), 1,12 (д, J=6,4 Гц, 3H).

Пример 162



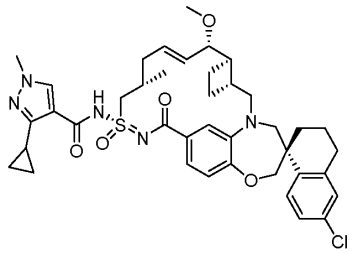
Пример 162 получали таким же образом, как пример 159, используя (1R,2S)-2-метилциклопропан-1-карбоновую кислоту (0,014 мл, 0,147 ммоль), дифенилфосфорилазид, триэтиламин и пример 109. ЖХМС-ИЭР+: рассчитано для $C_{37}H_{47}ClN_4O_5S$: 695,3 (M+H); найдено: 695,2 (M+H).

Пример 163



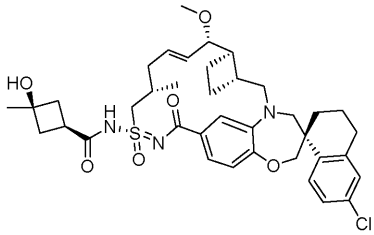
Пример 163 получали таким же образом, как пример 18, используя пирроло[1,2-c]пиримидин-6-карбоновую кислоту и пример 109. $^1$H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-$d_3$) δ 8,97 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,68 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,42 (д, J=6,6 Гц, 1H), 7,36 (д, J=6,5 Гц, 1H), 7,18 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,13 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 7,00 (д, J=1,8 Гц, 1H), 6,91 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,03 - 5,90 (м, 1H), 5,57 (дд, J=15,3, 8,6 Гц, 1H), 4,26 (д, J=15,1 Гц, 1H), 4,04 (с, 2H), 3,79 (д, J=15,2 Гц, 2H), 3,74 - 3,64 (м, 2H), 3,30 (д, J=14,3 Гц, 1H), 3,19 (с, 3H), 3,06 (дд, J=15,3, 10,4 Гц, 2H), 2,85 - 2,66 (м, 3H), 2,52 - 2,27 (м, 4H), 2,22 - 2,13 (м, 2H), 2,05 (д, J=13,9 Гц, 1H), 1,83 - 1,64 (м, 3H), 1,39 (дт, J=14,5, 7,4 Гц, 1H), 1,09 (д, J=6,1 Гц, 2H). ЖХМС-ИЭР$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{40}H_{44}ClN_5O_5S$: 742,28; найдено: 742,0.

Пример 164



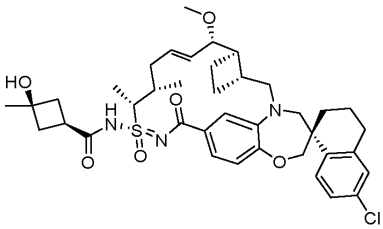
Пример 164 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 3-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту и пример 109. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,28 (с, 1H), 7,65 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,28 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,07 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,99 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,86 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,19 - 6,05 (м, 1H), 5,66 (дд, J=15,3, 8,7 Гц, 1H), 4,25 (с, 1H), 4,02 (с, 2H), 3,82 (с, 5H), 3,65 (д, J=14,3 Гц, 1H), 3,39 (д, J=14,5 Гц, 1H), 3,31 (с, 3H), 3,18 - 3,03 (м, 1H), 2,90 - 2,62 (м, 3H), 2,52 (д, J=39,0 Гц, 3H), 2,28 (д, J=10,7 Гц, 2H), 2,16 - 2,04 (м, 2H), 1,96 (м, 4H), 1,83 (с, 3H), 1,40 (т, J=12,5 Гц, 1H), 1,18 (д, J=6,2 Гц, 3H), 1,01 - 0,79 (м, 5H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{40}H_{48}ClN_5O_5S$: 746,3; найдено: 746,0.

Пример 165



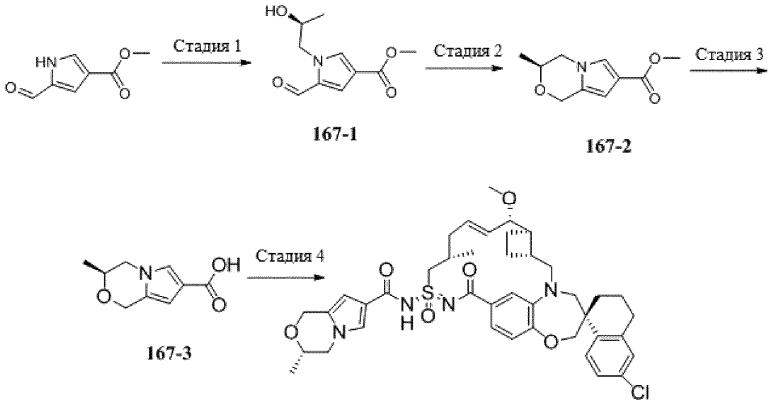
Пример 165 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя пример 109 и цис-3-гидрокси-3-метилциклобутанкарбоновую кислоту, $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,72 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,31 (дд, J=8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,09 (дт, J=7,5, 2,0 Гц, 3H), 6,86 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,14 (дт, J=14,6, 7,0 Гц, 1H), 5,63 (дд, J=15,4, 8,4 Гц, 1H), 4,14 (дд, J=14,8, 7,0 Гц, 1H), 4,08 - 3,93 (м, 3H), 3,87 - 3,74 (м, 2H), 3,67 (д, J=14,3 Гц, 1H), 3,30 (с, 3H), 3,11 - 3,02 (м, 1H), 2,92 - 2,70 (м, 3H), 2,58 - 2,23 (м, 8H), 2,15 - 2,05 (м, 2H), 2,04 - 1,72 (м, 7H), 1,38 (с, 4H), 1,14 (д, J=6,9 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): рассч. H+ для $C_{38}H_{48}ClN_3O_6S$: 710,30; найдено: 710,05.

Пример 166



Пример 166 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя пример 110 и цис-3-гидрокси-3-метилциклобутанкарбоновую кислоту. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,75 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,25 - 7,15 (м, 2H), 7,12 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,10 - 7,02 (м, 1H), 6,92 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,03 - 5,92 (м, 1H), 5,61 (дд, J=15,3, 8,7 Гц, 1H), 4,38 - 4,27 (м, 1H), 4,13 - 4,03 (м, 2H), 3,83 (д, J=15,1 Гц, 1H), 3,77 - 3,71 (м, 1H), 3,68 (д, J=14,3 Гц, 1H), 3,25 (с, 3H), 3,18 - 3,08 (м, 1H), 2,90 - 2,71 (м, 3H), 2,50 - 2,20 (м, 9H), 2,16 - 2,07 (м, 1H), 2,01 - 1,72 (м, 7H), 1,55 (д, J=7,1 Гц, 3H), 1,52 - 1,41 (м, 1H), 1,38 (с, 3H), 1,14 - 1,05 (м, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): рассч. H+ для $C_{39}H_{50}ClN_3O_6S$: 724,31; найдено: 723,99.

Пример 167



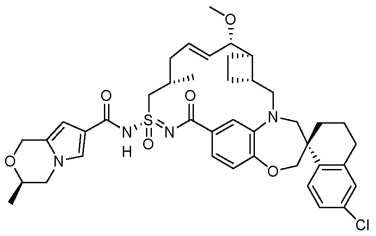
Стадия 1. Энергично перемешиваемую смесь метил-5-формил-1H-пиррол-3-карбоксилата (500 мг, 3,27 ммоль), (S)-2-метилоксирана (458 мкл, 6,53 ммоль) и карбоната цезия (2,13 г, 6,53 ммоль) в ацетонитриле (6,0 мл) и метаноле (2,0 мл) нагревали до 60°C. Через 45 мин реакционную смесь оставляли остывать до комнатной температуры и добавляли этилацетат (60 мл). Органический слой промывали смесью воды и насыщенного солевого раствора (1:1 об.:об., 40 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (0 - 70% этилацетата в гексанах) с получением соединения 167-1.

Стадия 2. Трифторуксусную кислоту (163 мкл, 2,13 ммоль) через шприц добавляли к перемешанному раствору соединения 167-1 (150 мг, 0,710 ммоль) в дихлорметане (40 мл) при 0°C. Через 2 мин через шприц добавляли триэтилсилан (343 мкл, 2,15 ммоль) и нагревали полученную смесь до комнатной температуры. Через 45 мин через шприц добавляли триэтиламин (1,0 мл) и концентрировали полученную смесь при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (0 - 40% этилацетата в гексанах) с получением соединения 167-2.

Стадия 3. Водный раствор гидроксида натрия (2,0 M, 800 мкл, 1,6 ммоль) через шприц добавляли к перемешанному раствору соединения 167-2 (53,6 мг, 0,275 ммоль) в тетрагидрофуране (1,0 мл) и метаноле (3,0 мл) при комнатной температуре и нагревали полученную смесь до 60°C. Через 3 ч полученную смесь оставляли остывать до комнатной температуры, последовательно добавляли водный раствор хлороводорода (2,0 M, 1,0 мл) и этилацетат (30 мл). Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 167-3.

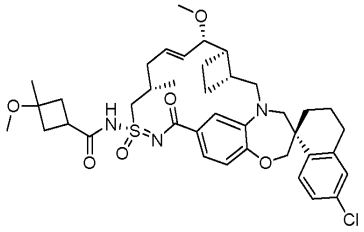
Стадия 4. Получение примера 167. Пример 167 синтезировали таким же образом, как пример 109, используя соединение 167-3 вместо 2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)уксусной кислоты. $^1$H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6) δ 7,78 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,45 -7,21 (м, 4H), 7,13 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,88 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,32 - 5,99 (м, 2H), 5,70 - 5,58 (м, 1H), 4,89 (д, J=14,4 Гц, 1H), 4,71 (д, J=14,3 Гц, 1H), 4,23 - 3,59 (м, 9H), 3,43 (д, J=14,3 Гц, 1H), 3,24 (с, 3H), 3,21 - 3,10 (м, 1H), 2,85 - 1,17 (м, 19H), 1,12 (д, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: 761,0.

Пример 168



Пример 168 синтезировали таким же образом, как пример 167, используя (R)-2-метилоксиран на стадии 1 вместо (S)-2-метилоксирана. $^1$H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6) δ 7,79 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,33 (д, J=7,3 Гц, 2H), 7,24 (д, J=7,4 Гц, 2H), 7,14 (с, 1H), 6,89 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,27 (с, 1H), 6,24 - 6,11 (м, 1H), 5,59 (дд, J=15,4, 7,9 Гц, 1H), 4,89 (д, J=14,4 Гц, 1H), 4,71 (д, J=14,4 Гц, 1H), 4,17 - 3,59 (м, 9H), 3,42 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,24 (с, 3H), 3,13 (дд, J=15,2, 10,4 Гц, 1H), 2,84 - 1,15 (м, 19H), 1,12 (д, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: 761,0.

Пример 169



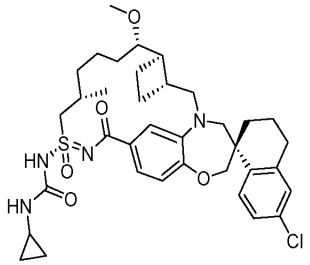
Получение 3-метокси-3-метилциклобутанкарбоновой кислоты.

3-Гидрокси-3-метилциклобутанкарбоновую кислоту (116 мг, 0,891 ммоль) растворяли в ДМФА (2,0 мл), полученный раствор охлаждали до 0°C. К полученной перемешиваемой смеси добавляли 55% дисперсию гидрида натрия в минеральном масле (61,4 мг, 1,47 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем добавляли MeI (758 мг, 5,37 ммоль). Затем реакционную смесь снимали с охлаждающей бани и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию гасили льдом, разделяли смесь между EtOAc (15,0 мл) и водой (5,0 мл). Органический слой промывали насыщенным солевым раствором (5,0 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Затем неочищенный продукт растворяли в смеси MeOH (2,0 мл) и ТГФ (2,0 мл) и обрабатывали 1н. раствором NaOH (4,45 мл, 4,45 ммоль). Полученную смесь нагревали при 50°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали. Полученный остаток разбавляли EtOAc (20,0 мл), подкисляли 1н. раствором HCl (5,0 мл) и промывали органический слой насыщенным солевым раствором (2×5,0 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением ука-

занного в заголовке соединения. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 3,21 (с, 3H), 2,83 -2,69 (м, 1H), 2,49 - 2,41 (м, 2H), 2,23 - 2,14 (м, 2H), 1,37 (с, 3H).

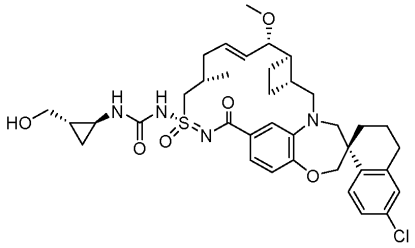
Пример 169 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя пример 109 и 3-метокси-3-метилциклобутанкарбоновую кислоту. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,75 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,31 (дд, J=8,3, 1,8 Гц, 1H), 7,18 - 7,13 (м, 1H), 7,10 (дд, J=9,2, 2,1 Гц, 2H), 6,88 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,14 (дт, J=14,4, 7,0 Гц, 1H), 5,62 (дд, J=15,4, 8,5 Гц, 1H), 4,16 (дд, J=14,8, 6,8 Гц, 1H), 4,10 - 3,92 (м, 3H), 3,84 (д, J=15,0 Гц, 1H), 3,77 (д, J=8,0 Гц, 1H), 3,68 (д, J=14,2 Гц, 1H), 3,30 (с, 3H), 3,21 (с, 3H), 3,12 - 3,01 (м, 1H), 2,96 - 2,70 (м, 3H), 2,54 - 2,24 (м, 6H), 2,22 - 2,05 (м, 4H), 2,00 - 1,72 (м, 7H), 1,39 (с, 4H), 1,14 (д, J=6,9 Гц, 3H). [M+H]+ рассч. для $C_{39}H_{50}ClN_3O_6S$: 724,35; найдено: 724,09.

Пример 170



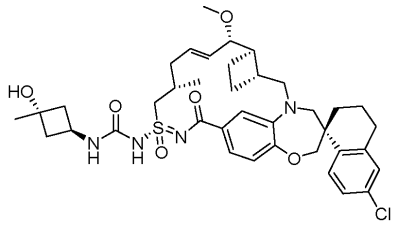
$PtO_2$ (1,33 мг) суспендировали в растворе примера 144 (20 мг) в EtOH (5,0 мл), добавляли одну каплю ТФК из кончика стеклянной пипетки. Атмосферу заменяли на водород (из баллона). Перемешивали смесь в течение 3 ч. Реакционную смесь дегазировали и продували азотом, фильтровали через фильтровальный диск из ПТФЭ Nalgene и концентрировали. Затем полученный остаток растворяли в ДМФА (1,2 мл), фильтровали и очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ на системе Gilson. Требуемые фракции объединяли и концентрировали, снова обрабатывали смесью $ACN/H_2O$ и сушили замораживанием с получением примера 170 (6,30 мг). $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,77 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,28 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,21 - 7,09 (м, 3H), 6,92 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,15 - 4,02 (м, 3H), 3,88 - 3,80 (м, 1H), 3,68 (д, J=14,2 Гц, 1H), 3,40 -3,34 (м, 5H), 3,16 - 3,07 (м, 1H), 2,88 - 2,72 (м, 2H), 2,68 - 2,57 (м, 2H), 2,46 - 2,34 (м, 1H), 2,15 - 1,86 (м, 5H), 1,81 - 1,61 (м, 4H), 1,60 - 1,29 (м, 7H), 1,12 (д, J=6,7 Гц, 3H), 0,75 (д, J=7,1 Гц, 2H), 0,60 - 0,49 (м, 2H). [M+H]+ рассч. для $C_{36}H_{47}ClN_4O_5S$: 683,30; найдено: 682,85.

Пример 171



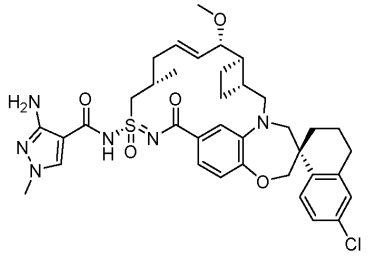
Пример 171 синтезировали в виде смеси диастереомеров таким же образом, как пример 75, используя пример 109 и [рац-(1R*,2R*)-2-аминоциклопропил]метанол. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): $[M+H]^+$ рассч. для $C_{37}H_{47}ClN_4O_6S$: 711,2978; найдено: 710,93. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,72 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,24 - 7,04 (м, 3H), 6,97 (с, 1H), 6,88 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,01 (дд, J=14,9, 7,5 Гц, 1H), 5,58 (дд, J=15,3, 8,9 Гц, 1H), 4,24 (дд, J=14,9, 6,5 Гц, 1H), 4,12 - 3,97 (м, 2H), 3,89 - 3,71 (м, 3H), 3,71 - 3,60 (м, 1H), 3,51 - 3,40 (м, 2H), 3,29 - 3,24 (м, 1H), 3,26 (с, 3H), 3,05 (дд, J=15,2, 10,2 Гц, 1H), 2,88 - 2,67 (м, 2H), 2,56 - 2,30 (м, 4H), 2,26 - 2,05 (м, 3H), 2,00 - 1,67 (м, 6H), 1,42 (т, J=12,3 Гц, 1H), 1,24 - 1,16 (м, 1H), 1,12 (д, J=6,5 Гц, 3H), 0,83 - 0,65 (м, 2H).

Пример 172



Пример 172 синтезировали таким же образом, как пример 75, используя пример 109 и HCl соль транс-3-амино-1-метилциклобутан-1-ол, и DIEA. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,67 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,23 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 7,04 - 6,95 (м, 2H), 6,87 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,12 - 6,01 (м, 1H), 5,71 - 5,58 (м, 1H), 4,40 - 4,28 (м, 1H), 4,27 - 4,15 (м, 1H), 4,05 - 3,99 (м, 2H), 3,85 - 3,76 (м, 3H), 3,65 (д, J=14,3 Гц, 1H), 3,30 (с, 3H), 3,13 - 3,03 (м, 1H), 2,89 - 2,70 (м, 2H), 2,63 - 2,36 (м, 5H), 2,33 - 1,74 (м, 13H), 1,45 -1,35 (м, 4H), 1,15 (д, J=6,6 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): рассч. H+ для $C_{38}H_{49}ClN_4O_6S$: 725,31; найдено: 724,80.

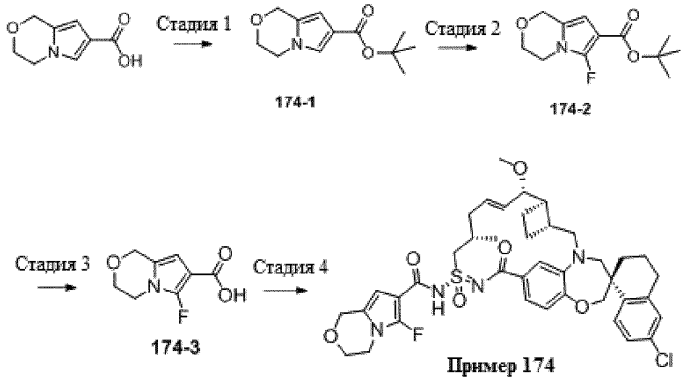
Пример 173



Пример 173 получали таким же образом, как пример 18, используя 3-амино-1-метил-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту и пример 109. $^1$H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-$d_3$) δ 8,01 (с, 1H), 7,62 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,15 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,10 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,93 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,86 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,04 - 5,88 (м, 1H), 5,59 (дд, J=15,3, 8,8 Гц, 1H), 4,23 (дд, J=19,5, 8,9 Гц, 1H), 4,00 (с, 2H), 3,80 - 3,71 (м, 2H), 3,70 (с, 3H), 3,63 (с, 2H), 3,32 (д, J=14,2 Гц, 1H), 3,20 (с, 3H), 3,06 (дд, J=15,3, 10,5 Гц, 1H), 2,88 - 2,64 (м, 3H), 2,59 - 2,33 (м, 3H), 2,18 (д, J=10,6 Гц, 2H), 2,03 (д, J=13,9 Гц, 2H), 1,91 (д, J=4,1 Гц, 1H), 1,84 - 1,65 (м, 3H), 1,38 (т, J=7,3 Гц, 1H), 1,08 (д, J=6,1 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{37}H_{45}ClN_6O_5S$: 721,29; найдено: 721,0.

Пример 174.

Стадия 1. Получение соединения 174-1. К раствору 3,4-дигидро-1H-пирроло[2,1-c][1,4]оксазин-7-карбоновой кислоты (1,1 г, 6.9 ммоль) в ДХМ (12 мл) по каплям добавляли оксалилхлорид (1,3 г, 10,41 ммоль) и затем ДМФА (0,5 мл). Температуру смеси поддерживали при 0°C. После завершения добавления продолжали перемешивание при той же температуре в течение 60 мин. Затем выпаривали растворитель при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в растворе 2-метилпропан-2-ола (1,5 г, 20,8 ммоль) в ДХМ (5 мл) и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. После завершения реакции удаляли растворитель при пониженном давлении и очищали нормально-фазовой хроматографией (силикагелевая колонка, 0-100% EtOAc/гексаны) с получением соединения 174-1

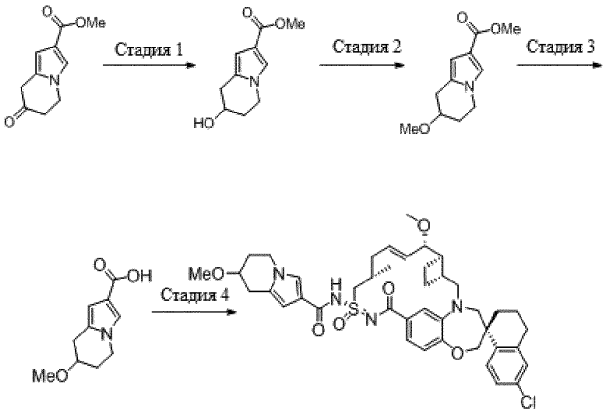



Стадия 2. Получение соединения 174-2. К соединению 174-1 (0,4 г, 1,79 ммоль) в ACN (10 мл) при 0°C добавляли Selectfluor (0,63 г, 1,79 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ и экстрагировали смесь дихлорметаном. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом магния, удаляли растворитель при пониженном давлении и очищали остаток нормально-фазовой хроматографией (силикагелевая колонка, 0-100% EtOAc/гексаны) с получением соединения 174-2.

Стадия 3. Получение соединения 174-3. К соединению 174-2 (40 мг, 0,16 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли ТФК (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь выпаривали и использовали в неочищенном виде на следующей стадии.

Стадия 4. Синтез примера 174. К перемешанному раствору соединения 174-3 (4,6 мг, 0,025 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид.HCl (5,1 мг, 0,033 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридин (4 мг, 0,033 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре и затем добавляли пример 109 (10 мг, 0,017 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем реакционную смесь разбавляли ДХМ, промывали 1н. раствором HCl и насыщенным солевым раствором. Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением примера 174. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,76 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,39 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,24 -7,14 (м, 2H), 7,08 (с, 1H), 6,95 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,19 (д, J=3,9 Гц, 1H), 6,06 - 5,89 (м, 1H), 5,61 (дд, J=15,5, 7,6 Гц, 1H), 4,74 (с, 1H), 4,17 - 3,99 (м, 3H), 3,98 - 3,68 (м, 5H), 3,29 (с, 1H),3,01 (дд, J=15,1, 10,2 Гц, 2H), 2,79 (д, J=15,2 Гц, 2H), 2,59 - 2,25 (м, 3H), 2,19 - 1,59 (м, 9H), 1,41 (т, J=12,5 Гц, 1H), 1,28 (с, 1H), 1,13 (д, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{40}H_{46}ClFN_4O_6S$: 765,27; найдено: 765,25.

Пример 175



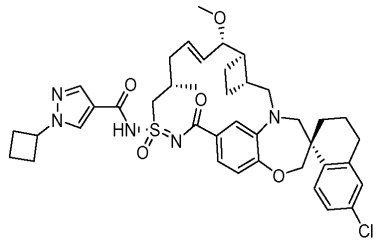

Стадия 1. Метил-7-оксо-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-2-карбоксилат (50 мг, 0,26 ммоль) растворяли в MeOH (2,6 мл) и охлаждали реакционную смесь до 0°C. Одной порцией добавляли твердый боргидрид натрия (избыток). За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток хроматографией на силикагеле с получением метил-7-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-2-карбоксилата.

Стадия 2. Метил-7-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-2-карбоксилат (20 мг, 0,1 ммоль) растворяли в ДМФА и одной порцией добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в масле, 10 мг). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин, затем пипеткой добавляли йодметан (избыток). За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции смесь разбавляли EtOAc. Органический слой промывали насыщенным раствором $NH_4Cl$ (1x), затем насыщенным солевым раствором (2x). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3. Метил-7-метокси-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-2-карбоксилат растворяли в 1:1 смеси диоксан/1н. NaOH. Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 1 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь промывали 1н. раствором HCl и разбавляли EtOAc. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 4. Пример 175 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 7-метокси-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-2-карбоновую кислоту и пример 109. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,73 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,37 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,31 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,17 (д, J=10,9 Гц, 2H), 7,08 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,93 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,36 (с, 1H), 5,98 (дт, J=14,1, 6,4 Гц, 1H), 5,59 (дд, J=15,5, 7,6 Гц, 1H), 4,21 - 3,91 (м, 6H), 3,92 - 3,71 (м, 4H), 3,41 (с, 3H), 3,29 (м, 4H), 3,05 - 2,68 (м, 5H), 2,56 - 2,26 (м, 5H), 2,13 (м, 4H), 2,01 - 1,79 (м, 3H), 1,80 - 1,61 (м, 3H), 1,39 (т, J=12,8 Гц, 1H), 1,09 (д, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{42}H_{51}ClN_4O_6S$: 775; найдено: 774,9.

Пример 176



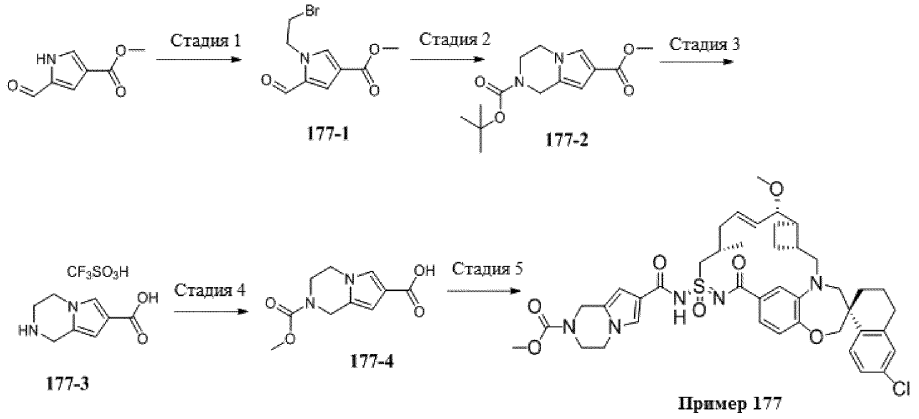
Пример 176 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя пример 109 и 1-циклобутил-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,21 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,79 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=8,1, 1,7 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,11 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,97 (д, J=1,8 Гц, 1H), 6,84 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,18 (дт, J=13,9, 6,4 Гц, 1H), 5,49 (дд, J=15,2, 9,3 Гц, 1H), 4,84 (, J=8,3 Гц, 1H), 4,48 (дд, J=14,0, 6,5 Гц, 1H), 4,09 - 3,99 (м, 2H), 3,99 - 3,87 (м, 2H), 3,82 (дд, J=9,4, 3,5 Гц, 1H), 3,66 (д, J=14,1 Гц, 1H), 3,29 - 3,22 (м, 4H), 3,02 (дд, J=15,1, 10,0 Гц, 1H), 2,88 -2,69 (м, 2H), 2,67 - 2,45 (м, 5H), 2,39 (м, 1H), 2,13 (д, J=13,8 Гц, 1H), 2,09 - 2,00 (м, 2H), 2,00 - 1,85 (м, 5H), 1,85 - 1,64 (м, 3H), 1,43 (т, J=12,4 Гц, 1H), 1,04 (д, J=6,0 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+: рассч. для $C_{40}H_{49}ClN_5O_5S$: 746,31 (M+H); найдено: 746.17 (M+H).

Пример 177.

Стадия 1. Энергично перемешиваемую смесь метил-5-формил-1H-пиррол-3-карбоксилата (1,50 г, 9,80 ммоль), этиленбромида (10,0 мл, 188 ммоль) и карбоната калия (1,62 г, 11,8 ммоль) в ацетонитриле (20,0 мл) нагревали до 80°C. Через 60 мин реакционную смесь оставляли остывать до комнатной температуры и добавляли этилацетат (60 мл). Органический слой промывали смесью воды и насыщенного со-

левого раствора (1:1 об.:об., 40 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (0-35% этилацетата в гексанах) с получением соединения 177-1.

Стадия 2. Энергично перемешиваемую смесь соединения 177-1 (600 мг, 2,31 ммоль) и азида натрия (240 мг, 3,69 ммоль) в диметилсульфоксиде (3,0 мл) нагревали до 85°C. Через 45 мин полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли диэтиловый эфир (120 мл). Органический слой промывали водой (3×100 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в тетрагидрофуране (20 мл) и перемешивали при комнатной температуре. Через шприц добавляли раствор триметилфосфина (1,0 М в тетрагидрофуране, 3,46 мл, 3,5 ммоль). Через 39 мин полученную смесь охлаждали до 0°C. Последовательно добавляли боргидрид натрия (349 мг, 9,23 ммоль) и этанол (20 мл) и оставляли полученную смесь нагреваться до комнатной температуры. Через 20 мин добавляли диэтиловый эфир (100 мл). Органический слой экстрагировали смесью воды и насыщенного солевого раствора (1:1 об.:об., 2×100 мл). К энергично перемешиваемому объединенному водному слою последовательно добавляли тетрагидрофуран (80 мл) и ди-трет-бутилдикарбонат (1,51 г, 6,92 ммоль) при комнатной температуре. Через 60 мин водный слой экстрагировали дихлорметаном (4×150 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (0 - 50% этилацетата в гексанах) с получением соединения 177-2.

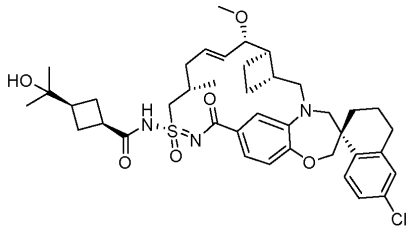



Стадия 3. Водный раствор гидроксида натрия (2,0 М, 1,47 мл, 2,9 ммоль) через шприц добавляли к перемешанному раствору соединения 177-2 (514 мг, 1,83 ммоль) в метаноле (2,5 мл) и тетрагидрофуране (3,0 мл) при комнатной температуре, и нагревали полученную смесь до 70°C. Через 2 ч полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и последовательно добавляли водный раствор хлороводорода (2,0 М, 5 мл), насыщенный солевой раствор (30 мл) и воду (10 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (2×60 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в бензоле (30 мл) и концентрировали полученную смесь при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане (6 мл) при комнатной температуре, через шприц добавляли 2,6-лутидин (854 мкл, 7,33 ммоль) и перемешивали полученную смесь. Через шприц добавляли триметилсилилтрифторметансульфонат (995 мкл, 5,50 ммоль). Через 10 мин через шприц добавляли метанол (10,0 мл). Через 10 мин полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и растворяли остаток в бензоле (10 мл). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 177-3.

Стадия 4. Метилхлорформиат (50,5 мкл, 791 мкмоль) через шприц добавляли к перемешанной смеси соединения 177-3 (50,0 мг, 158 мкмоль) и триэтиламина (353 мкл, 2,53 ммоль) в дихлорметане при комнатной температуре. Через 10 мин добавляли трифторуксусную кислоту (0,2 мл) и очищали полученную смесь колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (0 - 8% метанола в дихлорметане) с получением соединения 177-4.

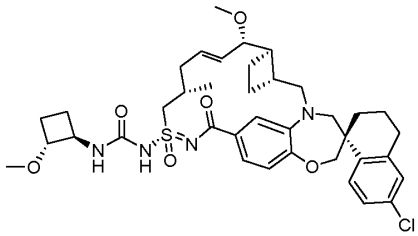
Стадия 5. Получение примера 177. Пример 177 синтезировали таким же образом, как пример 109, используя соединение 177-4 вместо 2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)уксусной кислоты. $^1$Н ЯМР (400 МГц, ацетон-$d_6$) δ 7.77 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 7,51 (с, 1Н), 7,34 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 7,29 - 7,19 (м, 2Н), 7,14 (д, J=2,3 Гц, 1Н), 6,92 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 6,43 (с, 1Н), 6,21 - 6,07 (м, 1Н), 5,64 (дд, J=15,5, 7,9 Гц, 1Н), 4,66 (с, 2Н), 4,17 (с, 2Н), 4,11 (д, J=12,0 Гц, 1Н), 4,04 (д, J=12,1 Гц, 1Н), 4,01 - 3,65 (м, 6Н), 3,72 (с, 3Н), 3,44 (д, J=14,4 Гц, 1Н), 3,25 (с, 3Н), 3,15 (дд, J=15,2, 10,2 Гц, 1Н), 2,89 - 1,21 (м, 16Н), 1,14 (д, J=6,4 Гц, 3Н). ЖХМС: 804,0.

Пример 178



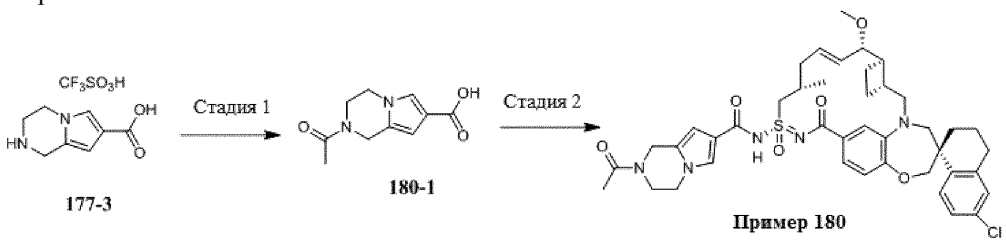
Пример 178 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя пример 109 и 3-(1-гидрокси-1-метилэтил)циклобутанкарбоновую кислоту. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,76 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,32 (дд, J=8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,22 - 7,15 (м, 1H), 7,14 - 7,07 (м, 2H), 6,88 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,14 (дт, J=14,5, 6,9 Гц, 1H), 5,61 (дд, J=15,3, 8,5 Гц, 1H), 4,17 (дд, J=14,7, 6,7 Гц, 1H), 4,11 - 4,01 (м, 2H), 3,98 (дд, J=14,9, 5,2 Гц, 1H), 3,85 (д, J=15,0 Гц, 1H), 3,77 (д, J=8,9 Гц, 1H), 3,69 (д, J=14,3 Гц, 1H), 3,29 (с, 3H), 3,11 - 3,00 (м, 2H), 2,89 - 2,75 (м, 2H), 2,51 - 2,40 (м, 3H), 2,36 - 2,23 (м, 4H), 2,18 -2,06 (м, 4H), 2,01 - 1,72 (м, 7H), 1,49 - 1,40 (м, 1H), 1,14 - 1,09 (м, 9H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): рассч. H+ для $C_{40}H_{52}ClN_3O_6S$: 738,33; найдено: 738,03.

Пример 179



Пример 179 синтезировали таким же образом, как пример 75, используя пример 109 и HCl соль транс-2-метоксициклобутанамина, и DIEA. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,77 - 7,67 (м, 1H), 7,21 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,17 - 7,07 (м, 2H), 6,99 (с, 1H), 6,90 (дд, J=8,1, 3,6 Гц, 1H), 6,11 - 5,99 (м, 1H), 5,60 (т, J=12,5 Гц, 1H), 4,31 - 4,21 (м, 1H), 4,09 - 4,01 (м, 3H), 3,88 - 3,64 (м, 6H), 3,28 (с, 3H), 3,08 (дд, J=15,2, 10,1 Гц, 1H), 2,89 - 2,71 (м, 2H), 2,56 - 2,33 (м, 3H), 2,25 - 2,02 (м, 6H), 2,02 - 1,71 (м, 7H), 1,59 - 1,36 (м, 4H), 1,13 (д, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): рассч. H+ для $C_{38}H_{49}ClN_4O_6S$: 725,31; найдено: 724,85.

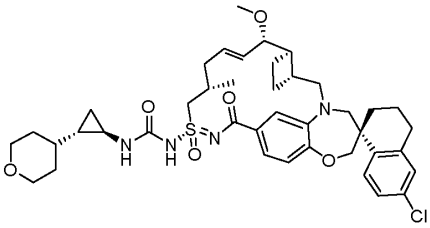
Пример 180




Стадия 1. Уксусный ангидрид (74,7 мкл, 791 мкмоль) через шприц добавляли к перемешанному раствору соединения 177-3 (50,0 мг, 158 мкмоль) и триэтиламина (353 мкл, 2,53 ммоль) в дихлорметане при комнатной температуре. Через 10 мин полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (0,1% трифторуксусной кислоты в смеси ацетонитрил/вода) с получением соединения 180-1.

Стадия 2. Пример 180 синтезировали таким же образом, как пример 109, используя соединение 180-1 вместо 2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)уксусной кислоты. $^1$H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6) δ 7,78 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,34 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,28 - 7,18 (м, 2H), 7,14 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,93 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,43 (д, J=1,8 Гц, 1H), 6,19 - 6,06 (м, 1H), 5,64 (дд, J=15,4, 7,9 Гц, 1H), 4,80 (с, 0,92H), 4,69 (с, 1,08H), 4,34 - 3,60 (м, 10H), 3,44 (д, J=14,5 Гц, 1H), 3,25 (с, 3H), 3,15 (дд, J=15,1, 10,2 Гц, 1H), 2,90 - 1,23 (м, 19H), 1,18 - 1,09 (м, 3H). ЖХМС: 788,0.

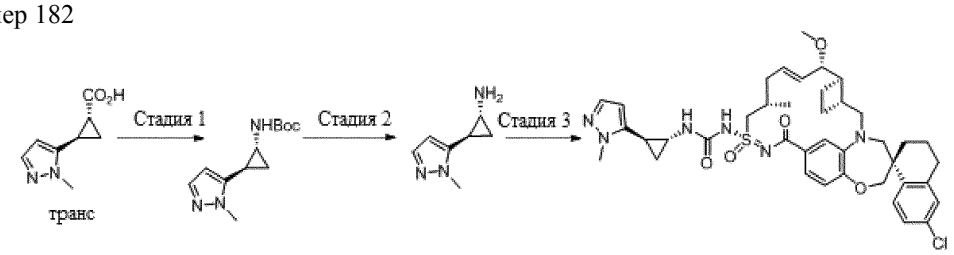
Пример 181



Пример 181 синтезировали таким же образом, как пример 75, используя пример 109 и HCl соль (1R,2S)-2-тетрагидропиран-4-илциклопропанамина, и DIEA. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,75 - 7,67

(м, 1H), 7,26 - 7,16 (м, 1H), 7,13 - 7,05 (м, 2H), 6,99 (с, 1H), 6,89 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,12 - 6,00 (м, 1H), 5,62 (дд, J=15,3, 8,9 Гц, 1H), 4,30 -4,19 (м, 1H), 4,10 - 4,00 (м, 2H), 4,00 - 3,91 (м, 2H), 3,83 (д, J=14,8 Гц, 1H), 3,78 (дд, J=8,9, 3,4 Гц, 1H), 3,67 (д, J=14,2 Гц, 1H), 3,44 - 3,37 (м, 1H), 3,29 (с, 3H), 3,12 - 3,03 (м, 1H), 2,88 - 2,73 (м, 2H), 2,57 - 2,37 (м, 4H), 2,28 - 2,07 (м, 3H), 2,01 - 1,72 (м, 8H), 1,71 -1,62 (м, 1H), 1,57 - 1,36 (м, 4H), 1,14 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,03 - 0,90 (м, 2H), 0,86 - 0,75 (м, 1H), 0,75 - 0,62 (м, 2H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): рассч. H+ для $C_{41}H_{53}ClN_4O_6S$: 765,34; найдено: 764.86.

Пример 182

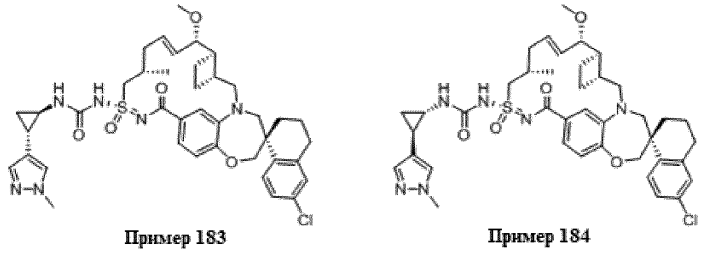



Стадия 1. Получение рац-трет-бутил-((1R,2R)-2-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)циклопропил)карбамата. Реакционную смесь транс-рац-(1R,2R)-2-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)циклопропан-1-карбоновой кислоты (70 мг, 0,42 ммоль), дифенилфосфорилазида (0,095 мл, 0,44 ммоль) и триэтиламина (0,065 мл, 0,46 ммоль) в толуоле (1,0 мл) нагревали при 100°C в течение 2 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли к смеси трет-бутанол (0,2 мл, 2 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/гексан) с получением продукта (25 мг).

Стадия 2. Получение рац-(1R,2R)-2-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)циклопропан-1-амина. Реакционную смесь рац-трет-бутил-((1R,2R)-2-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)циклопропил)карбамата (85 мг, 0,36 ммоль) в ДХМ (2,0 мл) и ТФК (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре. После окончания реакции смесь концентрировали и использовали остаток на следующей стадии без очистки.

Стадия 3. Получение примера 182. Реакционную смесь примера 109 (16 мг, 0,027 ммоль), дифенилкарбоната (36 мг, 0,168 ммоль) и 4-диметиламинопиридина (13,07 мг, 0,107 моль) в ACN (1,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 7 ч. К полученной смеси добавляли триэтиламин (0,19 мл, 1,34 ммоль) и рац-(1R,2R)-2-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)циклопропан-1-амин (36,7 мг, 0,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (60-100% CAN/$H_2O$, с 0,1% ТФК) с получением продукта (10 мг). $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,69 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,37 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,20 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,10 (с, 2H), 6,97 (с, 1H), 6,94 - 6,76 (м, 1H), 6,19 - 5,94 (м, 2H), 5,62 (д, J=13,6 Гц, 1H), 4,38 - 4,18 (м, 1H), 4,13 - 3,92 (м, 4H), 3,80 (дд, J=22,8, 12,1 Гц, 3H), 3,66 (д, J=14,3 Гц, 1H), 3,29 (д, J=3,7 Гц, 3H), 3,08 (дд, J=15,3, 9,9 Гц, 1H), 2,81 (к, J=14,8, 11,3 Гц, 3H), 2,50 (д, J=35,6 Гц, 3H), 2,34 - 2,14 (м, 2H), 2,14 - 1,87 (м, 5H), 1,80 (д, J=8,1 Гц, 3H), 1,56 - 1,18 (м, 5H), 1,23 - 1,03 (м, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{40}H_{49}ClN_6O_5S$: 761,32; найдено: 760,53.

Пример 183 и 184



**Пример 183** **Пример 184**

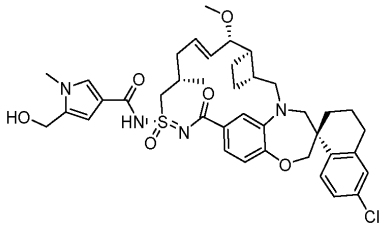
Пример 183 и 184 синтезировали таким же образом, как пример 182, используя рац-(1R,2S)-2-(1-метилпиразол-4-ил)циклопропанамин вместо рац-(1R,2R)-2-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)циклопропан-1-амина. Смесь очищенного с помощью ВЭЖХ продукта разделяли хиральной СЖХ с получением примера 183 и примера 184. Структура каждого соединения присовена произвольно.

Пример 183. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,74 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,24 - 7,09 (м, 3H), 6,99 (с, 1H), 6,91 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,02 (с, 1H), 5,59 (дд, J=15,2, 8,9 Гц, 1H), 4,27 (дд, J=15,0, 6,4 Гц, 1H), 4,17 - 4,01 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,77 (дд, J=8,9, 3,6 Гц, 2H), 3,68 (д, J=14,1 Гц, 1H), 3,27 (с, 3H), 3,08 (дд, J=15,2, 10,2 Гц, 1H), 2,89 - 2,70 (м, 3H), 2,65 (с, 1H), 2,48 (д, J=7,8 Гц, 2H), 2,39 (д, J=9,2 Гц, 1H), 2,28 -2,08 (м, 3H), 2,08 - 1,99 (м, 1H), 1,96 (с, 2H), 1,80 (ддд, J=29,3, 20,8, 9,4 Гц, 4H), 1,44 (т, J=12,3 Гц, 1H), 1,34 - 1,22 (м, 1H), 1,14 (с, 3H), 1,04 (к, J=6,3 Гц, 2H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{40}H_{49}ClN_6O_5S$: 761,32; найдено: 760,96.

Пример 184. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,71 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,21 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,10 (с, 2H), 6,98 (с, 1H), 6,89 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,05 (д, J=15,1 Гц, 1H), 5,62 (дд, J=14,8, 8,6 Гц, 1H), 4,25 (дд, J=14,5, 6,5 Гц, 1H), 4,18 -3,96 (м, 2H), 3,90 - 3,72 (м, 4H), 3,67 (д, J=14,2 Гц, 1H), 3,29 (с, 3H), 3,08 (дд, J=15,1, 10,0 Гц, 1H), 2,92 - 2,70 (м, 2H), 2,66 (дт, J=7,5, 3,9 Гц, 1H), 2,46 (дд, J=30,1, 19,3

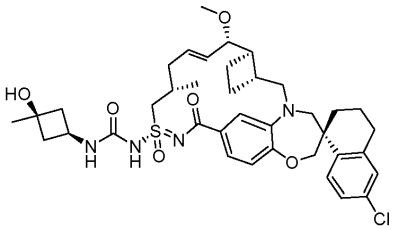
Гц, 3H), 2,32 - 2,14 (м, 2H), 2,14 - 1,93 (м, 4H), 1,93 - 1,66 (м, 4H), 1,50 - 1,23 (м, 4H), 1,23 - 1,09 (м, 3H), 1,04 (к, J=6,3 Гц, 2H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{40}H_{49}ClN_6O_5S$: 761,32; найдено: 761,90.

Пример 185



3-(Этилиминометиленамино)-N,N-диметилпропан-1-амина гидрохлорид (9,6 мг, 0,050 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридин (6,1 мг, 0,050 ммоль) добавляли к раствору 5-формил-1-метилпиррол-3-карбоновой кислоты (5,1 мг, 0,033 ммоль) в дихлорметане (1 мл). Через 5 мин добавляли пример 109 (10 мг, 0,016 ммоль). Через 17 ч реакционную смесь разбавляли этилацетатом (8 мл) и промывали водой (5 мл) и насыщенным раствором хлорида аммония (5 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (2 мл) и добавляли боргидрид натрия (1,0 мг, 0,024 ммоль). Через 3 ч реакционную смесь разбавляли этилацетатом (8 мл) и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (5 мл) и насыщенным раствором хлорида аммония (5 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток подвергали флэш-хроматографии (0-100% этилацетат/гексаны, затем промывание 20% смесью метанол/этилацетат). Чистые фракции, содержащие продукт, объединяли и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток выпаривали совместно с ацетонитрилом. Остаток растворяли в ацетонитриле (2 мл) и воде (2 мл). Раствор лиофилизировали с получением примера 185. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,78 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,44 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,30 (дд, J=8,1, 1,8 Гц, 1H), 7,18 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,11 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,07 - 6,98 (м, 1H), 6,86 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,58 (т, J=1,7 Гц, 1H), 6,16 (дт, J=13,9, 6,5 Гц, 1H), 5,53 (дд, J=15,3, 9,0 Гц, 1H), 4,56 (д, J=10,2 Гц, 2H), 4,48 - 4,30 (м, 1H), 4,12 - 3,99 (м, 2H), 3,96 (д, J=13,5 Гц, 1H), 3,88 (д, J=14,9 Гц, 1H), 3,81 (дд, J=9,0, 3,1 Гц, 1H), 3,72 (д, J=2,1 Гц, 3H), 3,67 (д, J=14,2 Гц, 1H), 3,27 (с, 4H), 3,04 (дд, J=15,1, 9,5 Гц, 1H), 2,89 - 2,69 (м, 2H), 2,57 (м, 1H), 2,51 - 2,35 (м, 2H), 2,12 (д, J=12,1 Гц, 3H), 2,04 - 1,86 (м, 2H), 1,77 (ддт, J=24,2, 17,1, 9,1 Гц, 3H), 1,51 - 1,35 (м, 1H), 1,07 (д, J=5,9 Гц, 3H), 0,91 (д, J=6,3 Гц, 1H). ЖХМС-ИЭР+: рассч. для $C_{39}H_{48}ClN_4O_6S$: 735,29 (M+H); найдено: 735,07 (M+H).

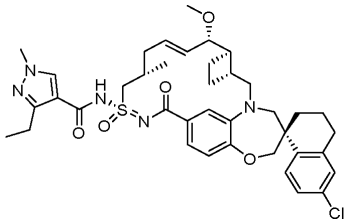
Пример 186



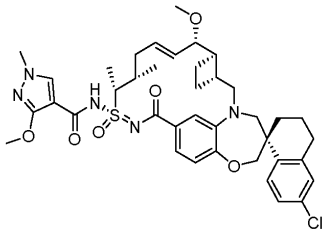
Пример 186 синтезировали таким же образом, как пример, используя пример 109 и цис-3-амино-1-метилциклобутан-1-ол и DIEA. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,69 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,19 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,10 - 7,02 (м, 2H), 6,98 (с, 1H), 6,86 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,08 - 5,97 (м, 1H), 5,58 (дд, J=15,4, 8,7 Гц, 1H), 4,26 - 4,16 (м, 1H), 4,06 -3,97 (м, 2H), 3,85 - 3,71 (м, 4H), 3,64 (д, J=14,1 Гц, 1H), 3,26 (с, 3H), 3,09 - 3,01 (м, 1H), 2,86 - 2,71 (м, 2H), 2,52 - 2,36 (м, 5H), 2,23 - 1,90 (м, 9H), 1,81 - 1,70 (м, 3H), 1,45 - 1,37 (м, 1H), 1,33 (с, 3H), 1,11 (д, J=6,6 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): рассч. H+ для $C_{38}H_{49}ClN_4O_6S$: 725,31, Найдено: 724,78.

Пример 187.

Пример 187 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 3-этил-1-метил-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту и пример 109. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,39 (с, 1H), 7,62 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,29 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,98 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,91 (с, 1H), 6,84 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,12 (д, J=15,4 Гц, 1H), 5,67 (дд, J=15,4, 8,5 Гц, 1H), 4,22 (с, 1H), 4,00 (с, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,80 (д, J=10,8 Гц, 2H), 3,64 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,41 (д, J=14,5 Гц, 1H), 3,35 (м, 2H), 3,32 (с, 3H), 3,11 (дт, J=15,0, 8,3 Гц, 1H), 2,80 (тдд, J=22,6, 15,1, 8,6 Гц, 5H), 2,47 (с, 2H), 2,29 (с, 2H), 2,25 - 2,05 (м, 2H), 1,90 (д, J=47,6 Гц, 4H), 1,38 (т, J=12,9 Гц, 1H), 1,26 - 1,10 (м, 6H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{39}H_{48}ClN_5O_5S$: 734,3; найдено: 734,0



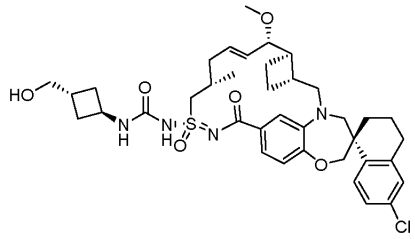
Пример 188



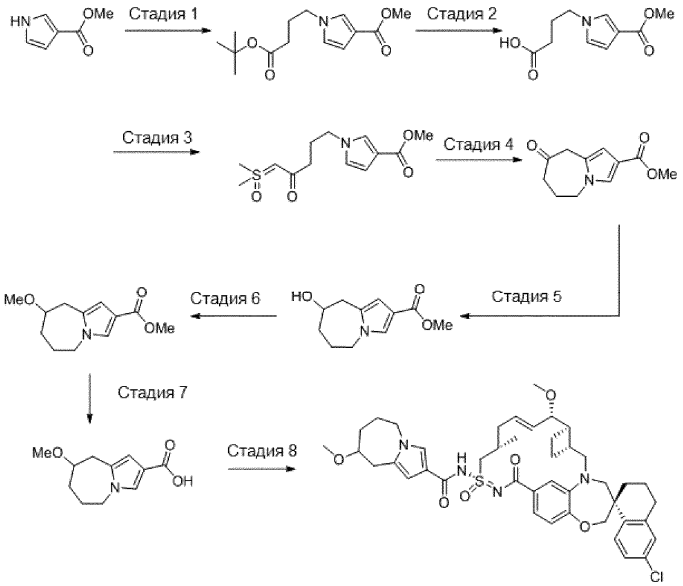
Пример 188 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 3-метокси-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту и пример 110. $^1$Н ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,93 (с, 1Н), 7,75 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 7,18 (дд, J=8,5, 2,5 Гц, 1Н), 7,12 (д, J=2,3 Гц, 1Н), 6,99 (д, J=16,9 Гц, 1Н), 6,93 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 6,00 (м, 1Н), 5,58 (дд, J=15,3, 8,9 Гц, 1Н), 4,38 (д, J=7,5 Гц, 1Н), 4,09 (с, 2Н), 3,96 (с, 3Н), 3,84 (д, J=15,0 Гц, 1Н), 3,78 (с, 3Н), 3,72 (дд, J=8,9, 3,1 Гц, 1Н), 3,66 (д, J=14,3 Гц, 1Н), 3,35 (м, 2Н), 3,24 (с, 3Н), 3,17 - 3,05 (м, 1Н), 2,89 - 2,72 (м, 2Н), 2,52 - 2,06 (м, 6Н), 2,05 - 1,70 (м, 6Н), 1,60 (д, J=7,0 Гц, 3Н), 1,52 - 1,41 (м, 1Н), 1,19 (д, J=6,8 Гц, 3Н). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{39}H_{48}ClN_5O_6S$: 750,3; найдено: 749,9.

Пример 189.

Пример 189 синтезировали таким же образом, как пример 75, используя транс-(3-аминоциклобутил)метанол и пример 109. $^1$Н ЯМР (400 МГц, ацетон-d6) δ 7,69 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 7,24 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,08 (д, J=10,1 Гц, 4Н), 6,87 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 6,08 (д, J=14,8 Гц, 1Н), 5,72 - 5,54 (м, 1Н), 4,32 (к, J=7,8 Гц, 1Н), 4,18 - 3,95 (м, 3Н), 3,90 - 3,65 (м, 4Н), 3,60 (д, J=6,7 Гц, 2Н), 3,41 (д, J=14,5 Гц, 1Н), 3,24 (с, 3Н), 3,13 (дд, J=15,2, 10,0 Гц, 1Н), 2,78 (дт, J=25,3, 16,7 Гц, 2Н), 2,51 (д, J=33,4 Гц, 3Н), 2,40 - 1,65 (м, 9Н), 1,45 - 1,35 (м, 1Н), 1,13 (д, J=6,2 Гц, 3Н). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{38}H_{50}ClN_4O_6S$: 725,31; найдено: 724,79



Пример 190




Стадия 1. Метил-1Н-пиррол-3-карбоксилат (1,0 г, 7,99 ммоль) растворяли в ДМФА (15 мл) и охлаждали реакционную смесь до 0°С на ледяной бане. По частям добавляли гидрид натрия (480 мг, 60%

дисперсия в масле, 12 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при указанной температуре в течение 15 мин и затем нагревали до 55°C в течение одного ч. Через шприц добавляли трет-бутил-4-бромбутаноат (2,23 г, 10 ммоль, 1,25 экв.). Реакционную смесь нагревали до 60°C и следили за ходом реакции с помощью ТСХ (1:2 EtOAc:гексаны). После завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и промывали водой (40 мл), затем насыщенным солевым раствором (40 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (100% гексаны → 1:1 EtOAc:гексаны) с получением метил-1-(4-(трет-бутокси)-4-оксобутил)-1H-пиррол-3-карбоксилата.

Стадия 2. Метил-1-(4-(трет-бутокси)-4-оксобутил)-1H-пиррол-3-карбоксилат (1 г, 3,7 ммоль) растворяли в 1:3 растворе трифторуксусной кислоты (5 мл) и дихлорметана (15 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток перегоняли азеотропной перегонкой с толуолом (40 мл) с получением 4-(3-(метоксикарбонил)-1H-пиррол-1-ил)бутановой кислоты (785 мг, 99%).

Стадия 3. К суспензии 4-(3-(метоксикарбонил)-1H-пиррол-1-ил)бутановой кислоты (900 мг, 4,26 ммоль) и HATU (1620 мг, 4,26 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (12 мл) добавляли триметиламин (1293 мг, 12,78 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре. В отдельной колбе нагревали суспензию хлорида триметилсульфоксония (1,64 г, 12,78 ммоль, 3 экв.) и трет-бутоксида калия (1,43 г, 12,78 ммоль, 3 экв.) до 60°C с помощью металлического блока в течение 1,5 ч. Затем нагревательный блок убирали и охлаждали реакционную смесь до 0°C в течение 15 мин на ледяной бане. Затем через шприц по каплям добавляли аддукт HATU в течение 10 мин, и за это время смесь стала темно-красной. Реакционную смесь перемешивали еще 1 ч при 0°C, затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (5% MeOH/ДХМ) с получением метил-1-(5-(диметил(оксо)-$\lambda^6$-сульфанилиден)-4-оксопентил)-1H-пиррол-3-карбоксилата.

Стадия 4. Метил-1-(5-(диметил(оксо)-$\lambda^6$-сульфанилиден)-4-оксопентил)-1H-пиррол-3-карбоксилат (315 мг, 1,104 ммоль) и димер хлор(1,5-циклооктадиен)иридия (I) (74 мг, 0,11 ммоль, 0,1 экв.) растворяли в 1,2-дихлорэтане (25 мл). Через реакционную смесь пропускали поток аргона при атмосферном давлении в течение 10 мин, затем нагревали до 80°C примерно 10 мин, и за это время реакционная смесь стала зеленой. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали неочищенный продукт хроматографией на силикагеле с получением метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пирроло[1,2-a]азепин-2-карбоксилата.

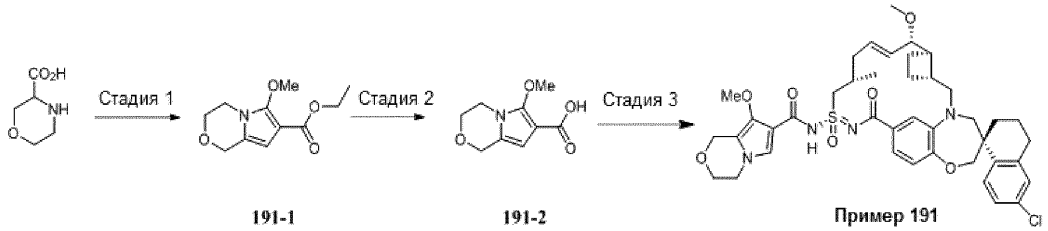
Стадия 5. Метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пирроло[1,2-a]азепин-2-карбоксилат (50 мг, 0,24 ммоль) растворяли в MeOH (2,4 мл) и охлаждали реакционную смесь до 0°C. Одной порцией добавляли твердый боргидрид натрия (избыток). Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток хроматографией на силикагеле с получением метил-8-гидрокси-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пирроло[1,2-a]азепин-2-карбоксилата.

Стадия 6. 8-Гидрокси-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пирроло[1,2-a]азепин-2-карбоксилат (23 мг, 0,11 ммоль) растворяли в ДМФА и одной порцией добавляли гидрид натрия (60% суспензия в масле, 10 мг). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин, затем пипеткой добавляли йодметан (избыток). Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции смесь разбавляли EtOAc. Органический слой промывали насыщенным раствором $NH_4Cl$ (1x), затем насыщенным солевым раствором (2x). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 7. Метил-8-метокси-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пирроло[1,2-a]азепин-2-карбоксилат растворяли в 1:1 смеси диоксан/1н. NaOH. Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 1 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь промывали 1н. HCl и разбавляли EtOAc. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 8. Пример 190 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 8-метокси-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пирроло[1,2-a]азепин-2-карбоновую кислоту и пример 109. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{43}H_{53}ClN_4O_6S$: 789,3, найдено: 789,2.

Пример 191



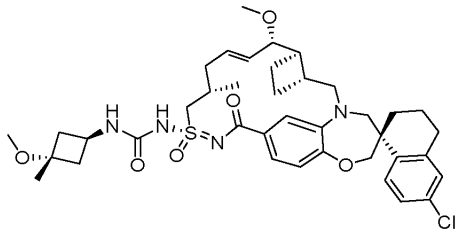

Стадия 1. Этилпропиолат (421 мкл, 4,16 ммоль) через шприц, в течение 2 мин добавляли к переме-

шанной смеси морфолин-3-карбоновой кислоты (545 мг, 4,16 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (2,17 мл, 12,5 ммоль) в тетрагидрофурана (24 мл) и этаноле (16 мл) при комнатной температуре. Через 2 ч полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток сушили азеотропно посредством выпаривания при пониженном давлении из толуола (2×20 мл). Остаток растворяли в дихлорметане (77 мл). Последовательно добавляли 4-(диметиламино)пиридин (254 мг, 2,08 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (1,59 мл, 9,14 ммоль) и трифенилфосфин (1,28 г, 4,86 ммоль) и перемешивали полученную смесь, и охлаждали до 0°C. Добавляли йод (1,21 г, 4,78 ммоль). Через 5 мин полученную смесь нагревали до комнатной температуры. Через 33 мин полученную смесь нагревали до 50°C. Через 1 ч полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли этилацетат (250 мл). Органический слой последовательно промывали водным раствором хлороводорода (200 мл) и насыщенным солевым раствором (150 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ацетоне (30 мл), добавляли карбонат цезия (5,42 г, 16,6 ммоль) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре. Через шприц добавляли метилсульфат (1,97 мл, 20,8 ммоль), через 1 ч полученную смесь отфильтровывали, осадок на фильтре экстрагировали дихлорметаном (75 мл). К объединенным фильтратам добавляли силикагель (12 г) и концентрировали полученную суспензию при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (0 - 35% этилацетата в гексанах) с получением соединения 191-1.

Стадия 2. Водный раствор гидроксида натрия (2,0 М, 5,22 мл, 10 ммоль) через шприц добавляли к перемешанному раствору соединения 191-1 (338,3 мг, 1,50 ммоль) в метаноле (1,5 мл) и тетрагидрофуране (1,5 мл) при комнатной температуре и нагревали полученную смесь до 70°C. Через 1 ч полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и последовательно добавляли водный раствор хлороводорода (2,0 М, 6 мл) и насыщенный солевой раствор (20 мл). Водный слой последовательно экстрагировали дихлорметаном (2×30 мл) и этилацетатом (30 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (0,1% трифторуксусной кислоты в смеси ацетонитрил/вода) с получением соединения 191-2.

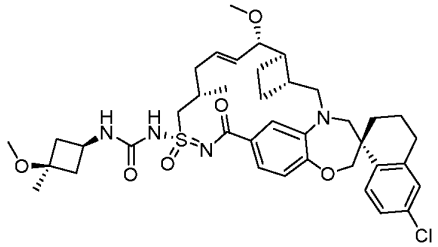
Стадия 3. Пример 191 синтезировали таким же образом, как пример 109, используя соединение 191-2 вместо 2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)уксусной кислоты. $^1$H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6) δ 7,79 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,45 (дд, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,36 - 7,29 (м, 2H), 7,25 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,14 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,92 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,19 (дт, J=14,4, 6,8 Гц, 1H), 5,66 (дд, J=15,6, 7,6 Гц, 1H), 4,97 (д, J=14,1 Гц, 1H), 4,92 (д, J=14,1 Гц, 1H), 4,21 - 3,57 (м, 10H), 3,97 (с, 3H), 3,47 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,26 (с, 3H), 3,15 (дд, J=15,1, 11,0 Гц, 1H), 3,02 - 1,39 (м, 16H), 1,13 (д, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: 777,0.

Пример 192



Пример 192 получали по такой же последовательности, как пример 225, за исключением того, что на стадии 1 использовали HCl соль транс-3-амино-1-метилциклобутанола. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,66 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,23 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 7,03 - 6,95 (м, 2H), 6,87 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,12 - 6,01 (м, 1H), 5,70 - 5,59 (м, 1H), 4,27 - 4,14 (м, 2H), 4,05 - 3,99 (м, 2H), 3,84 - 3,75 (м, 3H), 3,66 (д, J=14,3 Гц, 1H), 3,30 (с, 3H), 3,22 (с, 3H), 3,13 - 3,03 (м, 1H), 2,87 - 2,75 (м, 2H), 2,57 - 2,43 (м, 5H), 2,26 - 1,77 (м, 12H), 1,44 - 1,38 (м, 1H), 1,35 (с, 3H), 1,15 (д, J=6,6 Гц, 3H). [M+H]+ рассч. для $C_{39}H_{51}ClN_4O_6S$: 739,36; найдено: 738,74.

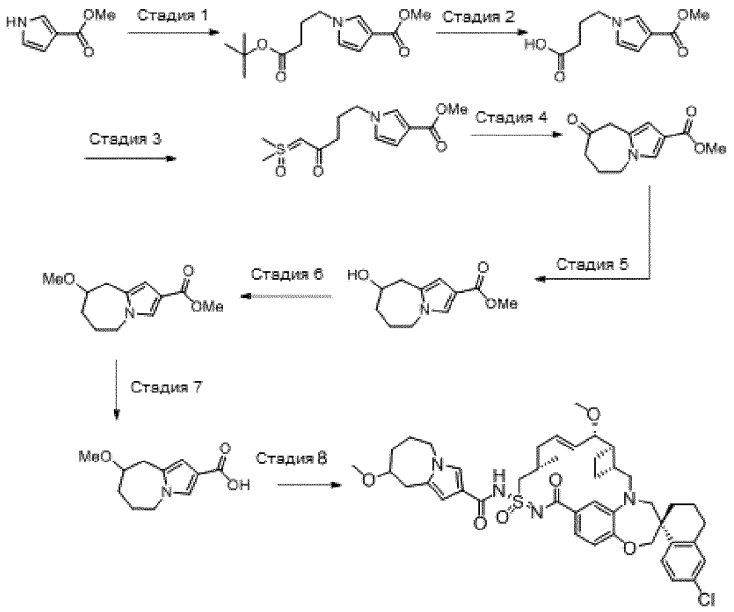
Пример 193



Пример 193 получали по такой же последовательности, как пример 225, за исключением того, что на стадии 2 использовали йодметан вместо йодэтана. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,72 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,21 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,12 (д, J=7,6 Гц, 2H), 6,99 (с, 1H), 6,90 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,04 (дд, J=15,2, 7,5 Гц, 1H), 5,61 (дд, J=15,3, 8,9 Гц, 1H), 4,25 (дд, J=15,0, 6,5 Гц, 1H), 4,05 (д, J=2,4 Гц, 2H), 3,96 - 3,73 (м,

4H), 3,67 (д, J=14,3 Гц, 1H), 3,28 (с, 3H), 3,20 (с, 3H), 3,08 (дд, J=15,2, 10,1 Гц, 1H), 2,89 - 2,71 (м, 2H), 2,55 - 2,32 (м, 5H), 2,26 - 1,91 (м, 9H), 1,80 (дт, J=17,1, 9,2 Гц, 3H), 1,43 (т, J=12,0 Гц, 1H), 1,35 (с, 3H), 1,13 (д, J=6,5 Гц, 3H). [M+H]+ рассч. для $C_{39}H_{51}ClN_4O_6S$: 739,36; найдено: 738,79.

Пример 194

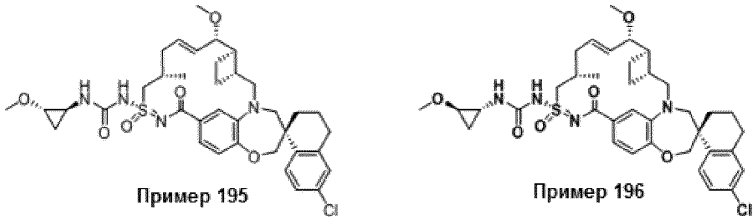



Стадия 1. 3-Гидрокси-1-метил-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту (100 мг, 0,704 ммоль) растворяли в ДМФА (3 мл) и одной порцией добавляли гидрид натрия (60% дисперсия, 84 мг, 2,1 ммоль, 3 экв.). Пипеткой добавляли йодэтан (2,1 ммоль, 328 мг, 3 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80°C, пока ТСХ не показала полное расходование исходного материала. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором $NH_4Cl$ (3 мл), затем разбавляли EtOAc (10 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (10 мл) и насыщенным солевым раствором (10 мл). Органический слой сушили над $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением этил-3-этокси-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксилата.

Стадия 2. Этил-3-этокси-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксилат (20 мг, 0,1 ммоль) растворяли в 1:1 смеси 1,2-диоксана (1 мл) и 1н. раствора NaOH (1 мл). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 4 ч (за реакцией следили с помощью ТСХ и ЖХМС). Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили 1 М раствором HCl (1,5 мл), затем разбавляли EtOAc (5 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (5 мл) и насыщенным солевым раствором (5 мл). Органический слой сушили над $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-этокси-1-метил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, которую использовали без дополнительной очистки.

Стадия 3. Пример 194 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 3-этокси-1-метил-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту и пример 109. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{39}H_{48}ClN_5O_6S$: 750,3; найдено: 750,1.

Пример 195 и 196



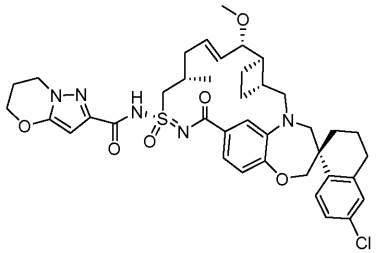

Пример 195 и 196 очищали из примера 160 разделением с помощью хиральной СЖХ, и стереохимию присваивали ориентировочно.

Пример 195. 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,73 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,19 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,12 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,02 - 6,95 (м, 1H), 6,88 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,10 - 6,01 (м, 1H), 5,59 (дд, J=15,2, 8,8 Гц, 1H), 4,26 (с, 1H), 4,04 (д, J=4,7 Гц, 2H), 3,89 - 3,74 (м, 3H), 3,67 (д, J=14,3 Гц, 1H), 3,45 (с, 3H), 3,37 (с, 2H), 3,27 (д, J=4,3 Гц, 3H), 3,07 (дд, J=15,2, 10,2 Гц, 1H), 2,87 - 2,72 (м, 2H), 2,64 (с, 1H), 2,48 (ддд, J=34,7, 22,9, 8,1 Гц, 3H), 2,17 (ддд, J=33,0, 21,9, 10,5 Гц, 3H), 1,97 (д, J=14,6 Гц, 3H), 1,85 - 1,72 (м, 3H), 1,43 (т, J=12,3 Гц, 1H), 1,13 (д, J=6,4 Гц, 3H), 1,02 (ддд, J=8,9, 6,8, 3,8 Гц, 1H), 0,87 - 0,79 (м, 1H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{37}H_{47}ClN_4O_6S$: 711,29; найдено: 710,76.

Пример 196. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,76 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,23 -7,07 (м, 3H), 6,97 (с, 1H), 6,89 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,11 - 6,02 (м, 1H), 5,56 (дд, J=15,2, 9,0 Гц, 1H), 4,31 (дд, J=14,6, 6,4 Гц, 1H), 4,14 -

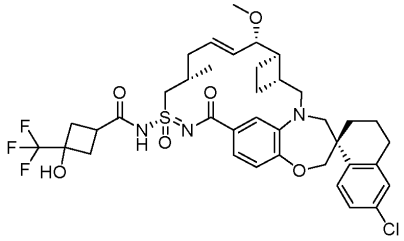
4,00 (м, 2H), 3,91 - 3,74 (м, 3H), 3,67 (д, J=14,1 Гц, 1H), 3,44 (с, 3H), 3,27 (с, 3H), 3,21 (с, 1H), 3,06 (дд, J=15,3, 10,3 Гц, 1H), 2,91 -2,69 (м, 3H), 2,63 (с, 1H), 2,51 (д, J=20,7 Гц, 2H), 2,37 (т, J=8,9 Гц, 1H), 2,14 (т, J=15,4 Гц, 3H), 2,02 - 1,87 (м, 3H), 1,78 (тт, J=16,9, 9,3 Гц, 3H), 1,43 (т, J=12,5 Гц, 1H), 1,12 (д, J=6,3 Гц, 3H), 1,02 (ддд, J=8,8, 6,7, 3,8 Гц, 1H), 0,85 - 0,78 (м, 1H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{37}H_{47}ClN_4O_6S$: 711,29; найдено: 710,92.

Пример 197



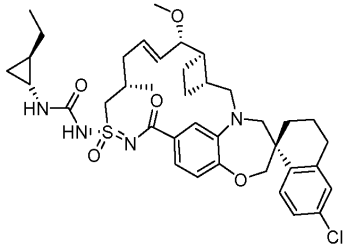
Пример 197 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя пример 109 вместо примера 5 и 6,7-дигидро-5H-пиразоло[5,1-b][1,3]оксазин-2-карбоновую кислоту вместо 3-метоксипропионовой кислоты. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,77 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,26 (дд, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,12 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,08 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,95 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,09 (т, J=7,3 Гц, 1H), 6,04 (с, 1H), 5,62 (дд, J=15,3, 8,6 Гц, 1H), 4,40 - 4,36 (м, 1H), 4,29 (дт, J=13,4, 6,6 Гц, 2H), 4,15 - 3,95 (м, 3H), 3,90 - 3,69 (м, 3H), 3,37 (с, 3H), 3,28 (с, 2H), 3,09 (дд, J=15,2, 9,7 Гц, 2H), 2,90 - 2,71 (м, 3H), 2,47 (с, 3H), 2,33 (п, J=5,9 Гц, 2H), 2,28 - 2,08 (м, 3H), 1,95 (д, J=3,7 Гц, 3H), 1,79 (к, J=11,1, 9,0 Гц, 3H), 1,46 (т, J=13,1 Гц, 1H), 1,12 (д, J=6,7 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{39}H_{46}ClN_5O_6S$: 748,29; найдено: 746,89.

Пример 198



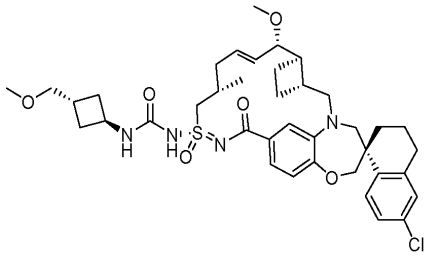
Пример 198 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоновую кислоту и пример 109. $^1$H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d3) δ 7,73 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=8,4, 2,3 Гц, 1H), 7,15 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,09 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,89 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,04 (дт, J=14,5, 6,9 Гц, 1H), 5,60 (дд, J=15,4, 8,3 Гц, 1H), 4,14 - 3,96 (м, 3H), 3,88 - 3,64 (м, 4H), 3,33 (д, J=14,3 Гц, 1H), 3,23 (с, 3H), 3,04 (дк, J=17,7, 9,3, 8,7 Гц, 2H), 2,87 - 2,66 (м, 4H), 2,46 (дк, J=24,9, 8,8, 7,2 Гц, 4H), 2,06 (с, 4H), 1,91 (т, J=4,9 Гц, 3H), 1,84 - 1,63 (м, 4H), 1,42 (дт, J=14,9, 7,7 Гц, 1H), 1,09 (д, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{38}H_{45}ClF_3N_3O_6S$: 764,26; найдено: 764,09.

Пример 199



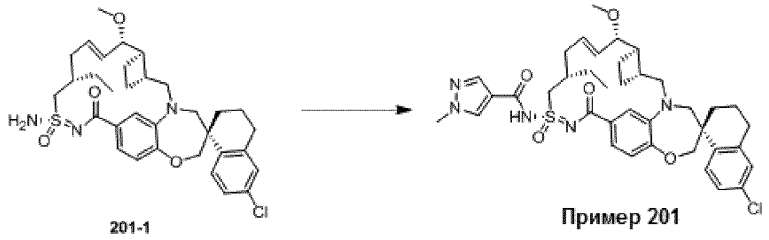
Пример 199 синтезировали таким же образом, как пример 75, используя пример 109 и транс-2-этилциклопропан-1-амина гидрохлорид. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,77 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,18 (дд, J=8,4, 2,5 Гц, 2H), 7,11 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,84 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,20 - 6,04 (м, 1H), 5,52 (дд, J=15,2, 9,1 Гц, 1H), 4,30 (д, J=14,3 Гц, 1H), 4,12 - 3,98 (м, 2H), 3,87 (д, J=15,0 Гц, 1H), 3,80 (дд, J=9,1, 3,4 Гц, 1H), 3,66 (д, J=14,1 Гц, 1H), 3,27 (с, 4H), 3,03 (дд, J=15,2, 9,9 Гц, 1H), 2,88 - 2,70 (м, 2H), 2,55 (м, 1H), 2,42 (м, 1H), 2,32 (с, 1H), 2,22 (дт, J=7,0, 3,4 Гц, 1H), 2,12 (д, J=12,4 Гц, 3H), 2,03 - 1,85 (м, 2H), 1,77 (ддт, J=25,7, 17,3, 9,2 Гц, 3H), 1,40 (дд, J=14,0, 70 Гц, 2H), 1,23 (дт, J=14,5, 7,2 Гц, 1H), 1,12 - 1,06 (м, 3H), 1,04 (д, J=2,7 Гц, 1H), 1,02 (д, J=2,7 Гц, 2H), 1,00 (д, J=2,8 Гц, 1H), 0,89 - 0,77 (м, 1H), 0,69 - 0,55 (м, 2H), 0,50 (м, 2H). ЖХМС-ИЭР+: рассч. для $C_{38}H_{50}ClN_4O_5S$: 709,31 (M+H); найдено: 709,38 (M+H).

Пример 200



Пример 189 (6,0 мг) обрабатывали гидридом натрия (75,0 мг, 60% дисперсия в минеральном масле) и йодметаном (12 мг, 0,008 ммоль, 10 экв.) в ТГФ при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили водой (30 мл) и целиком экстрагировали EtOAc (30 мл). Полученный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (30 мл) и сушили над $Na_2SO_4$. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученную неочищенную смесь очищали препаративной ТСХ на силикагеле (5% MeOH/ДХМ, дважды давали растворителю подняться) с получением примера 200. $^1$H ЯМР (400 МГц, ацетон-$d_6$) δ 7,74 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,39 - 7,08 (м, 4H), 6,92 - 6,84 (м, 1H), 6,13 - 6,03 (м, 1H), 5,55 - 5,64 (м, 1H), 4,36 - 4,24 (м, 1H), 4,12 - 4,00 (м, 2H), 3,88 - 3,77 (м, 1H), 3,71 (д, J=14,6 Гц, 2H), 3,40 (д, J=7,0 Гц, 2H), 3,31 (с, 3H), 3,23 (с, 3H), 3,00 - 2,10 (м, 19H), 2,00 -1,64 (м, 4H), 1,50 - 1,40 (м, 1H), 1,11 (д, J=6,3 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{39}H_{52}ClN_4O_6S$: 739,32; найдено: 738,65.

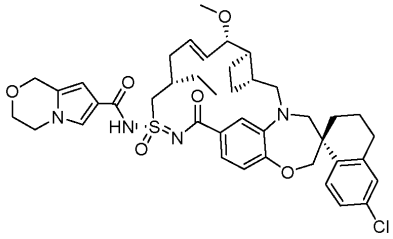
Пример 201




Промежуточное соединение 201-1 получали таким же образом, как пример 109 в способе 1, используя (2S)-N'-(трет-бутилдиметилсилил)-2-этилпент-4-ен-1-сульфонимидамид (полученный из (S)-2-этилпент-4-ен-1-сульфонамида) вместо (4S)-5-[S-амино-N-[трет-бутил(диметил)силил]сульфонимидоил]-4-метилпент-1-ена. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,76 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,43 (дд, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,32 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,20 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,10 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,93 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,33 (дт, J=14,8, 7,1 Гц, 1H), 5,89 (с, 2H), 5,53 (дд, J=15,3, 8,4 Гц, 1H), 4,11 - 4,01 (м, 2H), 3,87 (д, J=14,7 Гц, 1H), 3,84 - 3,75 (м, 1H), 3,71 (дд, J=8,5, 3,9 Гц, 1H), 3,61 (дд, J=14,5, 3,6 Гц, 1H), 3,42 (д, J=9,5 Гц, 1H), 3,39 (д, J=9,5 Гц, 1H), 3,27 (с, 3H), 3,01 (дд, J=15,0, 11,1 Гц, 1H), 2,88 - 2,71 (м, 2H), 2,58 (д, J=9,6 Гц, 1H), 2,46 (дк, J=20,6, 10,6, 9,1 Гц, 1H), 2,32 (дт, J=14,3, 6,9 Гц, 1H), 2,07 (с, 2H), 1,99 - 1,85 (м, 1H), 1,74 (дк, J=33,7, 9,2, 8,8 Гц, 2H), 1,50 (т, J=7,2 Гц, 2H), 1,42 (к, J=13,3, 12,9 Гц, 1H), 0,96 (т, J=7,4 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{33}H_{42}ClN_3O_4S$: 612,3; найдено: 612,5.

Пример 201 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя промежуточное соединение 201-1 и 1-метил-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,07 (с, 1H), 7,94 (д, J=0,6 Гц, 1H), 7,79 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,24 (дд, J=8,0, 1,7 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,11 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,93 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,83 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,17 (ддд, J=14,6, 9,0, 5,1 Гц, 1H), 5,48 (дд, J=15,3, 9,3 Гц, 1H), 4,50 (дд, J=14,1, 9,3 Гц, 1H), 4,11 - 3,96 (м, 3H), 3,95 - 3,86 (м, 4H), 3,82 (дд, J=9,4, 3,8 Гц, 1H), 3,67 (д, J=14,1 Гц, 1H), 3,25 (м, 4H), 3,00 (дд, J=15,2, 10,1 Гц, 1H), 2,90 -2,75 (м, 2H), 2,71 (д, J=15,0 Гц, 1H), 2,53 - 2,41 (м, 1H), 2,37 (м, 1H), 2,19 - 2,05 (м, 2H), 2,05 - 1,82 (м, 4H), 1,82 - 1,64 (м, 2H), 1,49 - 1,27 (м, 4H), 0,90 (т, J=7,4 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+: рассч. для $C_{38}H_{47}ClN_5O_5S$: 720,19 (M+H); найдено: 720,31 (M+H).

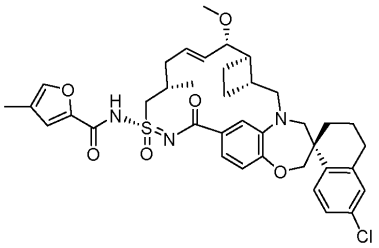
Пример 202



Пример 202 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя промежуточное соединение 201-1 и 3,4-дигидро-1H-пирроло[2,1-c][1,4]оксазин-7-карбоновую кислоту. $^1$H 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,77 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,28 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,16 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,11 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,87 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,34 (с, 1H), 6,15 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,61 - 5,49 (м, 1H), 4,78 (с, 2H),

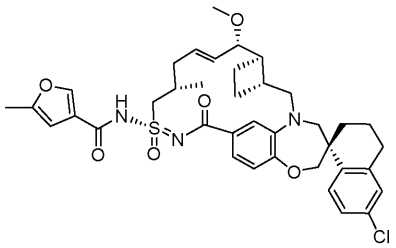
4,34 (с, 1H), 4,04 (м, 6H), 3,87 (д, J=15,0 Гц, 1H), 3,83 - 3,75 (м, 1H), 3,68 (д, J=14,2 Гц, 1H), 3,27 (с, 3H), 3,04 (дд, J=15,1, 9,4 Гц, 1H), 2,79 (м, 2H), 2,68 (м, 1H), 2,41 (м, 2H), 2,24 (м, 1H), 2,12 (м, 1H), 1,98 (м, 3H), 1,86 - 1,64 (м, 3H), 1,57 - 1,38 (м, 2H), ,33 (м, 4H), 0,94 (т, J=7,3 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+: рассч. для $C_{41}H_{50}ClN_4O_6S$: 761,31 (M+H); найдено: 761,34 (M+H).

Пример 203



Пример 203 получали таким же образом, как пример 18, используя 4-метилфуран-2-карбоновую кислоту и пример 109. $^1$H ЯМР (400 МГц, ацетон-$d_6$) δ 7,75 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,31 - 7,15 (м, 3H), 7,12 (д, J=2,5 Гц, 2H), 6,93 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,04 (дд, J=14,7, 7,3 Гц, 1H), 5,61 (дд, J=14,8, 8,8 Гц, 1H), 4,17 - 3,99 (м, 2H), 3,88 (д, J=15,0 Гц, 2H), 3,80 - 3,68 (м, 2H), 3,38 (д, J=14,3 Гц, 1H), 3,22 (с, 3H), 3,14 (дд, J=15,1, 9,9 Гц, 1H), 2,93 - 2,67 (м, 2H), 2,61 - 2,36 (м, 3H), 2,33-2,18 (м, 2H), 2,16- 2,07 (м, 3H), 2,08 (с, 3H) 2,00 - 1,85 (м, 2H), 1,84 - 1,65 (м, 3H), 1,46 (дт, J=15,2, 7,5 Гц, 1H), 1,14 (д, J=6,2 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{38}H_{45}ClN_3O_6S$: 706,26; найдено: 705,95.

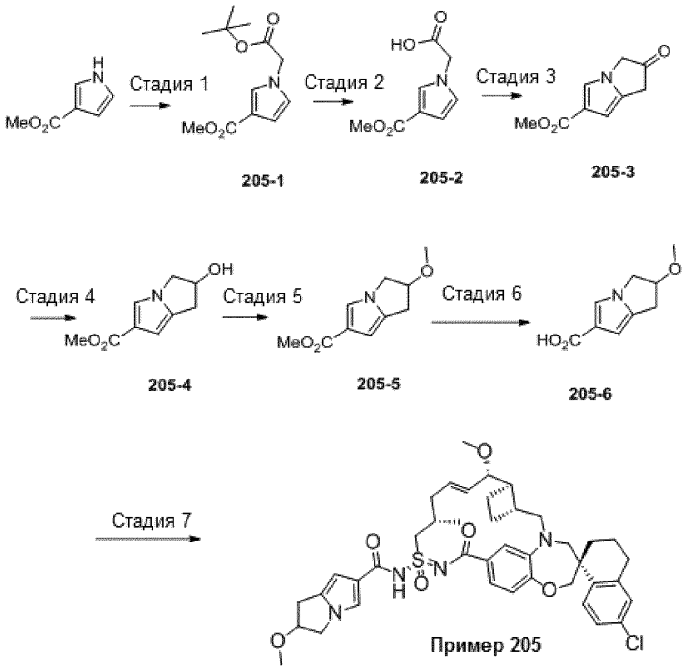
Пример 204



Пример 204 получали таким же образом, как пример 18, используя 5-метилфуран-3-карбоновую кислоту и пример 109. $^1$H ЯМР (400 МГц, ацетон-$d_6$) δ 8,09 (с, 1H), 7,74 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,20 (дт, J=8,4, 3,2 Гц, 2H), 7,15 - 7,05 (м, 2H), 6,92 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,43 (с, 1H), 6,06 (дт, J=14,3, 6,6 Гц, 1H), 5,61 (дд, J=15,5, 8,5 Гц, 1H), 4,27 (д, J=15,9 Гц, 1H), 4,15 - 4,00 (м, 2H), 3,85 (т, J=15,3 Гц, 2H), 3,77 - 3,67 (м, 2H), 3,38 (д, J=14,3 Гц, 1H), 3,22 (с, 3H), 3,13 (дд, J=15,3, 9,9 Гц, 1H), 2,91 - 2,68 (м, 2H), 2,49 (д, J=20,3 Гц, 4H), 2,31 (д, J=1,1 Гц, 3H), 2,29 - 2,07 (м, 3H), 2,09 (с, 4H), 2,02 - 1,89 (м, 3H), 1,77 (ддт, J=25,6, 15,2, 7,9 Гц, 3H), 1,45 (дт, J=15,0, 7,6 Гц, 1H), 1,14 (д, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{38}H_{45}ClN_3O_6S$: 706,26; найдено: 706,06.

Пример 205.

Стадия 1. Раствор метил-1H-пиррол-3-карбоксилата (4,3 г, 0,034 моль) в сухом ДМФА (10 мл) в атмосфере азота по каплям добавляли к перемешанной суспензии NaH 60% (дисперсия в масле) (1,6 г, 0,041 моль) в сухом ДМФА (40 мл). Температуру смеси поддерживали при 0°C. После завершения добавления продолжали перемешивание при той же температуре в течение 30 мин. Затем по каплям добавляли раствор трет-бутил-2-бромацетата (10,1 г, 0,052 моль) и оставляли нагреваться до комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали при указанной температуре в течение 48 ч. Затем добавляли воду и экстрагировали смесь дихлорметаном. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом магния и удаляли растворитель при пониженном давлении, затем очищали остаток нормально-фазовой хроматографией (силикагелевая колонка, 0-100% EtOAc/гексаны) с получением соединения 205-1




Стадия 2. К раствору соединения 205-1 (7,2 г, 0,30 моль) в ДХМ (45 мл) добавляли ТФК (15 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем добавляли воду и разделяли слои. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом магния и удаляли растворитель при пониженном давлении с получением соединения 205-2.

Стадия 3. Суспензию соединения 205-2 (4,3 г, 0,023 моль) и HATU (8,9 г, 0,023 моль) в ТГФ (60 мл) обрабатывали ТЭА (7,2 мл, 0,070 моль) и перемешивали полученный раствор при комнатной температуре в течение примерно 16 ч. Отдельно нагревали суспензию трет-бутоксида калия (7,4 г, 0,066 моль) и хлорида триметилсульфоксония (8,4 г, 0,066 моль) в ТГФ (70 мл) при температуре примерно 60°C в течение примерно 2 ч и затем охлаждали на ледяной бане примерно 15 мин. Затем по каплям добавляли раствор активированного сложного эфира при температуре примерно 0°C в течение примерно 45 мин. Реакционную смесь перемешивали еще примерно 1 ч, после чего реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разделяли между ДХМ и водой. После разделения слоев органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl, сушили над $Mg_2SO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали на силикагеле (80 г), используя градиент 0-100% EtOAc в гексанах. Дегазировали раствор активированной кислоты и димера хлор(1,5-циклооктадиен)иридия (I) (60 мг) в ДХЭ (80 мл). Смесь нагревали в микроволновом реакторе при температуре примерно 80°C в течение примерно 10 мин и затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на силикагеле, используя 5-80% EtOAc в гексанах, с получением соединения 205-3.

Стадия 4. К перемешанному раствору соединения 205-3 (50 мг, 0,27 ммоль) В метаноле (5 мл) при 0°C небольшими порциями добавляли $NaBH_4$ (11 мг, 0,27 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 1 ч и разбавляли 10% водным раствором хлорида аммония. Органический растворитель удаляли на испарителе. Оставшийся водный раствор дважды экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, затем сушили над сульфатом натрия и затем концентрировали. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией, используя смесь ACN/вода, 15-90% с 0,1% ТФК за 15 мин, с получением соединения 205-4.

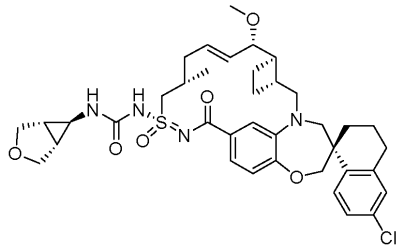
Стадия 5. Получение соединения 205-5. К перемешанному раствору соединения 205-4 (32 мг, 0,17 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли NaH 60% (7 мг, 0,17 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь дважды экстрагировали ДХМ. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, затем сушили над сульфатом натрия и затем концентрировали. Остаток использовали на следующей стадии.

Стадия 6. К перемешанному раствору соединения 205-5 (30 мг, 0,15 ммоль) в метаноле (3 мл) добавляли 1н. NaOH (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли 1н. HCl (1 мл) и концентрировали реакционную смесь. Добавляли воду и экстрагировали смесь дихлорметаном. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом магния и удаляли растворитель при пониженном давлении с получением соединения 205-6.

Стадия 7. Пример 205 синтезировали таким же образом, как пример 174, используя промежуточное соединение 205-6 и пример 109. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,75 (дд, J=8,5, 1,7 Гц, 1H), 7,46 - 7,35 (м, 2H), 7,19 (д, J=9,2 Гц, 2H), 7,10 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,95 (дт, J=8,2, 1,5 Гц, 1H), 6,38 (с, 1H), 6,00 (дт, J=13,6, 6,4 Гц, 1H), 5,62 (дд, J=15,6, 7,6 Гц, 1H), 4,57 (дт, J=6,1, 3,0 Гц, 1H), 4,21 (ддд, J=11,9, 5,9, 2,5 Гц,

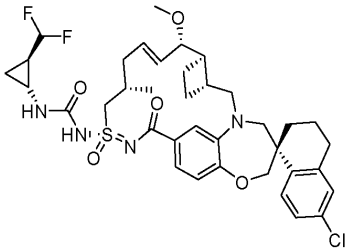
1H), 4,14 - 3,95 (м, 3H), 3,93 - 3,65 (м, 3H), 3,43 (с, 3H), 3,31 (с, 3H), 3,20 - 2,66 (м, 5H), 2,58-2,26 (м, 3H), 2,19 - 1,61 (м, 6H), 1,28 (м, 5H), 1,12 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,95 - 0,63 (м, 2H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{41}H_{49}ClN_4O_6S$: 761,31; найдено: 761,59.

Пример 206



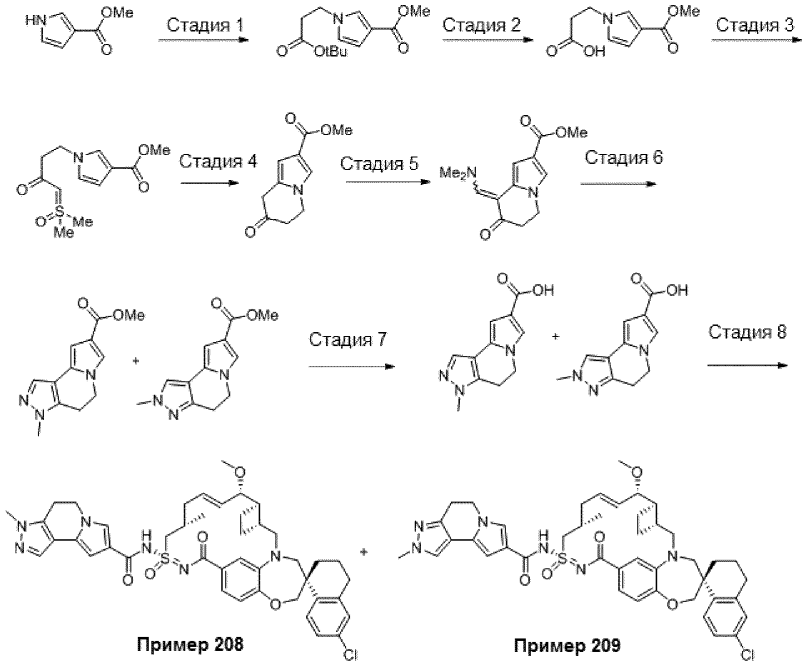
Пример 206 синтезировали таким же образом, как пример 75, используя (1R, 5S,6R)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-амин и пример 109. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-$d_4$) δ 7,73 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,18 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,13 (д, J=14,6 Гц, 2H), 6,97 (с, 1H), 6,91 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,03 (д, J=14,8 Гц, 1H), 5,60 (дд, J=15,2, 8,9 Гц, 1H), 4,26 (ш, 1H), 4,06 (м, 2H), 3,98 (д, J=8,5 Гц, 2H), 3,84 (д, J=15,0 Гц, 1H), 3,81 - 3,71 (м, 3H), 3,67 (д, J=14,2 Гц, 1H), 3,35 - 3,32 (м, 4H), 3,27 (с, 3H), 3,07 (дд, J=15,2, 10,3 Гц, 1H), 2,89 - 2,71 (м, 2H), 2,45 (д, J=28,6 Гц, 4H), 2,29 - 2,06 (м, 3H), 2,03 - 1,69 (м, 5H), 1,43 (т, J=12,8 Гц, 1H), 1,14 (д, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{38}H_{47}ClN_4O_6S$: 723,3; найдено: 722,9.

Пример 207



Пример 207 синтезировали таким же образом, как пример 75, используя пример 109 и транс-2-(дифторметил)циклопропан-1-амина гидрохлорид. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,74 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,16 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,11 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,92 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,08 - 5,99 (м, 1H), 5,99 - 5,67 (м, 1H), 5,59 (дд, J=15,3, 8,9 Гц, 1H), 4,33 - 4,22 (м, 1H), 4,11 - 4,01 (м, 2H), 3,85 (д, J=15,1 Гц, 1H), 3,77 (дд, J=9,0, 3,7 Гц, 1H), 3,68 (д, J=14,3 Гц, 1H), 3,27 (с, 4H), 3,08 (дд, J=15,3, 10,3 Гц, 1H), 2,79 (ддд, J=22,7, 17,7, 9,6 Гц, 3H), 2,48 (д, J=8,1 Гц, 2H), 2,37 (т, J=8,3 Гц, 1H), 2,28 - 2,04 (м, 3H), 2,04 - 1,88 (м, 2H), 1,79 (м, 2H), 1,69 - 1,49 (м, 1H), 1,44 (т, J=12,9 Гц, 1H), 1,33 (д, J=17,3 Гц, 2H), 1,14 (д, J=6,4 Гц, 3H), 1,09 (к, J=6,4 Гц, 1H), 0,95 (м, 2H). ЖХМС-ИЭР+: рассч. для $C_{37}H_{46}ClF_2N_4O_5S$: 731,28 (M+H); найдено: 731,05 (M+H).

Пример 208 и 209




Стадия 1. Метил-1H-пиррол-3-карбоксилат (2,0 г, 15,98 ммоль) растворяли в ацетонитриле (30 мл) и

через шприц добавляли трет-бутилакрилат (2,46 г, 19,18 ммоль, 1,2 экв.). По каплям добавляли 1,8-диазабицикло[5.4,0]ундец-7-ен (2,43 г, 15,98 ммоль, 1 экв.) при комнатной температуре в течение 2 мин. Реакционную смесь нагревали до 80°C и следили за ходом реакции с помощью ТСХ (1:2 EtOAc:гексаны). После завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли EtOAc (40 мл) и промывали насыщенным раствором хлорида аммония (40 мл), затем насыщенным солевым раствором (40 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (100% гексаны → 1:1 EtOAc:гексаны) с получением метил-1-(3-(трет-бутокси)-3-оксопропил)-1H-пиррол-3-карбоксилата (4,05 г, 94%).

Стадия 2. Метил-1-(3-(трет-бутокси)-3-оксопропил)-1H-пиррол-3-карбоксилат (3,8 г, 15 ммоль) растворяли в 1:3 растворе трифторуксусной кислоты (10 мл) и дихлорметана (30 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток перегоняли азеотропной перегонкой с толуолом (40 мл) с получением 3-(3-(метоксикарбонил)-1H-пиррол-1-ил)пропановой кислоты (2,95 г, 99%).

Стадия 3. К суспензии 3-(3-(метоксикарбонил)-1H-пиррол-1-ил)пропановой кислоты (2,00 г, 10,14 ммоль) и HATU (3,86 г, 10,14 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (30 мл) добавляли триметиламин (3,91 г, 30,43 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре. В отдельной емкости нагревали суспензию хлорида триметилсульфоксония (3,91 г, 30,43 ммоль, 3 экв.) и трет-бутоксида калия (3,41 г, 30,43 ммоль, 3 экв.) до 60°C с помощью металлического блока в течение 1,5 ч. Затем нагревательный блок убирали и охлаждали реакционную смесь до 0°C в течение 15 мин на ледяной бане. Затем по каплям, через шприц добавляли аддукт HATU в течение 10 мин, и за это время реакционная смесь становилась темно-красной. Реакционную смесь перемешивали еще 1 ч при 0°C, затем ее концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (5% MeOH/ДХМ) с получением метил-1-(4-(диметил(оксо)-$\lambda^6$-сульфанилиден)-3-оксобутил)-1H-пиррол-3-карбоксилата.

Стадия 4. Метил-1-(4-(диметил(оксо)-$\lambda^6$-сульфанилиден)-3-оксобутил)-1H-пиррол-3-карбоксилат (150 мг, 0,553 ммоль) и димер хлор(1,5-циклооктадиен)иридия (I) (37 мг, 0,00553 ммоль, 0,1 экв.) растворяли в 1,2-дихлорэтане (15 мл). Через реакционную смесь пропускали поток аргона при атмосферном давлении в течение 10 мин, затем нагревали до 80°C примерно 10 мин, и за это время реакционная смесь становилась зеленой. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток хроматографией на силикагеле с получением метил-7-оксо-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-2-карбоксилата.

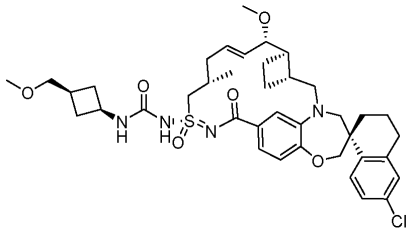
Стадия 5. Метил-7-оксо-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-2-карбоксилат (40 мг, 0,207 ммоль) растворяли в ДМФА-DMA/EtOH (0,5 мл/0,5 мл) и нагревали реакционную смесь до температуры примерно 80°C в течение 16 часов, затем охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 6. Метил-8-((диметиламино)метилен)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-2-карбоксилат (15 мг) растворяли в EtOH (0,5 мл) и добавляли метилгидразин (0,1 мл). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением метил-2-метил-4,5-дигидро-2H-пиразоло[3,4-g]индолизин-8-карбоксилата и метил-3-метил-4,5-дигидро-3H-пиразоло[3,4-g]индолизин-8-карбоксилата.

Стадия 7. Метил-2-метил-4,5-дигидро-2H-пиразоло[3,4-g]индолизин-8-карбоксилат и метил-3-метил-4,5-дигидро-3H-пиразоло[3,4-g]индолизин-8-карбоксилат (10 мг) растворяли в 1:1 смеси диоксан/1н. NaOH. Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 1 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь промывали 1н. раствором HCl и разбавляли EtOAc. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

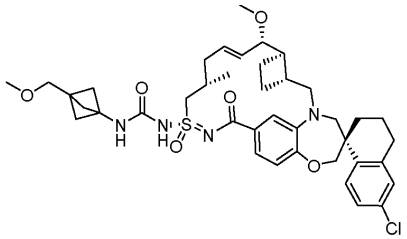
Стадия 8. Смесь региоизомеров, метил-2-метил-4,5-дигидро-2H-пиразоло[3,4-g]индолизин-8-карбоксилата и метил-3-метил-4,5-дигидро-3H-пиразоло[3,4-g]индолизин-8-карбоксилата, связывали с примером 109 таким же образом, как пример 18, и разделяли обращенно-фазовой хроматографией с получением примера 208 и примера 209, соответственно. Региохимию присваивали ориентировочно. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{43}H_{49}ClN_6O_5S$: 797,3; найдено: 797,0.

Пример 210



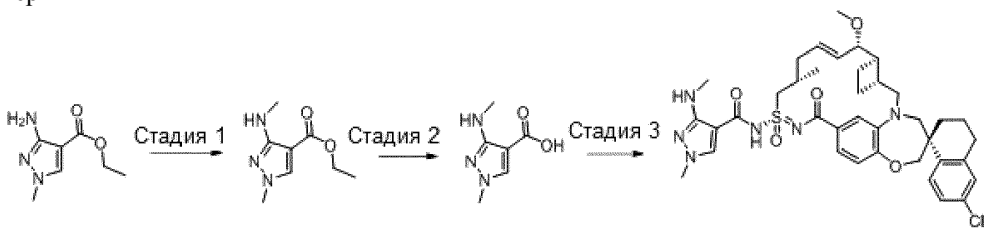
Пример 210 синтезировали таким же образом, как пример 75, используя цис-3-(метоксиметил)циклобутан-1-амина гидрохлорид и пример 109. $^1$H ЯМР (400 МГц, ацетон-$d_6$) δ 7,69 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,23 (ш, 1H), 7,09 (ш, 3H), 6,87 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,07 (м, 1H), 5,63 (дд, J=15,4, 8,4 Гц, 1H), 4,23 - 3,96 (м, 4H), 3,88 - 3,79 (м, 2H), 3,71 (т, J=11,3 Гц, 2H), 3,41 (д, J=13,0 Гц, 1H), 3,31 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,26 (с, 3H), 3,24 (с, 3H), 3,13 (дд, J=15,2, 10,1 Гц, 1H), 2,90 - 2,67 (м, 3H), 2,61 - 2,07 (м, 9H), 2,01 - 1,66 (м, 6H), 1,42 (с, 1H), 1,13 (д, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{39}H_{52}ClN_4O_6S$: 739,32; найдено: 738,87.

Пример 211



Пример 211 синтезировали таким же образом, как пример 75, используя 3-(метоксиметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-амина гидрохлорид и пример 109. $^1$H ЯМР (400 МГц, ацетон-$d_6$) δ 7,66 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,33 - 7,17 (м, 2H), 7,05 (д, J=22,1 Гц, 2H), 6,87 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,06 (с, 1H), 5,66 (дд, J=15,5, 8,5 Гц, 1H), 4,18 - 3,92 (м, 3H), 3,89 - 3,62 (м, 3H), 3,44 (с, 2H), 3,42 (д, J=10,2 Гц, 1H), 3,29 (с, 3H), 3,25 (с, 3H), 3,13 (дд, J=15,2, 10,2 Гц, 1H), 2,79 - 2,06 (м, 11H), 1,99 (с, 6H), 1,97 - 1,67 (м, 3H), 1,48 - 1,33 (м, 1H), 1,14 (д, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{40}H_{52}ClN_4O_6S$: 751,32; найдено: 750,72.

Пример 212



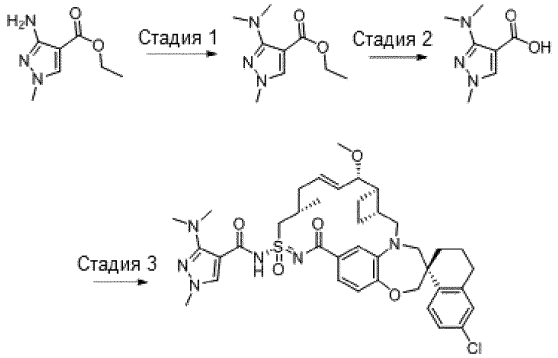

Стадия 1. Получение этил-1-метил-3-(метиламино)-1H-пиразол-4-карбоксилата. В круглодонную колбу загружали этил-3-амино-1-метил-пиразол-4-карбоксилат (267 мг, 1,58 ммоль). Колбу на 5 мин вакуумировали под высоким вакуумом, затем наполняли азотом. Добавляли ТГФ (8 мл, 0,2 М ключевого компонента реакции), затем гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 73 мг, 1,89 ммоль) при 20°C. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 45 мин и затем добавляли йодметан (0,20 мл, 3,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 19 ч. Добавляли дополнительное количество йодметана (0,10 мл, 1,6 ммоль). Устанавливали обратный холодильник в атмосфере азота и нагревали реакционную смесь в металлическом нагревательном блоке до 70°C в течение 2 ч. За реакцией следили с помощью ЖХМС до обнаружения образования этил-1-метил-3-(метиламино)-1H-пиразол-4-карбоксилата и этил-3-(диметиламино)-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксилата. Реакционную смесь вынимали из нагревательного блока и оставляли остывать до 20°C. Реакцию гасили водой и экстрагировали в этилацетат. Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали in vacuo. Полученный остаток растворяли в дихлорметане и очищали колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 24 г, 0 - 100% этилацетата в гексанах). Первый УФ-активный продукт элюировался при 40% этилацетата, второй УФ-активный продукт элюировался при 50% этилацетата, и третий УФ-активный продукт элюировался при 70% этилацетата. Фракции, содержащие второй УФ-активный продукт, собирали и концентрировали in vacuo с получением этил-1-метил-3-(метиламино)-1H-пиразол-4-карбоксилата (135 мг). $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,53 (с, 1H), 4,22 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,72 (с, 3H), 2,93 (с, 3H), 1,29 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия 2. Получение 1-метил-3-(метиламино)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты: В стеклянную колбу с винтовой крышкой загружали этил-1-метил-3-(метиламино)-1H-пиразол-4-карбоксилат (135 мг, 0,74 ммоль), добавляли ТГФ (7 мл), затем метанол (3,5 мл), затем гидроксид натрия (2 М в воде, 1,8 мл, 3,6 ммоль). Полученную смесь энергично перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой, затем насыщенным солевым раствором. Органическую фазу сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали in vacuo. Полученный неочищенный продукт растворяли в ТГФ (3,8 мл), затем добавляли гидроксид натрия (2 М в воде, 0,96 мл, 1,92 ммоль). Полученную смесь энергично перемешивали при 20°C в течение 21 ч. Добавляли дополнительное количество гидроксида натрия (2 М в воде, 0,96 мл, 1,92 ммоль), затем метанол (0,1 мл). Реакционную смесь нагревали до 60°C в металлическом нагревательном блоке в течение 4 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ на силикагеле (1:1 гексаны:этилацетат) до обнаружения полного расходования исходного сложного эфира. Колбу вынимали из нагревательного блока и оставляли остывать до 20°C.

Реакцию гасили 2н. HCl, которую по каплям добавляли до pH <3 по pH-индикаторной бумаге. Полученную смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали in vacuo. ЯМР соответствовал 1-метил-3-(метиламино)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоте, с чистотой по меньшей мере 95% (50 мг). $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,76 (с, 1H), 3,71 (с, 3H), 2,87 (с, 3H).

Стадия 3. Пример 212 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 1-метил-3-(метиламино)-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту и пример 109. $^1$H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d3) δ 8,18 (с, 1H), 7,54 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,18 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,06 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,97 - 6,84 (м, 2H), 6,80 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,04 - 5,93 (м, 1H), 5,61 (дд, J=15,3, 8,6 Гц, 1H), 4,24 - 4,08 (м, 1H), 3,95 (д, J=3,0 Гц, 2H), 3,81 - 3,65 (м, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,59 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,36 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,21 (с, 3H), 3,07 (дд, J=15,4, 10,4 Гц, 1H), 2,89 (с, 3H), 2,83 - 2,57 (м, 3H), 2,48 - 2,33 (м, 2H), 2,29 - 2,05 (м, 3H), 2,05 - 1,97 (м, 1H), 1,92 - 1,66 (м, 7H), 1,33 (дд, J=14,6, 8,2 Гц, 1H), 1,08 (д, J=6,3 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{38}H_{47}ClN_6O_5S$: 735,31; найдено: 735,05.

Пример 213



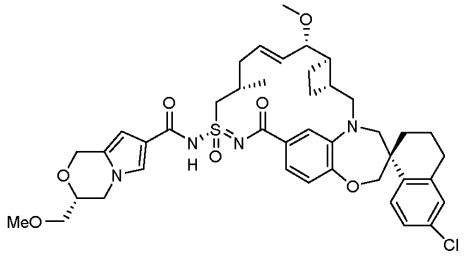

Стадия 1. Получение этил-3-(диметиламино)-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксилата. В круглодонную колбу загружали этил-3-амино-1-метил-пиразол-4-карбоксилат (267 мг, 1,58 ммоль). Колбу вакуумировали под высоким вакуумом в течение 5 мин, затем наполняли азотом. Добавляли ТГФ (8 мл, 0,2 М ключевого компонента реакции), затем гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 73 мг, 1,89 ммоль) при 20°C. Содержимое колбы перемешивали при 20°C в течение 45 мин, затем добавляли йодметан (0,20 мл, 3,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 19 ч. Добавляли дополнительное количество йодметана (0,10 мл, 1,6 ммоль). Устанавливали обратный холодильник в атмосфере азота и нагревали реакционную смесь до 70°C в металлическом нагревательном блоке в течение 2 ч. Ход реакции контролировали по ЖХМС до обнаружения образования этил-1-метил-3-(метиламино)-1H-пиразол-4-карбоксилата и этил-3-(диметиламино)-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксилата. Реакционную смесь вынимали из нагревательного блока и оставляли остывать до 20°C. Реакцию гасили водой и экстрагировали в этилацетат. Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали in vacuo. Полученный остаток растворяли в дихлорметане и очищали колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 24 г, 0 - 100% этилацетата в гексанах). Первый УФ-активный продукт элюировался при 40% этилацетата, второй УФ-активный продукт элюировался при 50% этилацетата, и третий УФ-активный продукт элюировался при 70% этилацетата. Фракции, содержащие, главным образом, первый УФ-активный продукт, собирали и концентрировали in vacuo с получением этил-3-(диметиламино)-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксилата (35 мг). $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,69 (с, 1H), 4,22 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,72 (с, 3H), 2,89 (с, 6H), 1,29 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия 2. Получение 3-(диметиламино)-1-метил-1H-пиразол -4-карбоновой кислоты: В стеклянную колбу с винтовой крышкой загружали исходный материал, добавляли ТГФ, затем метанол, затем гидроксид натрия (2 М в воде). Полученную смесь энергично перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакцию гасили, осторожно добавляя 2н. водный раствор HCl до pH <3 по pH-индикаторной бумаге. Смесь экстрагировали этилацетатом и промывали водой, затем насыщенным солевым раствором. Органическую фазу сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали in vacuo. Полученный остаток снова растворяли в ТГФ (1,4 мл), затем добавляли гидроксид натрия (2 М в воде, 0,34 мл). Полученную смесь энергично перемешивали при 20°C в течение 18 ч. Затем добавляли дополнительное количество гидроксида натрия (2 М в воде, 0,34 мл), затем метанол (100 мкл). Реакционную смесь нагревали до 60°C в металлическом нагревательном блоке в течение 12 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ на силикагеле (1:1 гексаны:этилацетат) до полного расходования исходного материала. Реакцию гасили 2н. раствором HCl, который по каплям добавляли до pH <3 по pH-индикаторной бумаге. Полученную смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением 3-(диметиламино)-1-метил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (20 мг), которую использовали на следующей стадии без какой-либо дополнитель-

ной очистки. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,93 (с, 1H), 3,74 (с, 3H), 2,86 (с, 6H).

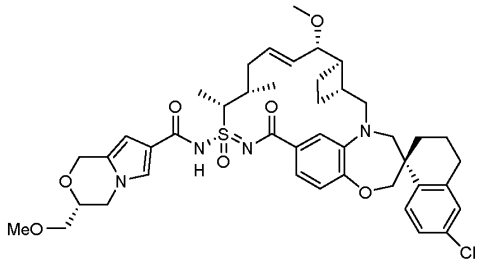
Стадия 3. Пример 213 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 3-(диметиламино)-1-метил-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту и пример 109. $^1$H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d3) δ 8,04 (с, 1H), 7,70 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,13 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,08 (дд, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 6,92 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,89 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,90 (дт, J=14,2, 6,7 Гц, 1H), 5,56 (дд, J=15,2, 9,1 Гц, 1H), 4,41 (дд, J=15,0, 6,3 Гц, 1H), 4,05 (с, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,79 (дд, J=15,0, 4,0 Гц, 2H), 3,72 - 3,59 (м, 2H), 3,24 (с, 6H), 3,17 (с, 3H), 3,06 (дд, J=15,3, 10,5 Гц, 1H), 2,84 - 2,65 (м, 2H), 2,51 -2,31 (м, 2H), 2,25 (т, J=8,6 Гц, 1H), 2,19 - 2,10 (м, 1H), 2,05 (д, J=13,8 Гц, 2H), 1,89 (д, J=7,1 Гц, 4H), 1,81 - 1,61 (м, 4H), 1,46 - 1,35 (м, 1H), 1,07 (д, J=6,7 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{39}H_{49}ClN_6O_5S$: 749,32; найдено: 749,18.

Пример 214



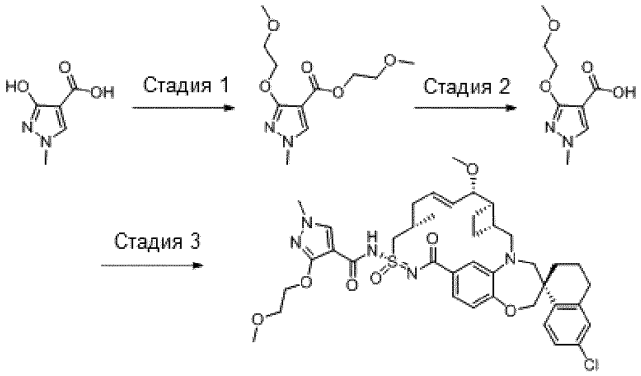

Пример 214 синтезировали таким же образом, как пример 167, используя (R)-2-(метоксиметил)оксиран вместо (S)-2-метилоксирана и пример 109. $^1$H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6) δ 7,78 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,34 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,29 - 7,20 (м, 2H), 7,14 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,92 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,33 (с, 1H), 6,26 - 6,00 (м, 1H), 5,70 - 5,56 (м, 1H), 4,95 (д, J=14,4 Гц, 1H), 4,74 (д, J=14,4 Гц, 1H), 4,26 - 3,68 (м, 9H), 3,64 (дд, J=10,4, 5,4 Гц, 1H), 3,55 (дд, J=10,4, 4,8 Гц, 1H), 3,44 (д, J=14,3 Гц, 1H), 3,39 (с, 3H), 3,25 (с, 3H), 3,15 (дд, J=15,2, 10,3 Гц, 1H), 2,90 - 1,40 (м, 16H), 1,14 (д, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС: 813,2 (M+Na)+.

Пример 215




Пример 215 синтезировали таким же образом, как пример 214, используя пример 110 вместо 109. $^1$H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6) δ 7,78 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,51 - 7,19 (м, 4H), 7,14 (с, 1H), 7,05 - 6,92 (м, 1H), 6,34 - 6,21 (м, 1H), 6,09 - 5,95 (м, 1H), 5,63 - 5,53 (м, 1H), 4,91 (д, J=14,3 Гц, 1H), 4,72 (д, J=14,4 Гц, 1H), 4,64 - 3,60 (м, 10H), 3,54 (дд, J=10,5, 4,9 Гц, 1H), 3,46 - 3,11 (м, 2H), 3,39 (с, 3H), 3,19 (с, 3H), 2,93 - 0,81 (м, 21H). ЖХМС: 827,1 (M+Na)+.

Пример 216



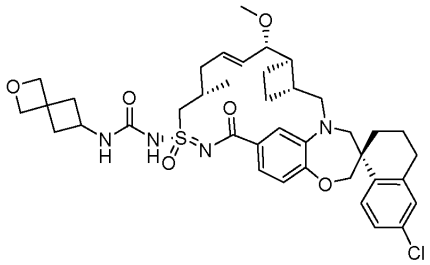

Стадия 1. 3-Гидрокси-1-метил-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту (100 мг, 0,704 ммоль) растворяли в ДМФА (3 мл) и одной порцией добавляли гидрид натрия (60% дисперсия, 84 мг, 2,1 ммоль, 3 экв.). С помощью пипетки добавляли 1-йод-2-метоксиэтан (2,1 ммоль, 391 мг, 3 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80°C, пока ТСХ не показала полное расходование исходного вещества. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором $NH_4Cl$ (3 мл), затем разбавляли EtOAc (10 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (10 мл) и насыщенным солевым раствором (10 мл). Органический слой сушили над $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением 2-метоксиэтил 3-(2-метоксиэтокси)-1-метил-1H-пиразол-4-

карбоксилата.

Стадия 2. 2-Метоксиэтил-3-(2-метоксиэтокси)-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксилат (20 мг, 0,08 ммоль) растворяли в 1:1 смеси 1,2-диоксана (1 мл) и 1н. раствора NaOH (1 мл). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 4 ч (реакцию контролировали по ТСХ и ЖХМС). Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили 1 М раствором HCl (1,5 мл), затем разбавляли EtOAc (5 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (5 мл) и насыщенным солевым раствором (5 мл). Органический слой сушили над $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-(2-метоксиэтокси)-1-метил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, которую использовали без дополнительной очистки.

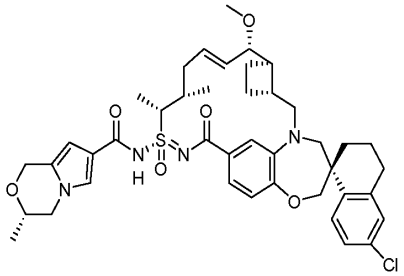
Стадия 3. Пример 216 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 3-(2-метоксиэтокси)-1-метил-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту и пример 109. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{40}H_{49}ClN_5O_7S$: 780,3; найдено: 780,0.

Пример 217



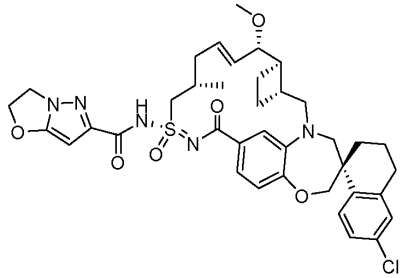
Пример 217 синтезировали таким же образом, как пример 75, используя 2-оксаспиро[3.3]гептан-6-амина гидрохлорид и пример 109. $^1$H ЯМР (400 МГц, ацетон-$d_6$) δ 7,59 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,24 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,05 (д, J=3,8 Гц, 2H), 6,84 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,08 (д, J=13,1 Гц, 1H), 5,73 (д, J=12,7 Гц, 1H), 4,65 (с, 2H), 4,55 - 4,47 (AB q, 2H), 4,17-4,01 (м, 2H), 3,86 - 3,70 (м, 2H), 3,66 (д, J=14,3 Гц, 1H), 3,46 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,27 (с, 3H), 3,20 - 3,07 (м, 1H), 3,03 - 2,08 (м, 12H), 2,02 - 1,67 (м, 3H), 1,15 (д, J=6,6 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{39}H_{50}ClN_4O_6S$: 737,31; найдено: 737,05.

Пример 218



Пример 218 синтезировали таким же образом, как пример 167, используя пример 110 вместо примера 109. $^1$H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6) δ 7,78 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,39 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,28 - 7,24 (м, 1H), 7,24 - 7,20 (м, 1H), 7,17 - 7,07 (м, 2H), 7,01 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,29 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,04 - 5,95 (м, 1H), 5,57 (дд, J=15,3, 8,7 Гц, 1H), 4,89 (дд, J=14,3, 0,9 Гц, 1H), 4,71 (дд, J=14,4, 1,3 Гц, 1H), 4,54 - 4,38 (м, 1H), 4,19 - 4,06 (м, 3H), 4,04 - 3,92 (м, 1H), 3,92 - 3,81 (м, 1H), 3,79 - 3,60 (м, 3H), 3,39 (д, J=14,2 Гц, 1H), 3,26 - 3,11 (м, 1H), 3,17 (с, 3H), 2,91 - 1,67 (м, 15H), 1,58 (д, J=7,1 Гц, 3H), 1,54 - 1,41 (м, 1H), 1,32 (д, J=6,1 Гц, 3H), 1,05 (д, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: 775,0.

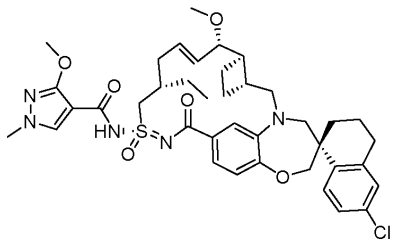
Пример 219



Пример 219 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя пример 109 вместо примера 5 и 2,3-дигидропиразоло[5,1-b]оксазол-6-карбоновую кислоту вместо 3-метоксипропионовой кислоты. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,77 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,26 (дд, J=8,3, 1,8 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,12 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,95 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,07 (дт, J=14,2, 6,8 Гц, 1H), 5,96 (с, 1H), 5,62 (дд, J=15,3, 8,7 Гц, 1H), 5,16 (т, J=8,1 Гц, 2H), 4,49 - 4,37 (м, 2H), 4,29 (дд, J=15,0, 6,3 Гц, 2H), 4,15 - 3,94 (м, 3H), 3,87 (д, J=15,0 Гц, 1H), 3,83 - 3,75 (м, 1H), 3,71 (д, J=14,3 Гц, 1H), 3,29 (с, 3H), 3,09 (дд, J=15,3, 9,6 Гц, 2H), 2,90 - 2,71 (м, 3H), 2,47 (с, 3H), 2,33 - 2,07 (м, 3H), 2,05 - 1,88 (м, 3H), 1,81 (дд, J=21,4,

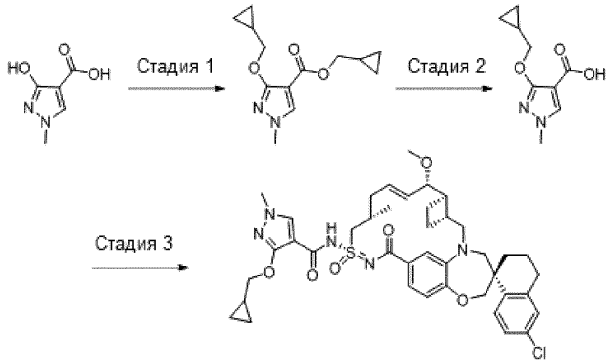
8,9 Гц, 3H), 1,46 (т, J=11,8 Гц, 1H), 1,13 (д, J=6,6 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{38}H_{44}ClN_5O_6S$: 734,27; найдено: 733,75.

Пример 220



Пример 220 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя промежуточное соединение 201-1 и 3-метокси-1-метил-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,98 (с, 1H), 7,79 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,19 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,11 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,85 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,17 (с, 1H), 5,52 (с, 1H), 4,10 - 3,99 (м, 2H), 3,95 (д, J=3,3 Гц, 2H), 3,89 (д, J=15,1 Гц, 1H), 3,84 -3,79 (м, 1), 3,77 (с, 3H), 3,68 (д, J=14,2 Гц, 1H), 3,26 (с, 4H), 3,07 - 2,89 (м, 1H), 2,89 - 2,73 (м, 2H), 2,69 (д, J=17,0 Гц, 1H), 2,43 (с, 2H), 2,13 (м, 3H), 1,97 (м, 3H), 1,76 (д, J=9,2 Гц, 3H), 1,53 - 1,32 (м, 4), 0,93 (т, J=7,3 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+: рассч. для $C_{39}H_{49}ClN_5O_6S$: 750,30 (M+H); найдено: 750,80 (M+H).

Пример 221

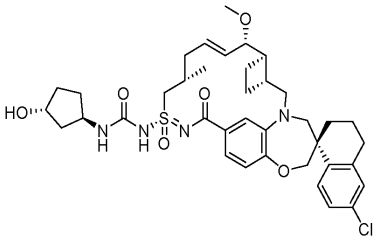



Стадия 1. 3-Гидрокси-1-метил-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту (100 мг, 0,704 ммоль) растворяли в ДМФА (3 мл) и одной порцией добавляли гидрид натрия (60% дисперсия, 84 мг, 2,1 ммоль, 3 экв.). С помощью пипетки добавляли (йодметил)циклопропан (2,1 ммоль, 382 мг, 3 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80°C, пока ТСХ не показала полное расходование исходного вещества. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором $NH_4Cl$ (3 мл), затем разбавляли EtOAc (10 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (10 мл) и насыщенным солевым раствором (10 мл). Органический слой сушили над $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением циклопропилметил-3-(циклопропилметокси)-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксилата.

Стадия 2. Циклопропилметил-3-(циклопропилметокси)-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксилат (20 мг, 0,08 ммоль) растворяли в 1:1 смеси 1,2-диоксана (1 мл) и 1н. раствора NaOH (1 мл). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 4 ч (ход реакции контролировали по ТСХ и ЖХМС). Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили 1 М раствором HCl (1,5 мл), затем разбавляли EtOAc (5 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (5 мл) и насыщенным солевым раствором (5 мл). Органический слой сушили над $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-(циклопропилметокси)-1-метил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, которую использовали без дополнительной очистки.

Стадия 3. Пример 221 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 3-(циклопропилметокси)-1-метил-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту и пример 109. ЖХМС-ИЭР+ (m/z) [M+H]+: рассч. для $C_{41}H_{50}ClN_5O_6S$: 776,3, найдено: 776,0.

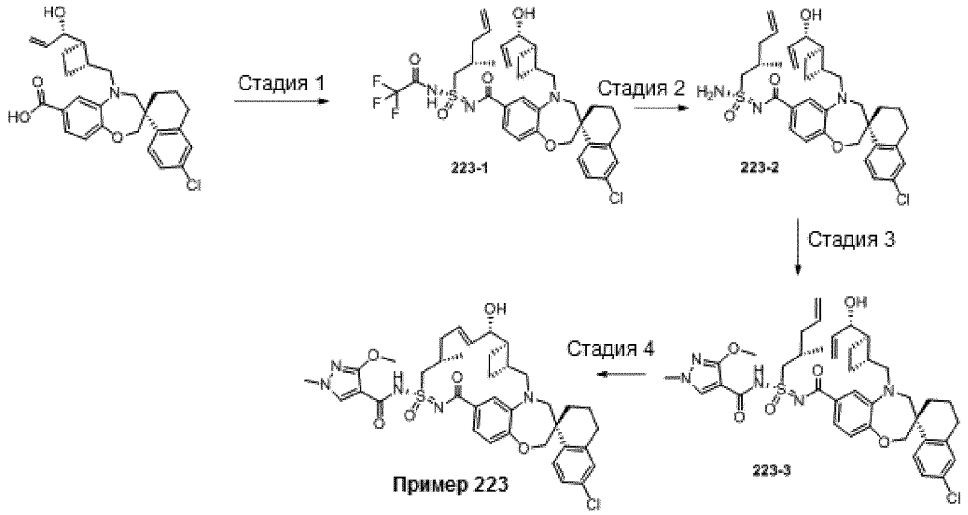
Пример 222



Пример 222 получали таким же образом, как пример 75, используя (1R,3R)-3-аминоциклопентан-1-ол, триэтиламин и пример 109. $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,63 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,24 (дд, J=8,5, 2,3

Гц, 1H), 7,18 - 7,08 (м, 2H), 6,96 (с, 1H), 6,86 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,06 - 5,86 (м, 1H), 5,47 (дд, J=15,3, 8,7 Гц, 1H), 4,20 - 3,97 (м, 4H), 3,92 (д, J=12,2 Гц, 1H), 3,84 (д, J=13,7 Гц,1H), 3,73 (д, J=14,8 Гц, 1H), 3,66 - 3,48 (м, 2H), 3,31 (с, 6H), 3,20 (д, J=14,2 Гц, 1H), 3,12 (с, 3H), 3,05 - 2,92 (м, 1H), 2,86 - 2,58 (м, 3H), 2,43 - 2,17 (м, 2H), 2,15 - 1,55 (м, 8H), 1,55 - 1,24 (м, 2H), 0,98 (д, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{38}H_{49}ClN_4O_6S$: 725,31; найдено: 724,82.

Пример 223



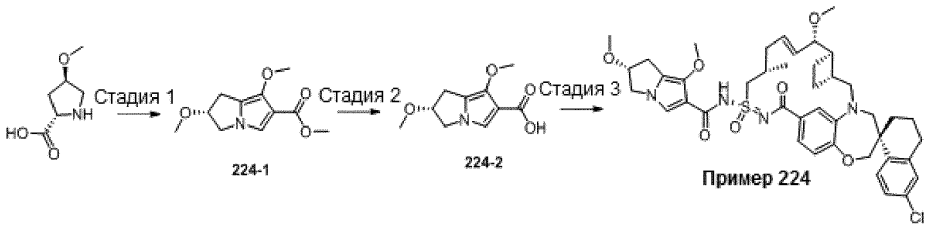

Стадия 1. К перемешанному раствору (S)-6'-хлор-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-гидроксиаллил)циклобутил)метил)-3',4,4',5-тетрагидро-2H,2'H-спиро[бензо[b][1,4]оксазепин-3,1'-нафталин]-7-карбоновой кислоты (1140 мг, 2,4 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли 109-2-2 (703 мг, 2,55 ммоль), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид.HCl (756 мг, 4,87 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридин (595 мг, 4,87 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем реакционную смесь разбавляли ДХМ, промывали 1н. HCl и насыщенным солевым раствором. Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением промежуточного соединения 223-1.

Стадия 2. К перемешанному раствору 223-1 (1300 мг, 1,83 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляли воду (5 мл), $K_2CO_3$ (899 мг, 9,17 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 60°C в течение 24 ч. Добавляли дополнительное количество воды и экстрагировали смесь дихлорметаном. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом магния и удаляли растворитель при пониженном давлении с получением соединения 223-2.

Стадия 3. К перемешанному раствору соединения 223-2 (1000 мг, 1,63 ммоль) в ДХМ (25 мл) добавляли 3-метокси-1-метил-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту (280 мг, 1,79 ммоль), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид.HCl (507 мг, 3,26 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридин (399 мг, 3,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Затем реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали 1н. HCl и насыщенным солевым раствором. Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и очищали нормально-фазовой хроматографией, используя 0-10% ДХМ/MeOH, с получением соединения 223-3.

Стадия 4. Перемешанный раствор 223-3 (1000 мг, 1,33 ммоль), катализатора Ховейды-Граббса II (339 мг, 0,40 ммоль) и ТФК (455 мг, 3,99 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (370 мл) дегазировали аргоном. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали обращенно-фазовой хроматографией, используя 70-95% ацетонитрила с 0,1% ТФК, с получением примера 223. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,83 (с, 1H), 7,77 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,50 (дд, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,40 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,20 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,11 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,96 (д, J=8,2 Гц, 1H), 5,64 (т, J=7,3 Гц, 2H), 4,74 - 4,64 (м, 1H), 4,21 - 4,01 (м, 4H), 3,96 (д, J=15,1 Гц, 1H), 3,86 - 3,63 (м, 4H), 3,35 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,16 (дд, J=15,3, 9,1 Гц, 1H), 2,79 (дд, J=10,0, 5,3 Гц, 2H), 2,67 - 2,48 (м, 2H), 2,45 - 2,21 (м, 5H), 1,46 (тд, J=14,8, 6,9 Гц, 2H), 1,28 (с, 4H), 1,13 (д, J=7,1 Гц, 4H), 0,96 - 0,77 (м, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{37}H_{44}ClN_5O_6S$: 722,27; найдено: 722,33.

Пример 224

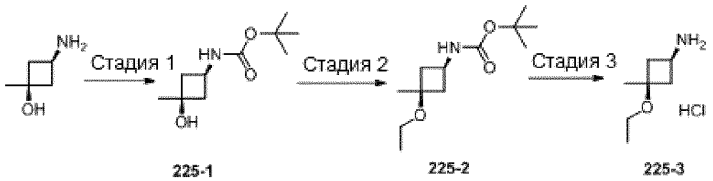


Стадия 1. К перемешанному раствору (2S,4R)-4-метоксипирролидин-2-карбоновой кислоты (1,5 г, 10,33 ммоль), DIPEA (5,4 мл, 31,0 ммоль) в ТГФ (48 мл) и EtOH (32 мл) добавляли этилпропиолат (1,0 г, 10,33 ммоль) в течение 2 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем концентрировали при пониженном давлении. Твердое вещество растворяли в 150 мл ДХМ и затем добавляли DMAP (0,63 г, 5,2 ммоль), DIPEA (3,9 мл, 22,7 ммоль) и трифенилфосфин (3,1 г, 12,0 ммоль). Смесь охлаждали до 0°C и добавляли йод (3,0 г, 11,9 ммоль). Смесь энергично перемешивали в течение 40 мин до достижения комнатной температуры и затем нагревали при 50°C в течение 1 ч. Добавляли ДХМ, 0,2 М HCl и насыщенный солевой раствор, экстрагировали водную фазу, сушили над $Mg_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в ацетоне (60 мл) и объединяли с $Cs_2CO_3$ (13,5 г, 41,3 ммоль) и метилсульфатом (6,5 г, 51,7 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин. Твердое вещество отфильтровывали и очищали органические слои нормально-фазовой хроматографией (0 - 35% EtOAc/гексаны) с получением соединения 224-1.

Стадия 2. К перемешанному раствору соединения 224-1 (120 мг, 0,53 ммоль) в метаноле (3 мл) добавляли ТГФ (3 мл) и 2н. NaOH (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. К реакционной смеси добавляли 2н. HCl (1 мл) и концентрировали реакционную смесь. Добавляли воду и экстрагировали смесь дихлорметаном. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом магния и удаляли растворитель при пониженном давлении с получением соединения 224-2.

Стадия 3. Пример 224 синтезировали таким же образом, как пример 174 (стадия 3), используя (R)-2,7-диметокси-2,3-дигидро-1H-пирролизин-6-карбоновую кислоту и пример 109. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,76 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,48 (дд, J=8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,24 - 7,15 (м, 3H), 7,10 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,93 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,11 (дт, J=14,0, 6,6 Гц, 1H), 5,60 (дд, J=15,6, 7,8 Гц, 1H), 4,53 (тт, J=6,2, 3,5 Гц, 1H), 4,22 - 3,92 (м, 6H), 3,91 - 3,68 (м, 3H), 3,43 (м, 3H), 3,37 - 3,22 (м, 6H), 3,18 - 2,92 (м, 3H), 2,90 - 2,70 (м, 2H), 2,66 - 2,27 (м, 4H), 2,23 - 1,61 (м, 6H), 1,28 (м, 4H), 1,11 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,96 - 0,72 (м, 1H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{42}H_{51}ClN_4O_7S$: 791,32; найдено: 791,35.

Пример 225



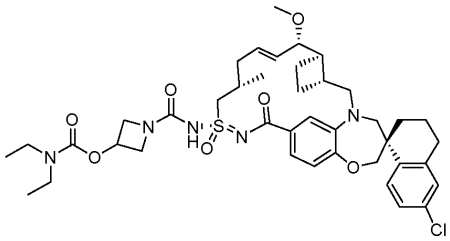
Стадия 1. Синтез соединения 225-1. цис-3-Амино-1-метилциклобутанол, HCl соль (340 мг, 3,36 ммоль), обрабатывали ДХМ (3,0 мл) и ДМФА (1,5 мл) при комнатной температуре. Добавляли DIEA (1,303 г, 10,1 ммоль), затем ди-трет-бутилдикарбонат (880 мг, 4,03 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc (15,0 мл), промывали 1н. раствором HCl (3,0 мл), насыщенным раствором $NaHCO_3$ (3,0 мл), насыщенным солевым раствором (3,0 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения 225-1, которое использовали напрямую.

Стадия 2. Синтез соединения 225-2. Соединение 225-1 (147 мг, 0,73 ммоль) в смеси ТГФ (1,5 мл) и ДМФА (1,5 мл) охлаждали до 0°C, добавляли NaH (60% мас. дисперсия в минеральном масле, 42 мг, 1,10 ммоль). После перемешивания в течение 20 мин добавляли EtI (137 мг, 0,876 ммоль). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем реакционную смесь разделяли между EtOAc (15,0 мл) и водой (3,0 мл). Органический слой промывали насыщенным солевым раствором (3,0 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали флэш-хроматографией на системе CombiFlash (4 г, силикагель, 0-43% EtOAc/гексаны). 2ой элюированный пик представлял собой требуемый продукт. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4,71 - 4,61 (м, 1H), 3,90 - 3,80 (м, 1H), 3,35 (к, J=7,0 Гц, 2H), 2,44 - 2,35 (м, 2H), 1,97 - 1,88 (м, 2H), 1,45 (с, 9H), 1,32 (д, J=0,9 Гц, 3H), 1,19 (т, J=7,0 Гц, 3H).

Стадия 3. Получение соединения 225-3. Соединение 225-2 из предыдущей стадии растворяли в ДХМ (2,4 мл) при комнатной температуре, по каплям добавляли 4н. раствор HCl в 1,4-диоксане (0,8 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и выпаривали вместе с EtOAc (3x) с получением соединения 225-3.

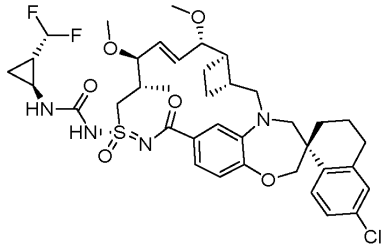
Стадия 4. Пример 225 синтезировали таким же образом, как пример 75, используя пример 109 и соединение 225-3, и DIEA. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,69 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,24 - 7,17 (м, 1H), 7,11 - 7,05 (м, 2H), 6,99 (с, 1H), 6,88 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,10 - 5,99 (м, 1H), 5,62 (дд, J=15,4, 8,9 Гц, 1H), 4,23 (дд, J=14,8, 7,0 Гц, 1H), 4,07 -4,00 (м, 2H), 3,96 - 3,86 (м, 1H), 3,86 - 3,74 (м, 3H), 3,66 (д, J=14,3 Гц, 1H), 3,42 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,29 (с, 3H), 3,12 - 3,02 (м, 1H), 2,89 - 2,73 (м, 2H), 2,57 - 2,31 (м, 6H), 2,28 - 2,02 (м, 7H), 1,86 - 1,73 (м, 4H), 1,41 (т, J=11,0 Гц, 1H), 1,31 (с, 3H), 1,19 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,14 (д, J=6,7 Гц, 3H). [M+H]+ рассч. для $C_{40}H_{53}ClN_4O_6S$: 753,39; найдено: 752,79.

Пример 226



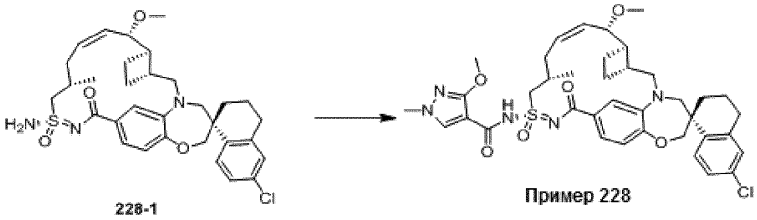
Пример 226 синтезировали таким же образом, как пример 75, используя транс-3-аминоциклобутилдиэтилкарбамат-тетракис-трифторуксусную кислоту и пример 109. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,72 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,16 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,09 (д, J=5,7 Гц, 2H), 6,95 - 6,86 (м, 2H), 5,95 (дт, J=14,3, 6,9 Гц, 1H), 5,56 (дд, J=15,2, 9,1 Гц, 1H), 5,15 - 5,05 (м, 1H), 4,45 - 4,22 (м, 3H), 4,15 - 3,89 (м, 4H), 3,83 (д, J=15,1 Гц, 1H), 3,74 (дд, J=9,2, 3,6 Гц, 1H), 3,70 - 3,54 (м, 2H), 3,35 (м, 4H), 3,27 (д, J=14,8 Гц, 1H), 3,24 (с, 3H), 3,06 (дд, J=15,3, 10,3 Гц, 1H), 2,89 - 2,66 (м, 2H), 2,54 - 2,39 (м, 2H), 2,33 (к, J=9,1 Гц, 1H), 2,24 - 2,03 (м, 3H), 2,01 - 1,65 (м, 6H), 1,43 (т, J=13,4 Гц, 1H), 1,13 (д, J=6.6).

Пример 227



Пример 227 синтезировали таким же образом, как пример 237, используя промежуточное соединение 375-2 и (1S,2R)-2-(дифторметил)циклопропан-1-амина гидрохлорид. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,74 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,24 - 7,14 (м, 2H), 7,12 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,91 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,02 - 5,91 (м, 1H), 5,86 - 5,66 (м, 2H), 4,23 (дд, J=15,1, 3,3 Гц, 1H), 4,08 (с, 2H), 3,95 - 3,76 (м, 2H), 3,72 (д, J=8,1 Гц, 1H), 3,67 (д, J=14,3 Гц, 1H), 3,31 (д, J=1,2 Гц, 7H), 3,15 - 3,05 (м, 1H), 2,92 - 2,69 (м, 3H), 2,54 (д, J=9,7 Гц, 1H), 2,46 - 2,29 (м, 1H), 2,17 - 2,00 (м, 2H), 2,00 - 1,91 (м, 2H), 1,91 -1,68 (м, 2H), 1,54 (м, 1H), 1,45 (т, J=13,2 Гц, 1H), 1,31 (с, 1H), 1,25 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,10 (к, J=6,6 Гц, 1H), 0,93 (м, 2H). ЖХМС-ИЭР+: рассч. для $C_{38}H_{48}ClF_2N_4O_6S$: 761,29 (M+H); найдено: 761,26 (M+H).

Пример 228

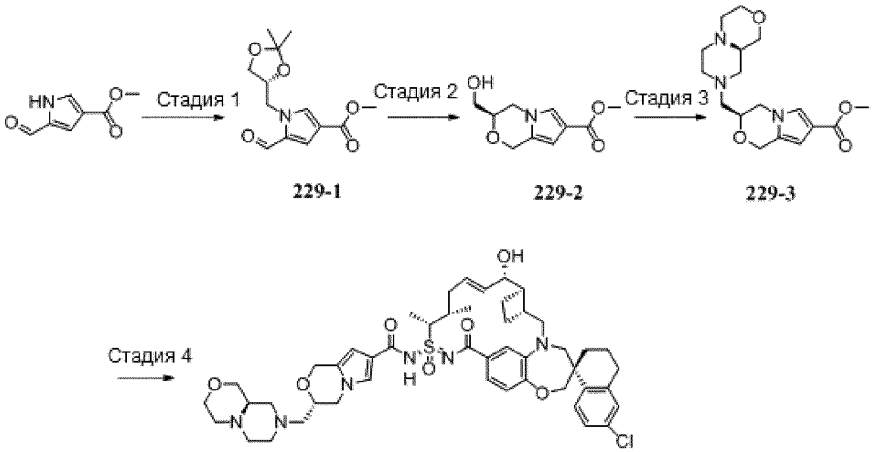



Получение промежуточного соединения 228-1: Перемешанную смесь соединения 106-2 (2,14 г, 3,42 ммоль), оксида магния (413 мг, 10,3 ммоль) и (1,3-бис-(2,4,6-триметилфенил)-2-имидазолидинилиден)дихлор(о-изопропоксифенилметилен)рутения (449 мг, 717 мкмоль) в 1,2-дихлорэтане (485 мл) нагревали при 80°C. Через 18,5 ч полученную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в смеси этилацетата (50 мл) и толуола (100 мл). Добавляли силикагель (40 г) и концентрировали полученную суспензию при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (0 - 65% этилацетата в гексанах) с получением смеси промежуточного соединения 106-4 и промежуточного соединения 228-1. Смесь очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (0,1% трифторуксусной кислоты в смеси ацетонитрил/вода) с получением промежуточного соединения 228-1. $^1$H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6) δ 7,79 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,39 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,31 (дд, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,24 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,14 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,89 (д, J=8,2 Гц, 1H), 5,82 (тд, J=9,8, 6,1 Гц, 1H), 5,54 - 5,43 (м, 1H), 4,28 - 4,17 (м, 1H), 4,11 (д, J=12,1 Гц, 1H), 4,01 (д, J=12,1 Гц, 1H), 3,94 (д, J=15,1 Гц, 1H), 3,78 (д, J=14,3 Гц, 1H),

3,64 (дд, J=14,3, 3,4 Гц, 1H), 3,49 (д, J=14,3 Гц, 1H), 3,40 (дд, J=14,3, 8,1 Гц, 1H), 3,28 (дд, J=15,2, 10,7 Гц, 1H), 3,23 (с, 3H), 2,88 - 1,27 (м, 15H), 1,17 (д, J=6,9 Гц, 3H). ЖХМС: 598,2.

Пример 228 синтезировали таким же образом, как пример, используя промежуточное соединение 228-1 и 3-метокси-1-метил-пиразол-4-карбоновую кислоту. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,14 (с, 1H), 7,78 - 7,68 (м, 1H), 7,37 (дд, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,32 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,16 - 7,09 (м, 2H), 6,91 (д, J=8,2 Гц, 1H), 5,88 - 5,76 (м, 1H), 5,55 - 5,45 (м, 1H), 4,31 - 4,24 (м, 1H), 4,14 - 3,98 (м, 6H), 3,95 - 3,88 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,79 - 3,66 (м, 2H), 3,48 (д, J=14,3 Гц, 1H), 3,30 (с, 3H), 3,27 - 3,19 (м, 1H), 2,97 - 2,72 (м, 3H), 2,57 - 2,35 (м, 3H), 2,34 - 2,23 (м, 1H), 2,17 - 2,08 (м, 1H), 2,02 - 1,90 (м, 3H), 1,89 -1,79 (м, 3H), 1,53 - 1,42 (м, 1H), 1,14 (д, J=7,0 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): рассч. H+ для $C_{38}H_{46}ClN_5O_6S$: 736,29; найдено: 736,08.

Пример 229




Стадия 1. Перемешанную смесь метил-5-формил-1H-пиррол-3-карбоксилата (700 мг, 4,57 ммоль), (S)-4-(йодметил)-2,2-диметил-1,3-диоксолана (2,12 г, 8,76 ммоль) и карбоната калия (1,58 г, 11,4 ммоль) в N,N-диметилформамиде (18 мл) нагревали до 85°C. Через 16 ч полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и последовательно добавляли диэтиловый эфир (250 мл), этилацетат (150 мл) и насыщенный водный раствор хлорида аммония (20 мл). Органический слой промывали водой (2×400 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (0 - 45% этилацетата в гексанах) с получением соединения 229-1

Стадия 2. Водный раствор хлороводорода (6,0 M, 2,87 мл, 17 ммоль) через шприц добавляли к перемешанному раствору соединения 229-1 (766 мг, 2,87 ммоль) в метаноле (11,5 мл) при комнатной температуре. Через 30 мин последовательно добавляли насыщенный водный раствор карбоната натрия (9 мл), насыщенный солевой раствор (30 мл) и воду (20 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (4×60 мл).

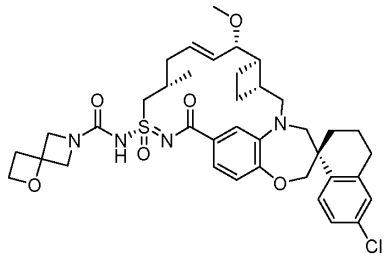
Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане (200 мл) и метаноле (1,16 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре. Через шприц добавляли трифторуксусную кислоту (2,19 мл, 28,7 ммоль). Через 1 мин через шприц добавляли триэтилсилан (4,81 мл, 30,1 ммоль). Через 40 мин через шприц последовательно добавляли трифторуксусную кислоту (4,38 мл, 57,4 ммоль) и триэтилсилан (9,6 мл, 60,2 ммоль). Через 30 мин последовательно добавляли насыщенный водный раствор карбоната натрия (43 мл) и насыщенный солевой раствор (100 мл). Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали дихлорметаном (100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (0 - 75% этилацетата в гексанах) с получением соединения 229-2.

Стадия 3. Йод (37,7 мг, 148 мкмоль) добавляли к перемешанной смеси соединения 229-2 (15 мг, 71 мкмоль), трифенилфосфина (38,9 мг, 148 мкмоль) и имидазола (14,5 мг, 213 мкмоль) в тетрагидрофуране (1,0 мл) при комнатной температуре. Через 50 мин последовательно добавляли (R)-октагидропиразино[2,1-c][1,4]оксазина дигидрохлорид (153 мг, 710 мкмоль), карбонат калия (294 мг, 2,13 ммоль) и ацетонитрил (1,0 мл) и нагревали полученную смесь до 60°C. Через 135 мин полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и последовательно добавляли воду (15 мл) и насыщенный солевой раствор (15 мл). Водный слой последовательно экстрагировали дихлорметаном (30 мл) и этилацетатом (30 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (0 - 9% метанола в дихлорметане) с получением соединения 229-3.

Стадия 4. Получение примера 229. Водный раствор гидроксида натрия (2,0 M, 54 мкл, 108 мкмоль) добавляли через шприц к перемешанной смеси соединения 229-3 (3,0 мг, 14 мкмоль) в тетрагидрофуране (0,7 мл) и метаноле (0,2 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь нагревали до 80°C. Через

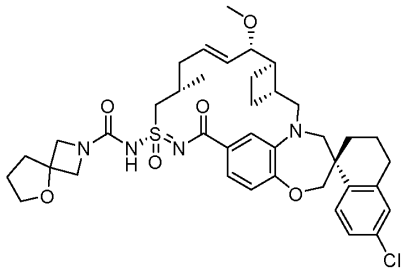
17,5 ч полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток азеотропно сушили, концентрируя при пониженном давлении из толуола (2 мл). Последовательно добавляли тетрагидрофуран (2 мл) и раствор хлороводорода (2,0 М в 1,4-диоксане, 27,2 мкл), и концентрировали полученную смесь при пониженном давлении. Остаток азетропно сушили, концентрируя при пониженном давлении из толуола (2 мл). Последовательно добавляли промежуточное соединение 359-4 (6,5 мг, 11 мкмоль), 4-диметиламинпиридин (4,0 мг, 33 мкмоль), триметиламин (6,1 мкл, 43 мкмоль) и дихлорметан (1,0 мл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре. Добавляли 3-(((этилимино)метилен)амино)-N,N-диметилпропан-1-амина гидрохлорид (2,7 мг, 14 мкмоль) и нагревали полученную смесь до 45°С. Через 60 мин полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (0,1% трифторуксусной кислоты в смеси ацетонитрил/вода) с получением примера 229. $^1$H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6) δ 7,78 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,31-7,17 (м, 3H), 7,15 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,00 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,31 (с, 1H), 5,93 - 5,79 (м, 1H), 5,74 (дд, J=15,3, 7,3 Гц, 1H), 4,93 (д, J=14,6 Гц, 1H), 4,79 (д, J=14,5 Гц, 1H), 4,54 - 1,66 (м, 40H), 1,56 (д, J=7,1 Гц, 3H), 1,54 - 1,43 (м, 1H), 1,10 - 0,98 (м, 3H). ЖХМС: 901,3.

Пример 230



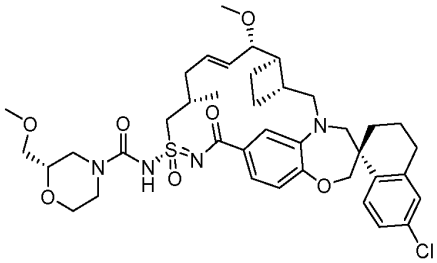
Пример 230 получали таким же образом, как пример 75, используя 1-окса-6-азаспиро[3.3]гептан, триэтиламин и пример 109. $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7,65 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,18 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,05 (дд, J=8,2, 1,8 Гц, 1H), 6,92 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,85 (д, J=1,9 Гц, 1H), 5,88 (дт, J=14,3, 6,8 Гц, 1H), 5,49 (дд, J=15,2, 8,8 Гц, 1H), 4,40 (т, J=7,4 Гц, 2H), 4,27 - 3,91 (м, 5H), 3,86 - 3,53 (м, 4H), 3,19 (дд, J=13,7, 10,6 Гц, 1H), 3,13 (с, 3H), 3,01 (дд, J=15,2, 10,4 Гц, 1H), 2,89 - 2,58 (м, 4H), 2,41 - 2,29 (м, 3H), 2,29 - 2,04 (м, 2H), 2,02 - 1,59 (м, 7H), 1,36 (д, J=9,7 Гц, 1H), 1,24 (с, 1H), 1,01 (д, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H] Рассчитано для $C_{38}H_{47}ClN_4O_6S$: 723,21; найдено 722,71.

Пример 231



Пример 231 получали таким же образом, как пример 75, используя 5-окса-2-азаспиро[3.4]октан, триэтиламин и пример 109. $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7,65 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,18 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,06 (дд, J=8,2, 1,8 Гц, 1H), 6,92 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,86 (д, J=1,9 Гц, 1H), 5,89 (дт, J=14,3, 6,8 Гц, 1H), 5,49 (дд, J=15,2, 8,8 Гц, 1H), 4,14 - 3,84 (м, 5H), 3,75 (т, J=6,7 Гц, 3H), 3,66 - 3,54 (м, 2H), 3,20 (д, J=14,2 Гц, 1H), 3,13 (с, 3H), 3,01 (дд, J=15,3, 10,4 Гц, 1H), 2,86 - 2,60 (м, 3H), 2,43 - 2,28 (м, 2H), 2,29 - 2,08 (м, 2H), 2,07 - 1,91 (м, 4H), 1,84 (дк, J=11,3, 5,4, 4,1 Гц, 4H), 1,70 (ддт, J=23,7, 15,0, 7,1 Гц, 3H), 1,48 - 1,17 (м, 2H), 1,02 (д, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H] Рассчитано для $C_{39}H_{49}ClN_4O_6S$: 737,31; найдено 736,84.

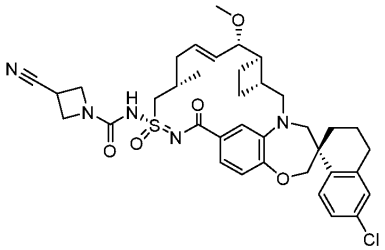
Пример 232



Пример 232 синтезировали таким же образом, как пример 75, используя пример 109 и (2S)-2-(метоксиметил)морфолина гидрохлорид и DIEA. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,75 (д, J=8,5 Гц, 1H),

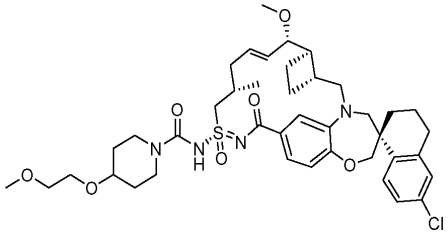
7,19 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,15 - 7,05 (м, 2H), 6,94 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,87 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,00 - 5,90 (м, 1H), 5,58 (дд, J=15,2, 9,3 Гц, 1H), 4,39 (дд, J=14,9, 6,4 Гц, 1H), 4,27 - 4,02 (м, 4H), 3,89 (дд, J=28,9, 13,1 Гц, 2H), 3,76 (дд, J=9,3, 3,7 Гц, 1H), 3,67 (д, J=14,6 Гц, 1H), 3,63 - 3,41 (м, 4H), 3,39 (с, 3H), 3,28 - 3,23 (м, 4H), 3,12 - 3,02 (м, 1H), 2,88 - 2,70 (м, 3H), 2,55 - 2,41 (м, 2H), 2,38 - 2,26 (м, 1H), 2,23 -2,07 (м, 3H), 2,00 - 1,69 (м, 7H), 1,50 - 1,36 (м, 2H), 1,14 (д, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): рассч. H+ для $C_{39}H_{51}ClN_4O_7S$: 755,32; найдено: 754,99.

Пример 233



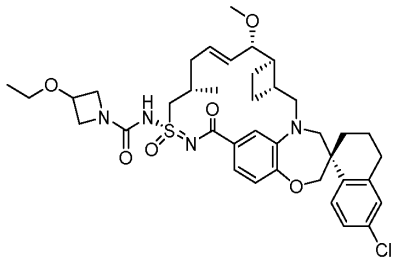
Пример 233 синтезировали таким же образом, как пример 75, используя пример 109 и 3-циано-азетидина гидрохлорид, и триэтиламин. $^1$H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d3) δ 7,71 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,20 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,13 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,00 (дд, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 6,91 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,88 (д, J=1,9 Гц, 1H), 5,84 (дт, J=14,1, 6,7 Гц, 1H), 5,53 (дд, J=15,2, 9,2 Гц, 1H), 4,32 (дд, J=15,1, 6,4 Гц, 1H), 4,24 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 4,05 (д, J=1,9 Гц, 2H), 3,79 (д, J=15,5 Гц, 1H), 3,70 (д, J=14,1 Гц, 1H), 3,67 -3,61 (м, 1H), 3,55 (тт, J=9,1, 6,0 Гц, 1H), 3,39 (дд, J=15,0, 4,9 Гц, 1H), 3,22 (д, J=14,2 Гц, 1H), 3,16 (с, 3H), 3,03 (дд, J=15,4, 10,3 Гц, 1H), 2,85 - 2,66 (м, 2H), 2,42 (дд, J=9,4, 5,6 Гц, 1H), 2,33 (дд, J=14,3, 5,9 Гц, 1H), 2,22 (п, J=9,4 Гц, 1H), 2,14 - 1,97 (м, 3H), 1,90 - 1,61 (м, 6H), 1,45 - 1,33 (м, 1H), 1,05 (д, J=6,6 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{37}H_{44}ClN_5O_5S$: 706,28; найдено: 705,8.

Пример 234



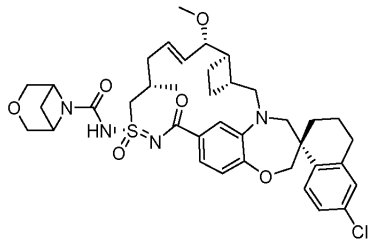
Пример 234 синтезировали таким же образом, как пример 75, используя пример 109 и 4-(2-метоксиэтокси)пиперидин. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,75 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,14 - 7,06 (м, 2H), 6,94 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,88 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,02 - 5,89 (м, 1H), 5,63 - 5,52 (м, 1H), 4,37 (дд, J=14,9, 6,3 Гц, 1H), 4,13 - 4,04 (м, 2H), 4,04 - 3,80 (м, 3H), 3,76 (дд, J=9,3, 3,7 Гц, 1H), 3,71 - 3,51 (м, 7H), 3,39 (с, 3H), 3,30 (с, 1H), 3,28 - 3,23 (м, 4H), 3,08 (дд, J=15,3, 10,3 Гц, 1H), 2,89 - 2,69 (м, 2H), 2,55 - 2,40 (м, 2H), 2,38 - 2,26 (м, 1H), 2,23 - 2,03 (м, 3H), 2,01 - 1,68 (м, 8H), 1,61 - 1,29 (м, 4H), 1,14 (д, J=6,6 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): рассч. H+ для $C_{41}H_{55}ClN_4O_7S$: 783,35; найдено: 783,61.

Пример 235



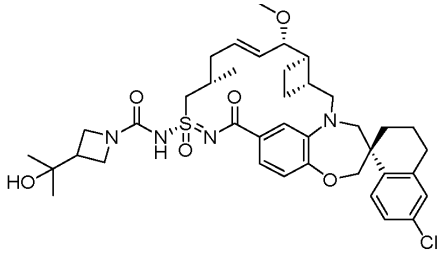
Пример 235 синтезировали таким же образом, как пример 182, используя 3-этоксиазетидин вместо рац-(1R,2R)-2-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)циклопропан-1-амина. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,76 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,28 - 7,04 (м, 3H), 7,01 - 6,77 (м, 2H), 6,03 (с, 1H), 5,54 (дд, J=15,1, 9,4 Гц, 1H), 4,46 - 4,10 (м, 4H), 4,06 (д, J=2,2 Гц, 2H), 3,86 (д, J=14,6 Гц, 2H), 3,78 (дд, J=9,1, 3,5 Гц, 1H), 3,66 (д, J=13,9 Гц, 2H), 3,57 - 3,41 (м, 2H), 3,26 (с, 3H), 3,05 (дд, J=15,1, 10,3 Гц, 2H), 2,79 (д, J=18,0 Гц, 2H), 2,48 (с, 2H), 2,36 (д, J=9,8 Гц, 2H), 2,12 (д, J=13,4 Гц, 2H), 1,94 (д, J=12,1 Гц, 2H), 1,77 (тт, J=17,9, 9,5 Гц, 2H), 1,43 (т, J=13,0 Гц, 1H), 1,31 (с, 3H), 1,22 (т, J=7,0 Гц, 2H), 1,12 (д, J=6,2 Гц, 2H), 0,95 - 0,88 (м, 1H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{38}H_{44}ClN_5O_6S$: 725,31; найдено: 724,71.

Пример 236



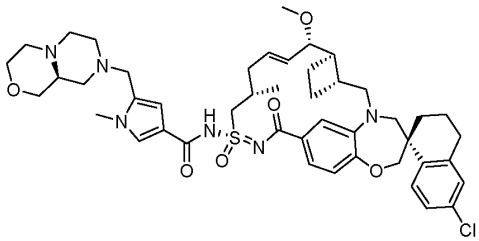
Пример 236 синтезировали таким же образом, как пример 75, используя пример 109 и 3-окса-6-азабицикло[3.1.1]гептана тозилат. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,75 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,21 - 7,17 (м, 1H), 7,12 (д, J=2,3 Гц, 2H), 6,93 (д, J=8,2 Гц, 2H), 5,98 (дд, J=14,8, 7,4 Гц, 1H), 5,59 (дд, J=15,2, 8,9 Гц, 1H), 4,33 (м, 2H), 4,27 (м, 3H), 4,13 - 4,01 (м, 2H), 3,89 - 3,80 (м, 3H), 3,77 (дд, J=9,2, 3,7 Гц, 1H), 3,67 (д, J=14,1 Гц, 2H), 3,27 (д, J=5,6 Гц, 4H), 3,08 (дд, J=15,4, 10,3 Гц, 1H), 2,88 - 2,74 (м, 2H), 2,66 (к, J=6,9 Гц, 1H), 2,56 - 2,43 (м, 3H), 2,35 (т, J=9,1 Гц, 1H), 2,25 - 2,07 (м, 4H), 2,04 - 1,87 (м, 2H), 1,87 - 1,70 (м, 3H), 1,45 (т, J=12,6 Гц, 1H), 1,14 (д, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+: рассч. для $C_{38}H_{48}ClN_4O_6S$: 723,29 (M+H); найдено: 722,97 (M+H).

Пример 237



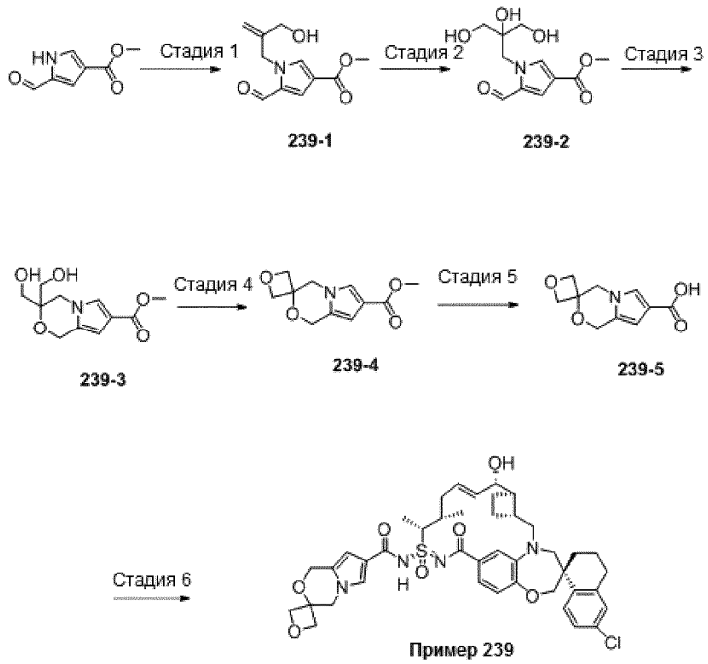
К смеси примера 109 (10 мг, 0,017 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли 4-нитрофенилхлорформиат (6,7 мг, 0,033 ммоль), DMAP (8 мг, 0,067 ммоль) и триэтиламин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 4 ч добавляли 2-(азетидин-3-ил)пропан-2-ол (6,7 мг, 0,059 ммоль) и непрерывно перемешивали смесь в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали, растворяли в MeOH (2 мл), фильтровали и очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ, люируя 60-100% ACN/$H_2O$ с 0,1% ТФК, с получением примера 237. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-$d_4$) δ 7,72 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,25 - 7,02 (м, 3H), 6,90 (д, J=8,3 Гц, 2H), 5,95 (дд, J=14,9, 7,6 Гц, 1H), 5,56 (дд, J=15,2, 9,0 Гц, 1H), 4,27 (дд, J=14,9, 6,3 Гц, 1H), 4,11 - 3,87 (м, 7H), 3,85 -3,69 (м, 2H), 3,63 (т, J=15,5 Гц, 2H), 3,24 (с, 3H), 3,14 - 2,98 (м, 1H), 2,88 - 2,54 (м, 3H), 2,54 - 2,23 (м, 3H), 2,23 - 2,00 (м, 3H), 2,00 - 1,62 (м, 7H), 1,42 (т, J=12,8 Гц, 1H), 1,20 -1,06 (м, 9H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H] Рассчитано для $C_{39}H_{51}ClN_4O_6S$: 739,33; найдено 738,98.

Пример 238



Пример 238 синтезировали по такой же последовательности, как пример 284, за исключением того, что на стадии 1 использовали (9aS)-1,3,4,6,7,8,9,9a-октагидропиразино[2,1-c][1,4]оксазина дигидрохлорид, и в реакционную смесь добавляли также триэтиламин (2 экв.) перед добавлением STAB. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,71 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,58 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,35 (дд, J=8,3, 1,8 Гц, 1H), 7,03 (дд, J=10,5, 2,2 Гц, 2H), 6,86 - 6,75 (м, 3H), 6,22 - 6,11 (м, 1H), 5,69 (дд, J=15,4, 8,2 Гц, 1H), 4,17 - 4,08 (м, 1H), 4,05 - 3,90 (м, 7H), 3,84 - 3,73 (м, 7H), 3,63 (д, J=14,7 Гц, 1H), 3,46 (д, J=14,0 Гц, 1H), 3,24 - 3,07 (м, 5H), 3,05 - 2,68 (м, 8H), 2,59 - 2,38 (м, 4H), 2,34 - 2,21 (м, 3H), 2,07 (д, J=13,7 Гц, 1H), 2,01 - 1,92 (м, 3H), 1,90 - 1,81 (м, 3H), 1,40 - 1,30 (м, 1H), 1,16 (д, J=6,2 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): рассч. H+ для $C_{46}H_{59}ClN_6O_6S$: 859,39; найдено: 859,15.

Пример 239




Стадия 1. Ди-трет-бутилдиазен-1,2-дикарбоксилат (4,51 г, 19,6 ммоль) добавляли тремя равными порциями, в течение 5 мин, к перемешанной смеси метил-5-формил-1H-пиррол-3-карбоксилата (2,00 г, 13,1 ммоль), 2-метиленпропан-1,3-диола (5,32 мл, 65,3 ммоль) и трифенилфосфина (6,17 г, 23,5 ммоль) в тетрагидрофуране (120 мл) при 0°C и оставляли реакционную смесь медленно нагреваться до комнатной температуры. Через 42 ч полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (0 - 43% этилацетата в гексанах) с получением соединения 239-1.

Стадия 2. AD-mix-β (14,9 г) добавляли к энергично перемешиваемому раствору соединения 239-1 (2,06 г, 9,24 ммоль) в трет-бутиловом спирте (55 мл) и воде (55 мл) при комнатной температуре. Через 21 ч добавляли насыщенный водный раствор бисульфита натрия (34 мл). Через 30 мин последовательно добавляли насыщенный солевой раствор (50 мл) и воду (20 мл). Водный слой последовательно экстрагировали этилацетатом (2×200 мл) и дихлорметаном (200 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. К водному слою добавляли метанол (300 мл), и полученную неоднородную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Фильтрат объединяли с остатком от концентрирования объединенных органических слоев и концентрировали полученную смесь при пониженном давлении. Последовательно добавляли метанол (300 мл) и тетрагидрофуран (200 мл) и энергично растирали полученный неоднородный слой, и затем энергично перемешивали. Через 15 мин полученную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Последовательно добавляли метанол (100 мл) и тетрагидрофуран (200 мл). Добавляли силикагель (24 г) и концентрировали полученную суспензию при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (0 - 20% метанола в дихлорметане) с получением соединения 239-2.

Стадия 3. Трифторуксусную кислоту (3,65 мл, 47,7 ммоль) через шприц добавляли к перемешанному раствору соединения 239-2 (1,23 г, 4,77 ммоль) в дихлорметане (300 мл) и метаноле (3,87 мл) при комнатной температуре. Через 1 мин через шприц добавляли триэтилсилан (8,00 мл, 50,1 ммоль). Через 7 мин через шприц последовательно добавляли трифторуксусную кислоту (9,13 мл, 119 ммоль) и триэтилсилан (19,0 мл, 119 ммоль). Через 7 ч добавляли основной оксид алюминия (35 г) и концентрировали полученную суспензию при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (0 - 9% метанола в дихлорметане) с получением соединения 239-3.

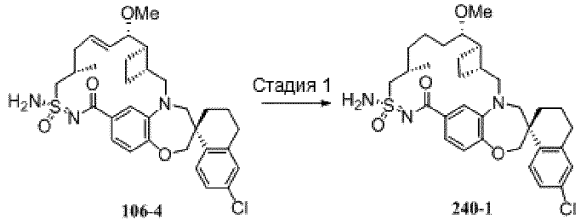
Стадия 4. Ди-изо-пропилдиазен-1,2-дикарбоксилат (147 мкл, 746 мкмоль) добавляли через шприц к перемешанной смеси соединения 239-3 (60,0 мг, 249 мкмоль) и трифенилфосфина (209 мг, 796 мкмоль) в толуоле (3,0 мл) при комнатной температуре и нагревали полученную смесь до 140°C в микроволновом реакторе. Через 30 мин полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (0 - 48% этилацетата в гексанах) с получением соединения 239-4

Стадия 5. Водный раствор гидроксида натрия (2,0 M, 400 мкл, 800 мкмоль) через шприц добавляли к перемешанному раствору соединения 239-4 (16 мг, 69 мкмоль) в тетрагидрофуране (0,6 мл) и метаноле (0,4 мл) при комнатной температуре и нагревали полученную смесь до 75°C. Через 110 мин полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и последовательно добавляли водный раствор хлороводорода (2,0 M, 0,7 мл) и насыщенный солевой раствор (5 мл). Водный слой последовательно экстрагирова-

ли дихлорметаном (2×15 мл) и этилацетатом (15 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 239-5.

Стадия 6. Пример 239 синтезировали таким же образом, как пример 106, используя промежуточное соединение 359-4 вместо примера 109 и используя соединение 239-5 вместо 2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)уксусной кислоты. $^1$Н ЯМР (400 МГц, ацетон-d6) δ 7,78 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 7,48 (с, 1Н), 7,29 - 7,13 (м, 4Н), 7,00 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 6,31 (с, 1Н), 5,93 - 5,80 (м, 1Н), 5,74 (дд, J=15,3, 7,4 Гц, 1Н), 4,90 (с, 2Н), 4,71 (д, J=7,0 Гц, 2Н), 4,51 (дд, J=7,1, 2,8 Гц, 2Н), 4,47 - 4,04 (м, 5Н), 3,88 (д, J=15,2 Гц, 1Н), 3,74 (д, J=14,3 Гц, 1Н), 3,40 (д, J=14,3 Гц, 1Н), 3,19 (дд, J=15,3, 8,9 Гц, 1Н), 2,97 - 1,63 (м, 15Н), 1,56 (д, J=7,1 Гц, 3Н), 1,54 - 1,45 (м, 1Н), 1,12 - 0,99 (м, 3Н). ЖХМС: 789,0.

Пример 240

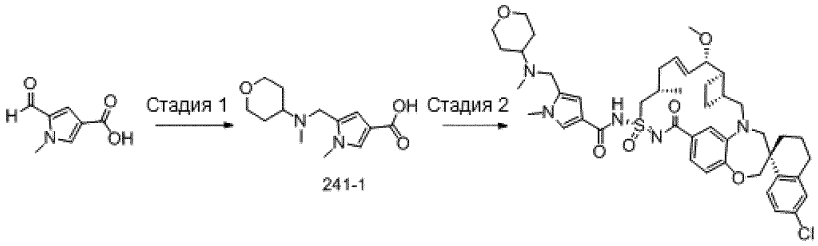


Пример 240

Стадия 1. Энергично перемешиваемую смесь соединения 106-4 (30,0 мг, 50,2 мкмоль) и оксида платины (IV) (5,7 мг, 25,1 мкмоль) в этаноле (1,5 мл) помещали в атмосферу газообразного водорода (1 атм.) при комнатной температуре. Через 220 мин полученную смесь фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 240-1.

Стадия 2. Пример 240 синтезировали таким же образом, как пример 106, используя соединение 240-1 вместо 106-4. $^1$Н ЯМР (400 МГц, ацетон-d6) δ 8,13 (с, 1Н), 7,80 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 7,46 (дд, J=8,2, 1,9 Гц, 1Н), 7,41 (д, J=1,9 Гц, 1Н), 7,26 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1Н), 7,15 (д, J=2,3 Гц, 1Н), 6,94 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 4,13 (д, J=12,1 Гц, 1Н), 4,08 (с, 3Н), 4,05 (д, J=12,1 Гц, 1Н), 3,91 (д, J=14,6 Гц, 1Н), 3,86 (с, 3Н), 3,74 (т, J=16,3 Гц, 2Н), 3,46 (д, J=14,4 Гц, 1Н), 3,40 - 3,30 (м, 1Н), 3,32 (с, 3Н), 3,19 (дд, J=15,1, 9,7 Гц, 1Н), 3,07 - 1,33 (м, 20Н), 1,07 (д, J=6,6 Гц, 3Н). ЖХМС: 738,1.

Пример 241

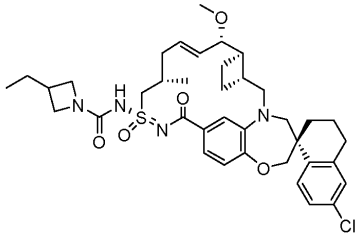



Стадия 1. Смесь 5-формил-1-метил-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты (150 мг, 0,98 ммоль), N-метилтетрагидро-2Н-пиран-4-амина (118 мг, 1,03 ммоль) и уксусной кислоты (0,11 мл, 1,96 ммоль) в ДХЭ (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение двух дней. Добавляли боргидрид натрия (74 мг, 1,96 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре еще 16 ч. Добавляли 5 мл воды, чтобы погасить реакцию. Затем смесь концентрировали досуха. Неочищенный остаток загружали на силикагель и очищали колоночной хроматографией, используя 10-50% MeOH в ДХМ, с получением промежуточного соединения 241-1. ЖХМС-ИЭР+: $[M+H]^+$ рассч. для $C_{13}H_{20}N_2O_3$: 253,16; найдено: 252,82.

Стадия 2. Пример 241 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя промежуточное соединение 241-1 и пример 109. $^1$Н ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,12 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 7,66 (с, 2Н), 7,29 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 7,09 (с, 1Н), 7,01 (д, J=8,3 Гц, 2Н), 6,86 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 6,14 (д, J=14,7 Гц, 1Н), 5,65 (т, J=12,0 Гц, 1Н), 4,63 (с, 2Н), 4,27 (с, 2Н), 4,14 (д, J=11,5 Гц, 2Н), 4,03 (с, 1Н), 3,97 - 3,90 (м, 1Н), 3,79 (с, 3Н), 3,66 (д, J=14,2 Гц, 2Н), 3,53 (д, J=12,7 Гц, 2Н), 3,31 (с, 3Н), 3,27 (с, 2Н), 3,19 (с, 2Н), 2,83 (с, 4Н), 2,66 (с, 1Н), 2,47 (с, 2Н), 2,23 (д, J=7,8 Гц, 2Н), 2,11 (д, J=11,6 Гц, 2Н), 2,00 -1,89 (м, 3Н), 1,82 (с, 2Н), 1,41 (с,

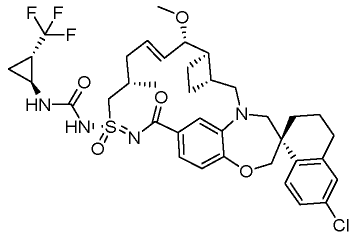
2H), 1,31 (с, 3H), 1,15 (д, J=6,3 Гц, 2H), 0,98 - 0,85 (м, 2H). ЖХМС-ИЭР+ $[M+H]^+$ рассч. для $C_{45}H_{58}ClN_5O_6S$: 832,39; найдено: 832,40.

Пример 242



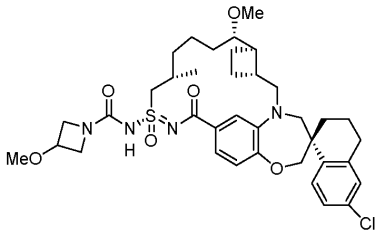
Пример 242 синтезировали таким же образом, как пример 75, используя пример 109 и 3-этилазетидин. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,70 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,18 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,12 - 7,06 (м, 2H), 6,94 - 6,89 (м, 2H), 5,92 (дт, J=13,6, 6,4 Гц, 1H), 5,53 (дд, J=15,2, 8,9 Гц, 1H), 4,40 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,18 - 4,01 (м, 4H), 3,82 (д, J=15,3 Гц, 1H), 3,77 - 3,61 (м, 4H), 3,25 (с, 4H), 2,96 (дд, J=15,2, 10,3 Гц, 1H), 2,76 (дд, J=11,6, 4,4 Гц, 2H), 2,63 - 2,21 (м, 2H), 2,18 - 1,89 (м, 5H), 1,78 (дк, J=17,1, 9,6 Гц, 2H), 1,69 - 1,57 (м, 3H), 1,38 (к, J=12,9, 11,5 Гц, 1H), 1,25 (с, 1H), 1,09 (д, J=6,4 Гц, 3H), 0,89 (т, J=7,3 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{38}H_{49}ClN_4O_5S$: 709,31; найдено: 708,95.

Пример 243



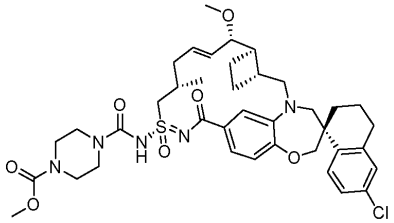
Пример 243 синтезировали таким же образом, как пример 75, используя пример 109 и (1S,2S)-2-(трифторметил)циклопропан-1-амина гидрохлорид. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,77 - 7,67 (м, 1H), 7,17 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,10 (с, 2H), 6,96 - 6,87 (м, 2H), 6,02 (т, J=7,9 Гц, 1H), 5,61 (дд, J=15,1, 8,9 Гц, 1H), 4,26 (д, J=13,3 Гц, 1H), 4,05 (с, 2H), 3,87 - 3,68 (м, 2H), 3,66 (д, J=14,2 Гц, 1H), 3,28 (м, 4H), 3,12 - 3,06 (м, 1H), 3,03 (дд, J=7,9, 4,6 Гц, 1H), 2,84 (д, J=16,2 Гц, 1H), 2,79 - 2,69 (м, 1H), 2,48 (д, J=15,1 Гц, 2H), 2,38 (с, 1H), 2,32 - 2,15 (м, 1H), 2,10 (д, J=13,6 Гц, 1H), 2,06 - 1,92 (м, 2H), 1,87 (д, J=10,6 Гц, 1H), 1,80 (к, J=6,8, 5,7 Гц, 1H), 1,62 (м, 1H), 1,40 (дд, J=25,6, 13,0 Гц, 2H), 1,31 (д, J=3,7 Гц, 2H), 1,20 (дт, J=7,6, 6,1 Гц, 1H), 1,15 (м, 4H). ЖХМС-ИЭР+: рассч. для $C_{37}H_{45}ClF_3N_4O_5S$: 749,27 (M+H); найдено: 749,40 (M+H).

Пример 244



Дифенилкарбонат (29,4 мг, 137 мкмоль) добавляли к перемешанной смеси соединения 240-1 (9,5 мг, 16 мкмоль) и 4-(диметиламино)пиридина (9,7 мг, 79 мкмоль) в ацетонитриле (0,6 мл) при комнатной температуре. Через 21 ч последовательно добавляли 4-метоксиазетидина гидрохлорид (48,9 мг, 396 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (152 мкл, 871 мкмоль) и нагревали полученную смесь до 55°C. Через 150 мин полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (0,1% трифторуксусной кислоты в смеси ацетонитрил/вода) с получением примера 244. $^1$H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6) δ 7,79 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,31 - 7,21 (м, 2H), 7,17 - 7,11 (м, 2H), 6,98 (д, J=8,1 Гц, 1H), 4,35 - 3,78 (м, 7H), 3,73 (д, J=14,3 Гц, 1H), 3,49 - 3,22 (м, 4H), 3,30 (с, 3H), 3,24 (с, 3H), 3,16 (дд, J=15,4, 8,6 Гц, 1H), 2,92 - 1,25 (м, 16H), 1,12 (д, J=6,7 Гц, 3H). ЖХМС: 713,1.

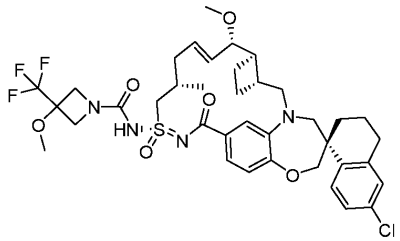
Пример 245



Пример 245 синтезировали таким же образом, как пример 75, используя пример 109 и метилпипера-

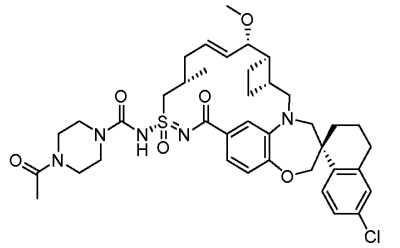
зин-1-карбоксилат. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,74 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,14 - 7,06 (м, 2H), 6,94 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,87 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,00 - 5,89 (м, 1H), 5,58 (дд, J=15,2, 9,3 Гц, 1H), 4,39 (дд, J=14,9, 6,4 Гц, 1H), 4,12 - 4,02 (м, 2H), 3,85 (д, J=15,1 Гц, 1H), 3,79 - 3,71 (м, 4H), 3,70 - 3,56 (м, 5H), 3,53 - 3,43 (м, 4H), 3,27 - 3,24 (м, 4H), 3,08 (дд, J=15,3, 10,3 Гц, 1H), 2,87 - 2,71 (м, 2H), 2,54 - 2,41 (м, 2H), 2,37 - 2,26 (м, 1H), 2,23 - 2,07 (м, 3H), 2,00 - 1,86 (м, 3H), 1,86 - 1,68 (м, 4H), 1,50 - 1,37 (м, 1H), 1,14 (д, J=6,6 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): рассч. H+ для $C_{39}H_{50}ClN_5O_7S$: 768,31; найдено: 767,73.

Пример 246



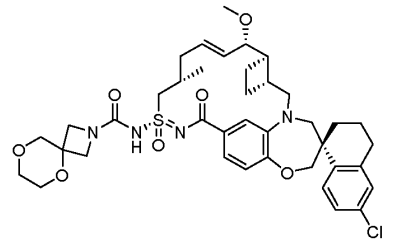
Пример 246 синтезировали таким же образом, как пример 237, используя пример 109 и 3-метокси-3-(трифторметил)азетидина гидрохлорид. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,75 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,12 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=8,1, 1,9 Гц, 1H), 6,94 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,89 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,96 (дт, J=14,3, 6,8 Гц, 1H), 5,59 (дд, J=15,2, 9,2 Гц, 1H), 4,35 (дд, J=14,9, 6,4 Гц, 1H), 4,15 (д, J=24,8 Гц, 5H), 4,09 (д, J=1,2 Гц, 2H), 3,85 (д, J=15,1 Гц, 1H), 3,76 (дд, J=9,2, 3,7 Гц, 1H), 3,64 (дд, J=23,7, 14,6 Гц, 2H), 3,53 (д, J=1,1 Гц, 3H), 3,26 (м, 4H), 3,08 (дд, J=15,3, 10,3 Гц, 1H), 2,90 - 2,65 (м, 2H), 2,46 (дд, J=14,8, 5,5 Гц, 2H), 2,33 (п, J=9,1 Гц, 1H), 2,19 (дт, J=14,6, 7,2 Гц, 1H), 2,12 (д, J=12,9 Гц, 2H), 2,03 - 1,86 (м, 1H), 1,79 (тт, J=17,7, 9,6 Гц, 3H), 1,45 (т, J=12,5 Гц, 1H), 1,33 (д, J=16,3 Гц, 1H), 1,15 (д, J=6,7 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+: рассч. для $C_{38}H_{47}ClF_3N_4O_6S$: 779,28 (M+H); найдено: 779,62 (M+H).

Пример 247



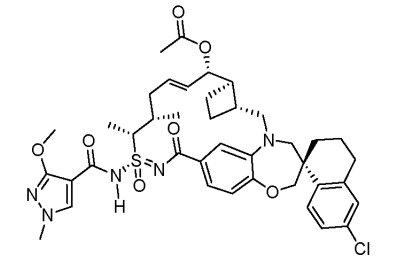
Пример 247 получали таким же образом, как пример 237, используя 1-(пиперазин-1-ил)этан-1-он, триэтиламин и пример 109. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H] рассчитано для $C_{39}H_{50}ClN_5O_6S$: 752,32; найдено 751,80.

Пример 248



Пример 248 получали таким же образом, как пример 237, используя 5,8-диокса-2-азаспиро[3.5]нонан, триэтиламин и пример 109. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H] рассчитано для $C_{39}H_{49}ClN_4O_7S$: 753,30; найдено 752,88.

Пример 249

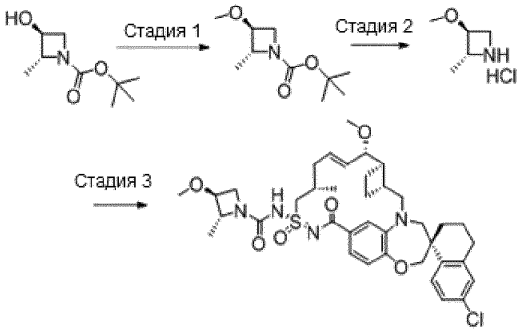


Перемешанный раствор примера 359 (60 мг, 0,081 ммоль) в уксусном ангидриде (10 мл) нагревали при 60°C в течение 4 ч. Добавляли воду и экстрагировали смесь дихлорметаном. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом магния и удаляли растворитель при пониженном давлении, и очищали обращенно-фазовой хроматографией, используя 0,1% ТФК в 70-95% ацетонитриле, с получением приме-

ра 249. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,86 - 7,61 (м, 3H), 7,35 -7,15 (м, 3H), 7,10 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,93 (д, J=8,3 Гц, 1H), 5,83 (с, 1H), 5,60 (дд, J=15,4, 6,7 Гц, 1H), 5,37 - 5,17 (м, 1H), 4,21 - 3,96 (м, 5H), 3,92 (д, J=15,2 Гц, 1H), 3,82 (д, J=12,5 Гц, 3H), 3,75 - 3,63 (м, 2H), 3,26 (д, J=14,7 Гц, 1H), 3,01 (дд, J=15,6, 7,5 Гц, 1H), 2,78 (дд, J=10,7, 5,1 Гц, 2H), 2,63 - 2,46 (м, 2H), 2,16 (д, J=16,3 Гц, 3H), 2,01 - 1,82 (м, 4H), 1,82 - 1,63 (м, 3H), 1,57 (д, J=7,2 Гц, 3H), 1,42 (д, J=9,3 Гц, 2H), 1,26 (д, J=13,1 Гц, 4H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{40}H_{48}ClN_5O_7S$: 778,30; найдено: 778,35.

Пример 250.

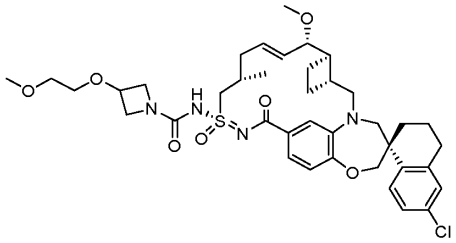
Стадия 1. К раствору трет-бутил-(2R,3S)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-карбоксилата (50 мг, 0,267 ммоль) в сухом ТГФ (1,3 мл) добавляли 60% гидрид натрия (дисперсия в масле) (15 мг, 0,401 ммоль). Температуру смеси поддерживали при 0°C. После завершения добавления продолжали перемешивание при той же температуре в течение 10 мин. Затем по каплям добавляли йодметан (0,02 мл, 0,321 ммоль) и оставляли нагреваться до комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали при указанной температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением трет-бутил-(2R,3S)-3-метокси-2-метилазетидин-1-карбоксилата.




Стадия 2. К раствору трет-бутил(2R,3S)-3-метокси-2-метилазетидин-1-карбоксилата (53,7 мг, 0,267 ммоль) в изопропиловом спирте (1,65 мл), добавляли раствор хлороводорода в диоксане (4 М, 0,2 мл, 0,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 25 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением (2R,3S)-3-метокси-2-метилазетидина гидрохлорида.

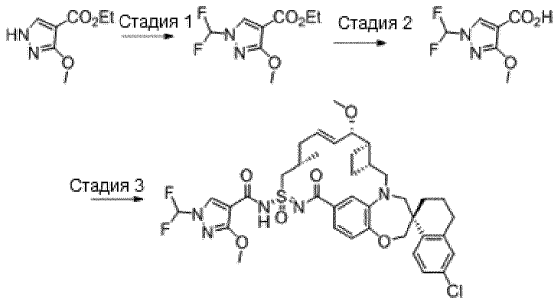
Стадия 3. К раствору примера 109 (10 мг, 0,0167 ммоль), нитрофенилхлорформиата (4,04 мг, 0,0201 ммоль) и DMAP (4,08 мг, 0,0334 ммоль) в ДХМ (0,4 мл) добавляли триэтиламин (0,04 мл, 0,29 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Добавляли раствор (2R,3S)-3-метокси-2-метилазетидина гидрохлорида (11,5 мг, 0,0836 ммоль) и триэтиламина (0,05 мл, 0,359 ммоль) в ДХМ (0,4 мл) и перемешивали в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток снова растворяли в ДМСО (2 мл) и очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ на системе Gilson, и элюировали смесью 50-100% ACN/$H_2O$ с 0,1% ТФК с получением примера 250. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,73 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,17 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,12 - 7,07 (м, 2H), 6,91 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,89 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,95 (дт, J=14,4, 6,6 Гц, 1H), 5,56 (дд, J=15,2, 9,1 Гц, 1H), 4,31 (дд, J=14,8, 6,2 Гц, 1H), 4,23 - 4,11 (м, 2H), 4,06 (д, J=1,8 Гц, 2H), 3,83 (д, J=15,1 Гц, 1H), 3,77 - 3,71 (м, 3H), 3,65 (д, J=14,2 Гц, 1H), 3,61 - 3,52 (м, 1H), 3,24 (с, 3H), 3,06 (дд, J=15,3, 10,3 Гц, 1H), 2,90 - 2,62 (м, 2H), 2,54 - 2,39 (м, 2H), 2,39 - 2,22 (м, 1H), 2,22 - 2,02 (м, 3H), 1,97 - 1,63 (м, 6H), 1,50 - 1,38 (м, 4H), 1,13 (д, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{38}H_{49}ClN_4O_6S$: 725,31; найдено: 724,92.

Пример 251



Пример 251 получали таким же образом, как пример 362, используя пример 109 и 3-(2-метокси-этокси)азетидина гидрохлорид. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): $[M+H]^+$ рассч. для $C_{39}H_{51}ClN_4O_7S$: 755,3240; найдено: 754,79. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,73 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,17 (дд, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,13 - 7,06 (м, 2H), 6,95 - 6,85 (м, 2H), 5,96 (дт, J=14,1, 6,7 Гц, 1H), 5,56 (дд, J=15,2, 9,1 Гц, 1H), 4,40 - 4,13 (м, 4H), 4,12 - 4,00 (м, 2H), 3,98 -3,80 (м, 3H), 3,74 (дд, J=9,2, 3,7 Гц, 1H), 3,65 (д, J=14,2 Гц, 1H), 3,62 - 3,52 (м, 5H), 3,37 (с, 3H), 3,29 - 3,25 (м, 1H), 3,24 (с, 3H), 3,06 (дд, J=15,3, 10,3 Гц, 1H), 2,87 - 2,69 (м, 2H), 2,52 - 2,41 (м, 2H), 2,32 (п, J=8,6, 7,9 Гц, 1H), 2,24 - 2,04 (м, 3H), 2,00 - 1,66 (м, 6H), 1,42 (т, J=12,7 Гц, 1H), 1,13 (д, J=6,6 Гц, 3H).

Пример 252

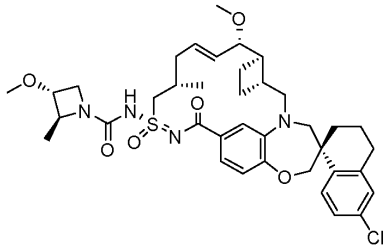



Стадия 1. К суспензии этил-3-метокси-1Н-пиразол-4-карбоксилата (350 мг, 2,05 ммоль) в диоксане (1 мл) и воде (0,7 мл) добавляли KOH (346 мг, 6,17 ммоль). Через перемешанную смесь пропускали газообразный $CHIF_2$ в течение 30 мин. Образовывались региоизомерные продукты с одинаковой массой 221 (RT=0,39 и 0,49). Реакционную смесь разбавляли эфиром (50 мл), промывали водой, затем насыщенным солевым раствором. Органический экстракт сушили над сульфатом натрия с получением неочищенного продукта, который использовали на следующей стадии без очистки. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H] рассчитано для $C_8H_{11}F_2N_3O_2$: 220,08; найдено 220,90.

Стадия 2. К суспензии этил-1-(дифторметил)-3-метокси-1Н-пиразол-4-карбоксилата (300 мг, 1,36 ммоль) в MeOH (3 мл), ТГФ (10 мл) добавляли 2н. раствор NaOH (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 90 мин. Растворитель концентрировали, а неочищенный остаток растворяли в воде (30 мл). Полученный раствор подкисляли 1,5н. раствором HCl, добавляя его по каплям, для поддержания pH ~2-3 и перемешивали в течение 5 мин. Продукт отфильтровывали, промывали водой и сушили. Неочищенный продукт, 1-(дифторметил)-3-метокси-1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту, использовали на следующей стадии. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H] рассчитано для $C_6H_6F_2N_2O_3$: 193,03; найдено 193,02.

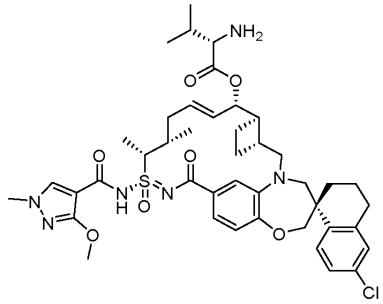
Стадия 3. Пример 252 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 1-(дифторметил)-3-метокси-1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту и пример 109. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-$d_4$) δ 8,50 (с, 1Н), 7,75 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 7,57 - 7,23 (м, 1Н), 7,23 - 7,20 (м, 1Н), 7,17 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1Н), 7,11 (д, J=2,3 Гц, 1Н), 7,04 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 6,94 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 6,05 (дт, J=14,2, 6,5 Гц, 1Н), 5,61 (дд, J=15,3, 8,6 Гц, 1Н), 4,29 (дд, J=14,9, 6,0 Гц, 1Н), 4,07 (д, J=2,4 Гц, 5Н), 3,99 - 3,62 (м, 5Н), 3,36 (с, 1Н), 3,28 (с, 3Н), 3,16 - 3,00 (м, 1Н), 2,79 (дддд, J=22,7, 16,7, 11,7, 5,2 Гц, 2Н), 2,60 - 2,33 (м, 2Н), 2,32 - 2,04 (м, 3Н), 2,03 - 1,86 (м, 3Н), 1,78 (дк, J=9,4, 8,5, 5,3 Гц, 3Н), 1,44 (ддд, J=14,2, 11,7, 3,1 Гц, 1Н), 1,15 (д, J=6,2 Гц, 3Н). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{38}H_{44}ClF_2N_5O_6S$: 772,27; найдено: 772,04.

Пример 253



Пример 253 синтезировали таким же образом, как пример 250, используя трет-бутил-(2S,3R)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-карбоксилат и пример 109. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,73 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 7,17 (дд, J=8,5, 2,3 Гц, 1Н), 7,09 (дд, J=7,8, 2,0 Гц, 2Н), 6,92 (д, J=8,1 Гц, 1Н), 6,88 (с, 1Н), 5,94 (дт, J=14,2, 6,7 Гц, 1Н), 5,56 (дд, J=15,2, 9,2 Гц, 1Н), 4,30 (дд, J=14,9, 6,2 Гц, 1Н), 4,19 - 4,13 (м, 1Н), 4,06 (д, J=1,2 Гц, 2Н), 3,83 (д, J=15,2 Гц, 1Н), 3,77 - 3,69 (м, 3Н), 3,65 (д, J=14,1 Гц, 1Н), 3,24 (с, 3Н), 3,16 -2,99 (м, 1Н), 2,88 - 2,69 (м, 2Н), 2,66 (с, 0Н), 2,52 - 2,37 (м, 1Н), 2,33 (к, J=9,0 Гц, 1Н), 2,23 - 2,02 (м, 3Н), 2,00 - 1,64 (м, 4Н), 1,47 (д, J=6,5 Гц, 3Н), 1,44 - 1,24 (м, 2Н), 1,14 (д, J=6,6 Гц, 3Н). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{38}H_{49}ClN_4O_6S$: 725,31; найдено: 724,93.

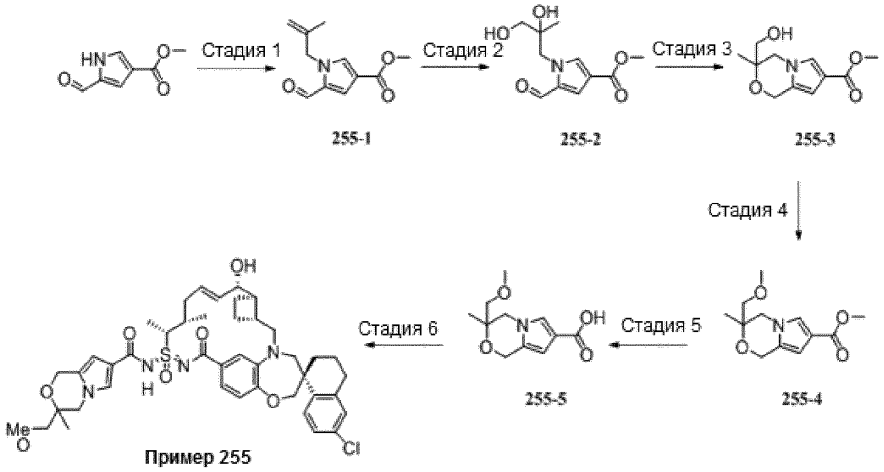
Пример 254



Пример 359 (10 мг, 0,14 ммоль), (((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)-L-валин (9,21 мг, 0,02 ммоль), EDCI.HCl (6,5 мг, 0,034 ммоль) и DMAP (3,3 мг, 0,027 ммоль) объединяли в колбе объемом 8 мл и добавляли ДХМ (3 мл). Полученную смесь обрабатывали ультразвуком в течение 3 мин для полного растворения и перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Растворитель концентрировали и добавляли к неочищенному продукту 20% пиперидин в ДМФА (2 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Реакционную смесь фильтровали и очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ, элюируя смесью 60-100% ACN/$H_2O$ с 0,1% ТФК, с получением примера 254. $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 8,26 (с, 3H), 7,98 (с, 1H), 7,63 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,26 (дд, J=8,4, 2,3 Гц, 1H), 7,16 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,05 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,95 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,89 (с, 1H), 6,51 (с, 2H), 5,98 (т, J=12,5 Гц, 1H), 5,79 (дд, J=15,1, 8,7 Гц, 1H), 5,42 (дд, J=8,7, 3,3 Гц, 1H), 4,15 - 3,94 (м, 3H), 3,95 - 3,85 (м, 2H), 3,81 (с, 4H), 3,70 (с, 3H), 3,58 (д, J=14,0 Гц, 1H), 3,25 - 2,94 (м, 2H), 2,85 - 2,59 (м, 2H), 2,35 (д, J=35,9 Гц, 1H), 2,21 - 1,60 (м, 10H), 1,42 (д, J=7,0 Гц, 4H), 1,03 (д, J=5,9 Гц, 3H), 0,96 (дд, J=12,0, 6,9 Гц, 6H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{43}H_{55}ClN_6O_7S$: 835,35; найдено: 834,95.

Пример 255.

Стадия 1. Перемешанную смесь 5-формил-1H-пиррол-3-карбоксилата (500 мг, 3,27 ммоль), 1-хлор-2-метил-2-пропена (639 мкл, 6,53 ммоль) и карбоната цезия (2,03 г, 6,24 ммоль) в ацетонитриле (6 мл) нагревали до 65°C. Через 150 мин полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и последовательно добавляли воду (30 мл), насыщенный солевой раствор (20 мл) и насыщенный водный раствор хлорида аммония (10 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (2×60 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (0 - 25% этилацетата в гексанах) с получением соединения 255-1




Стадия 2. Раствор тетраоксида осмия (2,5% мас. в трет-бутиловом спирте, 234 мкл, 19 мкмоль) через шприц, в течение 1 мин добавляли к перемешанной смеси соединения 255-1 (387 мг, 1,87 ммоль), 4-(диметиламино)пиридина (6,9 мг, 56 мкмоль) и 4-метилморфолин-N-оксида (328 мг, 2,80 ммоль) в трет-бутиловом спирте (3,0 мл), воде (1,0 мл) и тетрагидрофуране (1,0 мл) при комнатной температуре. Через 74 мин полученную смесь нагревали до 90°C. Через 76 мин полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и последовательно добавляли сульфит натрия (471 мг) и воду (1,0 мл). Через 20 мин полученную смесь отфильтровывали через целит и экстрагировали осадок на фильтре этилацетатом (100 мл). Объединенные фильтраты сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (0 - 100% этилацетата в дихлорметане) с получением соединения 255-2.

Стадия 3. Трифторуксусную кислоту (1,43 мл, 18,7 ммоль) через шприц добавляли к перемешанному раствору соединения 255-2 (451 мг, 1,87 ммоль) в дихлорметане (117 мл) и метаноле (1,52 мл) при комнатной температуре. Через 1 минуту через шприц добавляли триэтилсилан (3,14 мл, 19,6 ммоль). Через 19 мин последовательно, через шприц добавляли трифторуксусную кислоту (3,58 мл, 46,8 ммоль) и триэтилсилан (7,48 мл, 46,7 ммоль). Через 55 мин добавляли насыщенный водный раствор карбоната натрия (55 мл) и энергично перемешивали полученную двухфазную смесь. Через 15 мин добавляли насыщенный солевой раствор (30 мл) и разделяли слои. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (60 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (0 - 70% этилацетата в гексанах) с получением соединения 255-3.

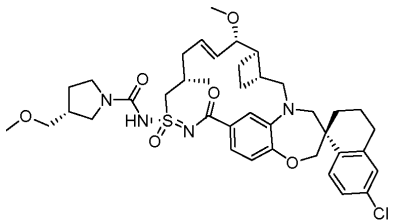
Стадия 4. Раствор бис(триметилсилил)амида калия (1,0 М в тетрагидрофуране, 466 мкл, 466 мкмоль) через шприц добавляли к перемешанному раствору соединения 255-3 (35,0 мг, 155 мкмоль) в тетрагидрофуране при 0°C. Через 6 мин через шприц добавляли йодметан (48,5 мкл, 777 мкмоль) и нагревали полученную смесь до комнатной температуры. Через 25 мин последовательно добавляли насы-

щенный водный раствор хлорида аммония (5 мл) и этилацетат (30 мл). Органический слой промывали водой (20 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (0 - 40% этилацетата в гексанах) с получением соединения 255-4.

Стадия 5. Водный раствор гидроксида натрия (2,0 М, 900 мкл, 1,80 ммоль) через шприц добавляли к перемешанному раствору соединения 255-4 (37,0 мг, 155 мкмоль) в тетрагидрофуране (0,65 мл) и метаноле (1,5 мл) при комнатной температуре и нагревали полученную смесь до 70°С. Через 16 ч полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и последовательно добавляли водный раствор хлороводорода (2,0 М, 1,0 мл) и насыщенный солевой раствор (10 мл). Водный слой последовательно экстрагировали дихлорметаном (2×15 мл) и этилацетатом (15 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 255-5.

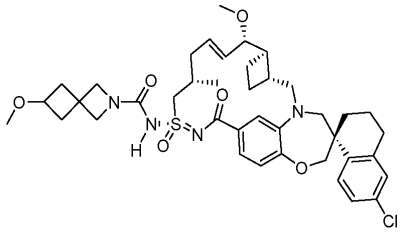
Стадия 6. Получение примера 255: Пример 255 синтезировали таким же образом, как пример 106, используя промежуточное соединение 359-4 вместо 106-4 и используя соединение 255-5 вместо 2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)уксусной кислоты. $^1$Н ЯМР (400 МГц, ацетон-d6) δ 7,78 (д, J=8,6 Гц, 1Н), 7,45 - 7,12 (м, 5Н), 6,97 (с, 1Н), 6,30 (с, 1Н), 5,99 - 5,83 (м, 1Н), 5,83 - 5,69 (м, 1Н), 4,80 (с, 2Н), 4,24 - 3,38 (м, 11Н), 3,36 (с, 3Н), 3,19 (дд, J=15,4, 9,0 Гц, 1Н), 2,98 - 1,14 (м, 21Н), 1,14 - 1,04 (м, 3Н). ЖХМС: 805,1.

Пример 256



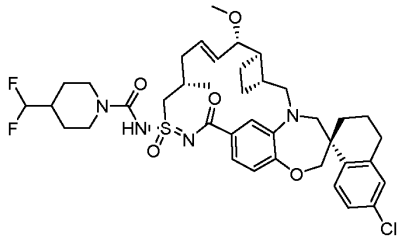
Пример 256 синтезировали таким же образом, как пример 237, используя пример 109 и (R)-3-(метоксиметил)пирролидин. $^1$Н ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,75 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 7,19 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1Н), 7,12 (тд, J=3,8, 1,8 Гц, 2Н), 6,94 (д, J=8,1 Гц, 1Н), 6,91 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 5,97 (дт, J=14,1, 6,5 Гц, 1Н), 5,58 (дд, J=15,2, 9,1 Гц, 1Н), 4,33 (дд, J=14,8, 5,9 Гц, 1Н), 4,08 (д, J=1,8 Гц, 2Н), 3,90 - 3,81 (м, 1Н), 3,76 (дд, J=9,2, 3,7 Гц, 1Н), 3,67 (м, 2Н), 3,63 - 3,52 (м, 2Н), 3,42 (д, J=8,1 Гц, 1Н), 3,37 (м, 4Н), 3,26 (с, 4Н), 3,22 - 3,14 (м, 1Н), 3,08 (дд, J=15,2, 10,3 Гц, 1Н), 2,90 - 2,70 (м, 2Н), 2,59 - 2,40 (м, 4Н), 2,35 (к, J=9,0 Гц, 1Н), 2,17 (м, 3Н), 2,07 (м, 1Н), 2,01 - 1,86 (м, 4Н), 1,77 (м, 4Н), 1,44 (т, J=12,5 Гц, 1Н), 1,15 (д, J=6,3 Гц, 3Н). ЖХМС-ИЭР+: рассч. для $C_{39}H_{52}ClN_4O_6S$: 739,32 (М+Н); найдено: 739,80 (М+Н).

Пример 257



Пример 257 синтезировали таким же образом, как пример 237, используя пример 109 и 6-метокси-2-азаспиро[3.3]гептана гидрохлорид. $^1$Н ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,75 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 7,19 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1Н), 7,13 (дд, J=6,4, 2,1 Гц, 2Н), 6,96 - 6,87 (м, 2Н), 5,98 (дт, J=14,3, 6,8 Гц, 1Н), 5,58 (дд, J=15,2, 9,1 Гц, 1Н), 4,29 (дд, J=14,9, 6,4 Гц, 1Н), 4,15 - 4,04 (м, 2Н), 4,00 (м, 4Н), 3,90 - 3,79 (м, 2Н), 3,76 (дд, J=9,1, 3,7 Гц, 1Н), 3,67 (д, J=14,2 Гц, 1Н), 3,65 - 3,57 (м, 1Н), 3,26 (м, 4Н), 3,24 (с, 3Н), 3,08 (дд, J=15,2, 10,3 Гц, 1Н), 2,89 - 2,70 (м, 2Н), 2,57 - 2,42 (м, 4Н), 2,35 (к, J=9,0 Гц, 1Н), 2,24 - 2,15 (м, 1Н), 2,15 - 2,06 (м, 3Н), 1,93 (м, 3Н), 1,77 (м, 4Н), 1,44 (т, J=12,5 Гц, 1Н), 1,33 (д, J=16,3 Гц, 1Н), 1,14 (д, J=6,6 Гц, 3Н). ЖХМС-ИЭР+: рассч. для $C_{40}H_{52}ClN_4O_6S$: 752,32 (М+Н); найдено: 751,53 (М+Н).

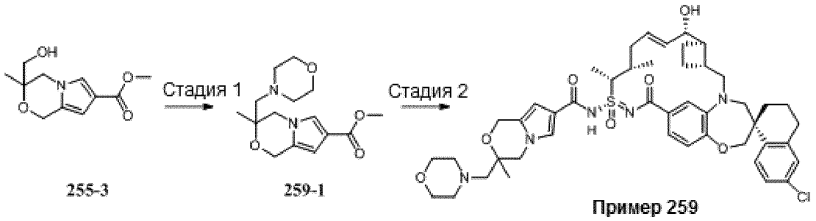
Пример 258



Пример 258 синтезировали таким же образом, как пример 237, используя пример 109 и 4-(дифторметил)пиперидина гидрохлорид. $^1$Н ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7.75 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 7,19 (дд,

J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,12 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=8,1, 1,9 Гц, 1H), 6,94 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,88 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,95 (дт, J=14,2, 6,7 Гц, 1H), 5,89 - 5,61 (м, 1H), 5,61 - 5,53 (м, 1H), 4,45 (с, 2H), 4,38 (дд, J=14,9, 6,3 Гц, 1H), 4,09 (с, 2H), 3,85 (д, J=15,2 Гц, 1H), 3,76 (дд, J=9,3, 3,7 Гц, 1H), 3,67 (д, J=14,2 Гц, 1H), 3,60 (дд, J=14,9, 5,8 Гц, 1H), 3,28 (м, 6H), 3,08 (дд, J=15,3, 10,3 Гц, 1H), 2,98 - 2,68 (м, 4H), 2,46 (дд, J=14,4, 5,3 Гц, 1H), 2,32 (п, J=9,2 Гц, 1H), 2,19 (к, J=7,6 Гц, 1H), 2,12 (д, J=15,9 Гц, 2H), 2,01 - 1,86 (м, 1H), 1,86 - 1,65 (м, 7H), 1,52 - 1,28 (м, 2H), 1,14 (д, J=6,6 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+: рассч. для $C_{39}H_{50}ClF_2N_4O_5S$: 759,31 (M+H); найдено: 759,33 (M+H).

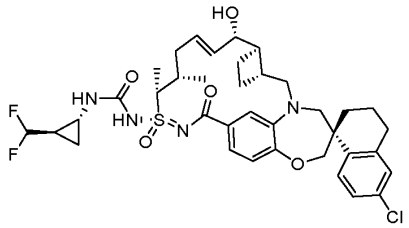
Пример 259




Стадия 1. Периодинан Десс-Мартина (85,4 мг, 201 мкмоль) добавляли к перемешанному раствору соединения 255-3 (32,4 мг, 144 мкмоль) в дихлорметане (1,0 мл) при комнатной температуре. Через 45 мин последовательно добавляли водный раствор тиосульфата натрия (1,0 М, 1,0 мл), насыщенный раствор бикарбоната натрия (5,0 мл), диэтиловый эфир (60 мл) и этилацетат (60 мл). Органический слой последовательно промывали водой (50 мл), смесью воды и насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (1:1 об.:об., 50 мл) и водой (50 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане (2,0 мл) и перемешивали при комнатной температуре. Последовательно добавляли морфолин (88,1 мкл, 1,01 ммоль), уксусную кислоту (57,6 мкл, 1,01 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (213 мг, 1,01 ммоль) и нагревали полученную сесь до 45°C. Через 45 мин полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и последовательно добавляли насыщенный водный раствор карбоната натрия (6,0 мл) и этилацетат (75 мл). Органический слой промывали смесью воды и насыщенного солевого раствора (3:1 об.:об., 50 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (0 - 9% метанола в дихлорметане) с получением соединения 259-1.

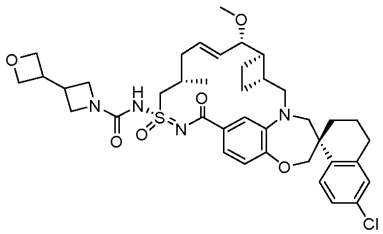
Стадия 2. Получение примера 259. Пример 259 синтезировали таким же образом, как пример 229, используя соединение 259-1 вместо 229-3. $^1$H ЯМР (400 МГц, ацетон-$d_6$) δ 7,79 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,28 - 7,16 (м, 3H), 7,15 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,00 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,33 (с, 1H), 5,95 - 5,82 (м, 1H), 5,74 (дд, J=15,3, 7,3 Гц, 1H), 4,90 -4,76 (м, 2H), 4,48 - 3,59 (м, 16H), 3,40 (д, J=14,3 Гц, 1H), 3,19 (дд, J=15,2, 8,9 Гц, 1H), 3,10 - 1,42 (м, 15H), 1,56 (д, J=7,1 Гц, 3H), 1,32 (д, J=1,5 Гц, 3H), 1,05 (с, 3H). ЖХМС: 860,1.

Пример 260



Пример 260 синтезировали таким же образом, как пример 75, используя пример 359 и (1R,2R)-2-(дифторметил)циклопропан-1-амина гидрохлорид. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,75 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,15 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,12 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,99 - 6,92 (м, 2H), 5,99 - 5,79 (м, 2H), 5,79 - 5,65 (м, 1H), 4,42 - 4,26 (м, 1H), 4,20 (дд, J=8,5, 3,3 Гц, 1H), 4,10 (с, 2H), 3,84 (д, J=15,1 Гц, 1H), 3,66 (д, J=14,3 Гц, 1H), 3,29 (м, 1H), 3,15 - 3,06 (м, 1H), 2,96 - 2,68 (м, 3H), 2,50 - 2,35 (м, 1H), 2,31 (т, J=9,0 Гц, 1H), 2,17 (с, 2H), 2,11 (м, 2H), 2,03 - 1,91 (м, 2H), 1,91 - 1,81 (м, 2H), 1,75 (к, J=9,2 Гц, 1H), 1,66 - 1,42 (м, 5H), 1,23 - 1,00 (м, 4H), 1,00 - 0,88 (м, 1H). ЖХМС-ИЭР+: рассч. для $C_{37}H_{46}ClF_2N_4O_5S$: 731,28 (M+H); найдено: 731,11 (M+H).

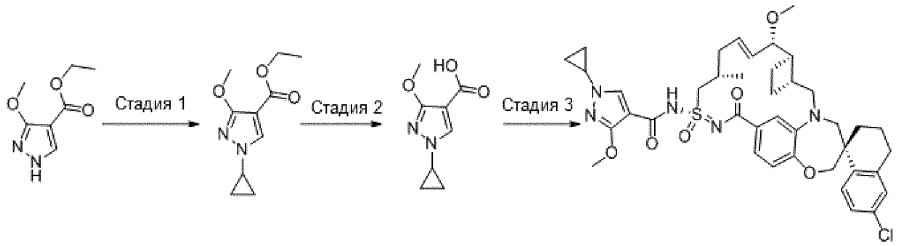
Пример 261



Пример 261 синтезировали таким же образом, как пример 182, используя 3-(оксетан-3-ил)азетидин

вместо рац-(1R,2R)-2-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)циклопропан-1-амина. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,75 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,12 (дт, J=4,3, 1,9 Гц, 2H), 7,00 - 6,86 (м, 2H), 5,98 (дт, J=14,2, 6,7 Гц, 1H), 5,58 (дд, J=15,2, 9,1 Гц, 1H), 4,45 (т, J=6,0 Гц, 2H), 4,37 - 4,12 (м, 3H), 4,08 (д, J=2,1 Гц, 2H), 3,92 - 3,71 (м, 3H), 3,71 - 3,55 (м, 2H), 3,26 (с, 3H), 3,08 (дд, J=15,2, 10,3 Гц, 2H), 3,01 (с, 2H), 2,91 - 2,66 (м, 3H), 2,47 (дд, J=12,2, 7,9 Гц, 2H), 2,38 - 2,29 (м, 1H), 2,26 - 2,05 (м, 3H), 1,97 - 1,88 (м, 2H), 1,78 (тт, J=17,1, 9,5 Гц, 3H), 1,45 (т, J=11,8 Гц, 2H), 1,31 (с, 2H), 1,15 (д, J=6,6 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{39}H_{49}ClN_4O_6S$: 737,31; найдено: 737,06.

Пример 262

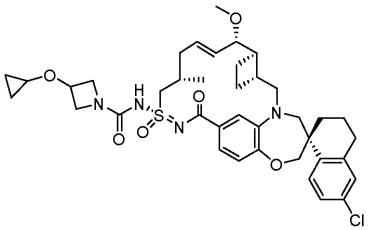



Стадия 1. Получение этил-1-циклопропил-3-метокси-1H-пиразол-4-карбоксилата. Реакционную смесь этил-3-метокси-1H-пиразол-4-карбоксилата (113 мг, 0,66 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (114 мг, 1,33 ммоль), ацетата меди (II) (120,61 мг, 0,66 ммоль), 2,2'-бипиридила (103,71 мг, 0,66 ммоль) и карбоната натрия (140,76 мг, 1,33 ммоль) в толуоле (5 мл) нагревали при 60°C в течение ночи с доступом воздуха. Реакционную смесь охлаждали и отфильтровывали. Фильтрат концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (элюируя смесью 0-100% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (105 мг).

Стадия 2. Получение 1-циклопропил-3-метокси-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты: Реакционную смесь этил-1-циклопропил-3-метокси-пиразол-4-карбоксилата (12 мг, 0,057 ммоль), 2 M NaOH (0,057 мл) в MeOH (1,0 мл) и воде (0,5 мл) перемешивали при 45°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и использовали на следующей стадии без очистки.

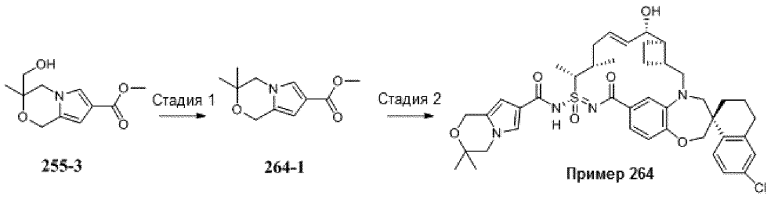
Стадия 3. Пример 262 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя пример 109 вместо примера 5 и 2,3-дигидропиразоло[5,1-b]оксазол-6-карбоновую кислоту вместо 3-метоксипропионовой кислоты. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,14 (с, 1H), 7,77 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,37 - 7,30 (м, 1H), 7,23 - 7,09 (м, 3H), 6,92 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,11 (дт, J=14,1, 6,4 Гц, 1H), 5,62 (дд, J=15,3, 8,2 Гц, 1H), 4,19 - 3,95 (м, 6H), 3,87 (д, J=15,0 Гц, 1H), 3,79 (дд, J=8,1, 3,3 Гц, 1H), 3,71 (д, J=14,3 Гц, 1H), 3,63 (тт, J=7,4, 3,8 Гц, 1H), 3,38 (д, J=14,2 Гц, 1H), 3,29 (с, 3H), 3,08 (дд, J=15,0, 9,9 Гц, 1H), 2,92 -2,71 (м, 3H), 2,51 (ддд, J=22,6, 9,8, 5,5 Гц, 3H), 2,30 - 2,19 (м, 2H), 2,12 (д, J=13,6 Гц, 1H), 1,94 (д, J=13,6 Гц, 3H), 1,78 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,51 - 1,40 (м, 1H), 1,17 - 1,07 (м, 5H), 1,07 - 1,00 (м, 2H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{40}H_{48}ClN_5O_6S$: 762,30; найдено: 760,83.

Пример 263



Пример 263 синтезировали таким же образом, как пример 182, используя 3-(циклопропокси)азетидина гидрохлорид вместо рац-(1R,2R)-2-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)циклопропан-1-амина. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,75 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,12 (дт, J=4,3, 2,6 Гц, 2H), 6,93 (д, J=8,2 Гц, 2H), 5,97 (дт, J=14,2, 6,8 Гц, 1H), 5,58 (дд, J=15,2, 9,1 Гц, 1H), 4,48 - 4,39 (м, 1H), 4,38 - 4,15 (м, 3H), 4,08 (д, J=1,9 Гц, 2H), 4,01 - 3,80 (м, 3H), 3,76 (дд, J=9,1, 3,6 Гц, 1H), 3,67 (д, J=14,3 Гц, 2H), 3,36 (д, J=3,1 Гц, 1H), 3,26 (с, 3H), 3,08 (дд, J=15,3, 10,3 Гц, 1H), 2,88 - 2,70 (м, 2H), 2,52 - 2,42 (м, 2H), 2,35 (к, J=9,2 Гц, 1H), 2,25 - 2,04 (м, 3H), 2,01 - 1,69 (м, 5H), 1,44 (т, J=12,5 Гц, 1H), 1,31 (с, 3H), 1,15 (д, J=6,6 Гц, 2H), 0,96 - 0,88 (м, 1H), 0,68 - 0,58 (м, 2H), 0,58 -0,46 (м, 2H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{39}H_{49}ClN_4O_6S$: 737,31; найдено: 735,76.

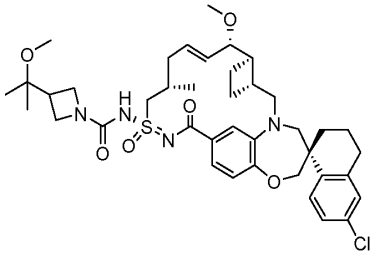
Пример 264



Стадия 1. ди(1Н-Имидазол-1-ил)метантион (58,6 мг, 329 мкмоль) добавляли к перемешанной смеси соединения 255-3 (37,0 мг, 164 мкмоль) и 4-(диметиламино)пиридина (10 мг, 82 мкмоль) в тетрагидрофуране при комнатной температуре. Через 5 мин полученную смесь нагревали до 65°С. Через 35 мин полученную смесь нагревали до 80°С. Через 23 ч полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит. Осадок на фильтре экстрагировали этилацетатом (20 мл) и концентрировали объединенные фильтраты при пониженном давлении. Остаток снова растворяли в толуоле (14 мл) и 1,4-диоксане (12 мл), добавляли трибутилстаннан (221 мкл, 821 мкмоль) и перемешивали полученную смесь, и нагревали до 100°С. Через шприц добавляли раствор 2,2'-(диазен-1,2-диил)бис(2-метилпропаннитрила) (8,1 мг, 49 мкмоль) в толуоле (1,6 мл) в течение 30 мин. Через 20 мин полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (0 - 27% этилацетата в гексанах) с получением соединения 264-1.

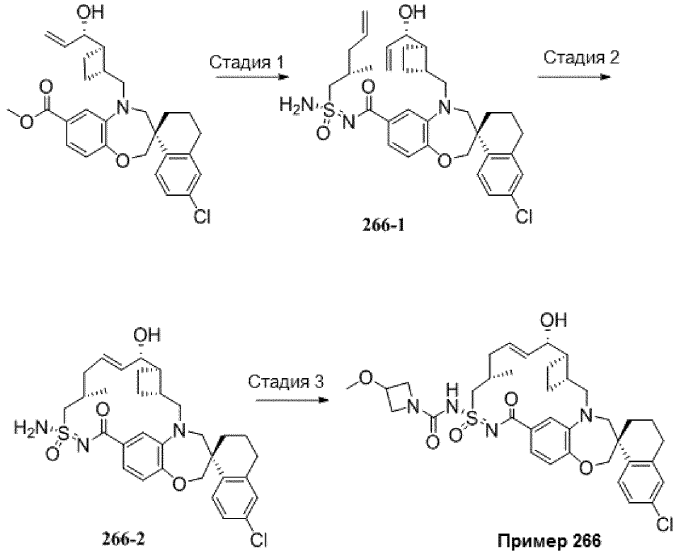
Стадия 2. Пример 264 синтезировали таким же образом, как пример 255, используя соединение 264-1 вместо 255-4. $^1$Н ЯМР (400 МГц, ацетон-d6) δ 7,78 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 7,39 (с, 1Н), 7,29 - 7,10 (м, 4Н), 6,99 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 6,31 (с, 1Н), 5,95 - 5,82 (м, 1Н), 5,74 (дд, J=15,3, 7,2 Гц, 1Н), 4,91 - 3,81 (м, 12Н), 3,74 (д, J=14,2 Гц, 1Н), 3,40 (д, J=14,4 Гц, 1Н), 3,19 (дд, J=15,3, 9,2 Гц, 1Н), 3,09 - 1,13 (м, 24Н), 1,05 (с, 3Н). ЖХМС: 775,1.

Пример 265



Пример 265 синтезировали таким же образом, как пример 250, используя трет-бутил-3-(2-гидроксипропан-2-ил)азетидин-1-карбоксилат и пример 109. $^1$Н ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,73 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 7,17 (дд, J=8,6, 2,3 Гц, 1Н), 7,14 - 7,08 (м, 2Н), 6,91 (д, J=8,1 Гц, 2Н), 5,97 (дт, J=14,2, 6,6 Гц, 1Н), 5,56 (дд, J=15,2, 9,1 Гц, 1Н), 4,28 (дд, J=14,8, 6,3 Гц, 1Н), 4,06 (д, J=2,3 Гц, 2Н), 4,03 - 3,87 (м, 5Н), 3,83 (д, J=15,2 Гц, 1Н), 3,74 (дд, J=9,0, 3,7 Гц, 1Н), 3,65 (д, J=14,2 Гц, 1Н), 3,24 (д, J=1,5 Гц, 6Н), 3,15 -2,97 (м, 1Н), 2,74 (ддд, J=28,0, 14,0, 7,8 Гц, 3Н), 2,52 - 2,40 (м, 2Н), 2,34 (к, J=9,0 Гц, 1Н), 2,23 - 2,05 (м, 3Н), 2,00 - 1,85 (м, 1Н), 1,76 (тт, J=17,1, 9,4 Гц, 2Н), 1,43 (т, J=10,4 Гц, 1Н), 1,29 (с, 2Н), 1,13 (д, J=6,4 Гц, 9Н). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{40}H_{53}ClN_4O_6S$: 753,34; найдено: 752,98.

Пример 266



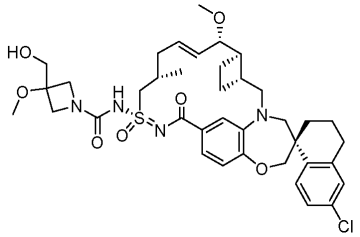

Стадия 1. Водный раствор гидроксида натрия (2,0 М, 3,1 мл, 6,2 ммоль) через шприц добавляли к перемешанному раствору метил-(S)-6'-хлор-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-гидроксиаллил)циклобутил)метил)-3',4,4',5-тетрагидро-2Н,2'Н-спиро[бензо[b][1,4]оксазепин-3,1'-нафталин]-7-карбоксилата (500 мг, 1,04 ммоль) в метаноле (14,8 мл) при комнатной температуре и нагревали полученную смесь до 60°С. Через 27,5 ч полученную смесь оставляли остывать до комнатной температуры, подкисляли, добавляя водный раствор хлороводорода (1,0 М), и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане и промывали органический слой водой, сушили над безводным сульфатом магния, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане (52 мл), добавляли соединение 109-2-2 (536 мг, 2,08 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридин (423 мг, 3,46 ммоль) и перемешивали

полученную смесь при комнатной температуре. Добавляли 3-(((этилимино)метилен)амино)-N,N-диметилпропан-1-амина гидрохлорид (498 мг, 2,60 ммоль). Через 18 ч добавляли этилацетат и водный раствор хлороводорода (1,0 М). Органический слой последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в тетрагидрофуране (2,5 мл), метаноле (29 мл) и воде (0,16 мл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре. Добавляли карбонат калия (2,39 г, 17,3 ммоль) и нагревали полученную смесь до 60°C. После перемешивания в течение ночи полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли насыщенный солевой раствор (8 мл), и смесь лимонной кислоты (1,0 г) и воды (10 мл). Водный слой последовательно экстрагировали дихлорметаном (30 мл) и этилацетатом (30 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (0 - 30% этилацетата в гексанах) с получением промежуточного соединения 266-1.

Стадия 2. Перемешанную смесь промежуточного соединения 266-1 (500 мг, 817 мкмоль) и (1,3-бис-(2,4,6-триметилфенил)-2-имидазолидинилиден)дихлор(о-изопропоксифенилметилен)рутения (102 мг, 163 мкмоль) в 1,2-дихлорэтане (272 мл) нагревали до 75°C. Через 2,5 дня полученную смесь оставляли остывать до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением промежуточного соединения 266-2. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,76 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,50 - 7,38 (м, 2H), 7,26 - 7,17 (м, 1H), 7,16 - 7,06 (м, 1H), 6,93 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,52 - 5,95 (м, 2H), 6,06 (дт, J=14,2, 6,6 Гц, 1H), 5,79 - 5,65 (м, 1H), 4,21 (т, J=5,8 Гц, 1H), 4,13 - 4,02 (м, 2H), 3,90 - 3,81 (м, 1H), 3,81 - 3,72 (м, 1H), 3,49 - 3,25 (м, 2H), 3,07 (дд, J=15,2, 9,1 Гц, 1H), 2,92 - 1,56 (м, 15H), 1,42 (т, J=13,0 Гц, 1H), 1,20 (д, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС: 584,2.

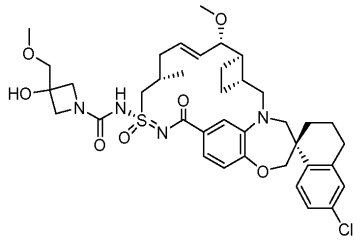
Стадия 3. В 4-драхмовую колбу загружал промежуточное соединение 266-2 (1 экв., 0,041 ммоль, 24 мг), дифенилкарбонат (1,3 экв., 0,053 ммоль, 11 мг), N,N-диметиламинопиридин (2,5 экв., 0,103 ммоль, 13 мг), $CH_2Cl_2$ (2 мл) и триэтиламин (10 экв., 0,411 ммоль, 57 мл), затем закрывали и перемешивали при 50°C в течение 15 ч. В отдельной колбе обрабатывали гидрохлорид 3-метоксиазетидина (10 экв., 0,411 ммоль, 51 мг) $CH_2Cl_2$ (0,5 мл) и триэтиламином (20 экв., 0,822 ммоль, 115 мл). Затем реакционные смеси объединяли и нагревали до 60°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и частично очищали препаративной ВЭЖХ (10-100% MeCN в воде, 0,1% ТФК). Фракции, содержащие требуемый продукт по ВЭЖХ, концентрировали, растворяли в EtOAc и промывали водой. Органический слой снова экстрагировали EtOAc и сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали препаративной ТСХ в 5:1 смеси EtOAc:MeOH, фильтровали через целит (элюировали смесью 4:1 EtOAc:MeOH), затем концентрировали и снова очищали препаративной ВЭЖХ (10-100% MeCN в воде, 0,1% ТФК). Объединенные чистые фракции лиофилизировали с получением требуемого продукта, примера 266. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): $(M)^+$ рассч. для $C_{36}H_{45}ClN_4O_6S$: 696,2748; найдено: 695,92. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,74 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,17 (дд, J=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,14 - 7,07 (м, 2H), 6,94 (с, 1H), 6,91 (д, J=8,1 Гц, 1H), 5,92 (дт, J=14,0, 6,7 Гц, 1H), 5,72 (дд, J=15,2, 8,5 Гц, 1H), 4,28 - 4,12 (м, 5H), 4,12 - 4,01 (м, 2H), 3,94 - 3,74 (м, 3H), 3,70 - 3,53 (м, 2H), 3,37 - 3,20 (м, 1H), 3,30 (с, 3H), 3,06 (дд, J=15,3, 10,0 Гц, 1H), 2,88 - 2,68 (м, 2H), 2,46 - 2,24 (м, 3H), 2,19 - 1,78 (м, 8H), 1,72 (к, J=9,0 Гц, 1H), 1,43 (т, J=12,8 Гц, 1H), 1,14 (д, J=6,6 Гц, 3H).

Пример 267



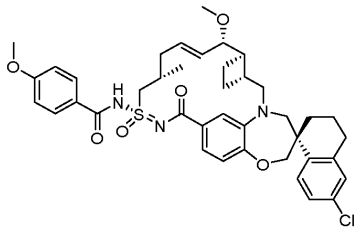

Пример 267 получали таким же образом, как пример 362, используя пример 109 и (3-метоксиазетидин-3-ил)метанола гидрохлорид. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): $(M)^+$ рассч. для $C_{38}H_{49}ClN_4O_7S$: 740,3010; найдено: 739,79. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,73 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,17 (дд, J=8,6, 2,3 Гц, 1H), 7,10 (к, J=3,8 Гц, 2H), 6,94 - 6,88 (м, 2H), 5,96 (дт, J=14,2, 6,7 Гц, 1H), 5,56 (дд, J=15,2, 9,1 Гц, 1H), 4,30 (дд, J=14,9, 6,2 Гц, 1H), 4,12 -4,01 (м, 2H), 4,02 - 3,79 (м, 5H), 3,78 - 3,71 (м, 3H), 3,69 - 3,53 (м, 2H), 3,33 (с, 3H), 3,30 -3,28 (м, 1H), 3,24 (с, 3H), 3,06 (дд, J=15,2, 10,3 Гц, 1H), 2,88 - 2,68 (м, 2H), 2,53 - 2,40 (м, 2H), 2,38 - 2,26 (м, 1H), 2,22 - 2,05 (м, 3H), 2,00 - 1,68 (м, 6H), 1,43 (т, J=12,9 Гц, 1H), 1,13 (д, J=6,6 Гц, 3H).

Пример 268



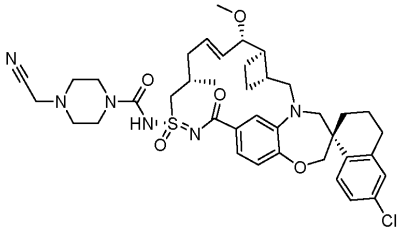
Пример 268 получали таким же образом, как пример 362, используя пример 109 и 3-(метоксиметил)азетидин-3-ола трифторацетат. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): $[M+H]^+$ рассч. для $C_{38}H_{49}ClN_4O_7S$: 741,3083; найдено: 740,83. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,73 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,17 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,13 - 7,06 (м, 2H), 6,94 - 6,87 (м, 2H), 5,96 (дт, J=14,3, 6,7 Гц, 1H), 5,56 (дд, J=15,2, 9,1 Гц, 1H), 4,30 (дд, J=14,8, 6,4 Гц, 1H), 4,15 - 3,95 (м, 4H), 3,93 - 3,70 (м, 4H), 3,70 - 3,57 (м, 2H), 3,48 - 3,46 (м, 2H), 3,43 (с, 3H), 3,30 - 3,27 (м, 1H), 3,24 (с, 3H), 3,06 (дд, J=15,2, 10,3 Гц, 1H), 2,89 - 2,68 (м, 2H), 2,52 - 2,40 (м, 2H), 2,38 - 2,27 (м, 1H), 2,22 - 2,05 (м, 3H), 2,01 - 1,67 (м, 6H), 1,42 (т, J=12,9 Гц, 1H), 1,13 (д, J=6,7 Гц, 3H).

Пример 269



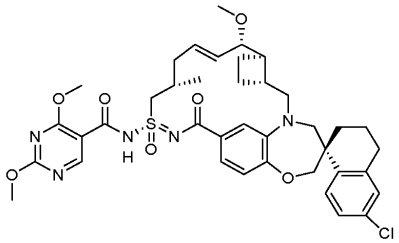
Пример 269 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 4-метоксибензойную кислоту и пример 109. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-$d_4$) δ 8,18 - 7,99 (м, 2H), 7,75 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,18 (ддд, J=8,6, 3,6, 2,1 Гц, 2H), 7,12 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,04 - 6,99 (м, 3H), 6,97 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,94 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,03 (дт, J=14,3, 6,5 Гц, 1H), 5,60 (дд, J=15,2, 9,0 Гц, 1H), 4,43 (дд, J=14,8, 6,1 Гц, 1H), 4,08 (д, J=1,7 Гц, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,87 - 3,82 (м, 2H), 3,78 (дд, J=9,0, 3,6 Гц, 1H), 3,68 (д, J=14,2 Гц, 1H), 3,30 - 3,25 (м, 2H), 3,27 (с, 3H), 3,08 (дд, J=15,3, 10,3 Гц, 1H), 2,91 - 2,70 (м, 2H), 2,48 (тд, J=12,7, 5,0 Гц, 2H), 2,39 (к, J=9,0 Гц, 1H), 2,28 - 2,07 (м, 3H), 2,05 - 1,70 (м, 5H), 1,44 (т, J=12,7 Гц, 1H), 1,16 (д, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{40}H_{46}ClN_3O_6S$: 732,3; найдено: 732,2.

Пример 270



Пример 270 синтезировали таким же образом, как пример 237, используя пример 109 и 2-(пиперазин-1-ил)ацетонитрил. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,75 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,12 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=8,1, 1,9 Гц, 1H), 6,95 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,88 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,95 (дт, J=14,1, 6,7 Гц, 1H), 5,58 (дд, J=15,2, 9,3 Гц, 1H), 4,39 (дд, J=14,9, 6,4 Гц, 1H), 4,09 (с, 2H), 3,92 - 3,80 (м, 1H), 3,80 -3,72 (м, 3H), 3,67 (д, J=14,1 Гц, 1H), 3,64 - 3,55 (м, 1H), 3,50 (м, 4H), 3,26 (м, 4H), 3,08 (дд, J=15,2, 10,4 Гц, 1H), 2,91 - 2,71 (м, 3H), 2,61 (с, 4H), 2,47 (дд, J=14,1, 5,3 Гц, 2H), 2,33 (к, J=9,2 Гц, 1H), 2,20 (к, J=7,6 Гц, 1H), 2,16 - 2,04 (м, 3H), 2,04 - 1,85 (м, 1H), 1,77 (м, 3H), 1,45 (т, J=12,8 Гц, 1H), 1,15 (д, J=6,6 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+: рассч. для $C_{39}H_{50}ClN_6O_5S$: 749,32 (M+H); найдено: 749,26 (M+H).

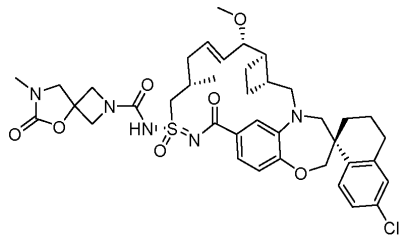
Пример 271



Пример 271 синтезировали таким же образом, как пример 106, используя 2,4-диметоксипиримидин-5-карбоновую кислоту вместо 2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)уксусной кислоты. $^1$H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6) δ 9,00 (с, 1H), 7,79 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,54 - 7,47 (м, 1H), 7,34 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,14 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,94 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,18 (дт, J=14,2, 6,6 Гц, 1H), 5,67 (дд, J=15,6, 7,4

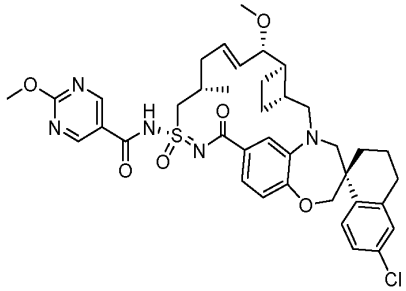
Гц, 1H), 4,27 (с, 3H), 4,13 (д, J=12,1 Гц, 1H), 4,09 (с, 3H), 4,04 (д, J=12,1 Гц, 1H), 4,02 - 3,72 (м, 4H), 3,49 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,26 (с, 3H), 3,16 (дд, J=15,1, 11,0 Гц, 1H), 2,97 - 1,37 (м, 16H), 1,14 (д, J=6,9 Гц, 3H). ЖХМС: 764,1.

Пример 272



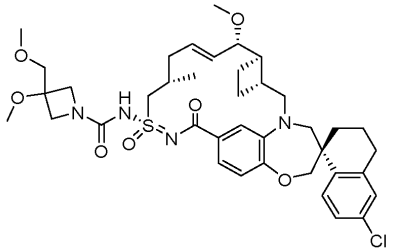
Пример 272 синтезировали таким же образом, как пример 237, используя пример 109 и 7-метил-5-окса-2,7-диазаспиро[3.4]октан-6-она гидрохлорид. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,75 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,14 - 7,07 (м, 2H), 6,94 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,90 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,96 (дт, J=14,3, 6,7 Гц, 1H), 5,58 (дд, J=15,1, 9,2 Гц, 1H), 4,43 - 4,15 (м, 6H), 4,09 (д, J=1,6 Гц, 2H), 3,84 (д, J=7,0 Гц, 3H), 3,76 (дд, J=9,2, 3,6 Гц, 1H), 3,67 (д, J=14,2 Гц, 1H), 3,26 (м, 4H), 3,08 (дд, J=15,3, 10,3 Гц, 1H), 2,88 (с, 3H), 2,84 - 2,72 (м, 2H), 2,55 - 2,42 (м, 3H), 2,33 (м, 1H), 2,27 - 2,06 (м, 3H), 1,94 (т, J=6,9 Гц, 2H), 1,78 (м, 3H), 1,45 (т, J=12,7 Гц, 1H), 1,15 (д, J=6,6 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+: рассч. для $C_{39}H_{49}ClN_5O_7S$: 766,30 (M+H); найдено: 766,10 (M+H).

Пример 273



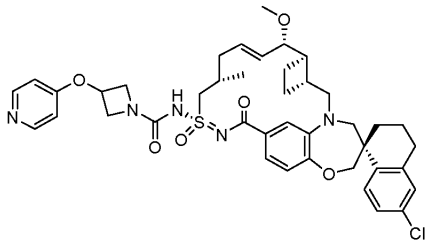
Пример 273 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 2-метоксипиримидин-5-карбоновую кислоту и пример 109. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,21 (д, J=5,1 Гц, 2H), 7,70 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,09 (с, 2H), 6,99 (дд, J=8,4, 3,8 Гц, 1H), 6,92 (д, J=9,4 Гц, 1H), 5,94 - 5,85 (м, 1H), 5,53 (дд, J=15,2, 9,1 Гц, 1H), 5,37 (с, 1H), 4,69 (д, J=14,9 Гц, 1H), 4,14 (д, J=1,5 Гц, 4H), 4,09 (с, 3H), 3,83 (д, J=15,3 Гц, 1H), 3,75 - 3,66 (м, 2H), 3,24 (с, 2H), 3,12 (с, 1H), 2,98 (дд, J=15,3, 10,3 Гц, 1H), 2,78 (дд, J=16,4, 11,7 Гц, 3H), 2,53-2,18 (м, 2H), 2,16 - 1,99 (м, 1H), 1,95 (д, J=10,5 Гц, 2H), 1,85 - 1,77 (м, 2H), 1,63 (т, J=9,5 Гц, 1H), 1,39 (т, J=12,7 Гц, 1H), 1,27 -1,19 (м, 1H), 1,15 (д, J=6,1 Гц, 1H), 1,08 (д, J=6,1 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): рассч. для H+$C_{38}H_{44}ClN_5O_6S$: 733,27; найдено: 734,050 (M+H).

Пример 274



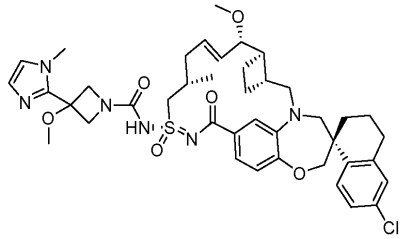
В 2-драхмовую колбу загружали пример 267 (1 экв., 0,013 ммоль, 10 мг) и ТГФ (0,5 мл). Добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в масле, 2 экв., 0,027 ммоль, 1,1 мг) и перемешивали реакционную смесь в течение 10 мин. Затем добавляли йодметан (5 экв., 0,067 ммоль, 4,2 мл) и перемешивали реакционную смесь еще 30 мин, после чего ее гасили метанолом, концентрировали, затем снова растворяли в метаноле и очищали препаративной ВЭЖХ (60-100% MeCN в воде, 0,1% ТФК). Объединенные чистые фракции лиофилизировали с получением требуемого продукта, примера 274. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): $(M)^+$ рассч. для $C_{39}H_{51}ClN_4O_7S$: 754,3167; найдено: 754,07. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,73 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,17 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,10 (тд, J=3,9, 1,9 Гц, 2H), 6,96 - 6,88 (м, 2H), 5,96 (дт, J=14,2, 6,7 Гц, 1H), 5,56 (дд, J=15,2, 9,1 Гц, 1H), 4,30 (дд, J=14,9, 6,3 Гц, 1H), 4,13 - 4,02 (м, 2H), 4,01 - 3,78 (м, 5H), 3,74 (дд, J=9,2, 3,7 Гц, 1H), 3,69 - 3,54 (м, 4H), 3,42 (с, 3H), 3,32 (с, 3H), 3,31 - 3,28 (м, 1H), 3,24 (с, 3H), 3,06 (дд, J=15,2, 10,3 Гц, 1H), 2,87 - 2,69 (м, 2H), 2,54 - 2,40 (м, 2H), 2,32 (п, J=9,0 Гц, 1H), 2,23 -2,05 (м, 3H), 2,00 - 1,66 (м, 6H), 1,43 (т, J=12,8 Гц, 1H), 1,13 (д, J=6,7 Гц, 3H).

Пример 275



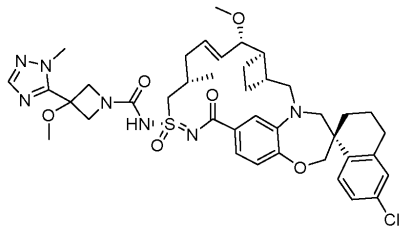
Пример 275 синтезировали таким же образом, как пример 362, используя пример 109 и 4-(азетидин-3-илокси)пиридина дигидрохлорид. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): $[M+H]^+$ рассч. для $C_{41}H_{48}ClN_5O_6S$: 774,3087; найдено: 773,81. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,69 (д, J=7,4 Гц, 2H), 7,72 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,53 - 7,43 (м, 2H), 7,17 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,13 - 7,05 (м, 2H), 6,96 - 6,86 (м, 2H), 5,96 (дт, J=14,3, 6,8 Гц, 1H), 5,56 (дд, J=15,2, 9,1 Гц, 1H), 5,39 (тт, J=6,6, 3,5 Гц, 1H), 4,56 (с, 2H), 4,32 (дд, J=14,9, 6,4 Гц, 1H), 4,26 - 3,96 (м, 4H), 3,83 (д, J=15,1 Гц, 1H), 3,74 (дд, J=9,2, 3,7 Гц, 1H), 3,70 - 3,55 (м, 2H), 3,30 - 3,27 (м, 1H), 3,24 (с, 3H), 3,06 (дд, J=15,3, 10,3 Гц, 1H), 2,89 - 2,69 (м, 2H), 2,53 -2,39 (м, 2H), 2,32 (к, J=9,0 Гц, 1H), 2,23 - 2,06 (м, 3H), 2,01 - 1,66 (м, 6H), 1,43 (т, J=12,6 Гц, 1H), 1,13 (д, J=6,6 Гц, 3H).

Пример 276



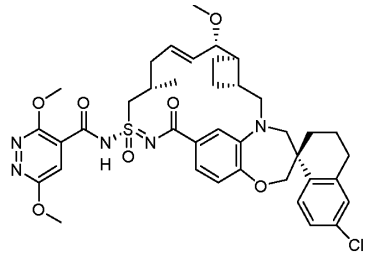
Пример 276 синтезировали таким же образом, как пример 237, используя пример 109 и 2-(3-метоксиазетидин-3-ил)-1-метил-1H-имидазола дигидрохлорид. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,74 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,63 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,54 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,12 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,08 (дд, J=8,1, 1,8 Гц, 1H), 6,94 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,90 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,97 (дт, J=14,3, 6,6 Гц, 1H), 5,58 (дд, J=15,2, 9,2 Гц, 1H), 4,59 (с, 2H), 4,49 - 4,28 (м, 3H), 4,09 (д, J=1,7 Гц, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,76 (дд, J=9,2, 3,7 Гц, 1H), 3,73 - 3,62 (м, 1H), 3,26 (м, 4H), 3,21 (с, 3H), 3,14 - 3,05 (м, 1H), 2,87 - 2,63 (м, 2H), 2,48 (м, 3H), 2,33 (т, J=9,1 Гц, 1H), 2,27 - 2,08 (м, 3H), 2,07 - 1,86 (м, 3H), 1,79 (тт, J=17,4, 9,5 Гц, 3H), 1,45 (т, J=12,7 Гц, 1H), 1,15 (д, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+: рассч. для $C_{41}H_{52}ClN_6O_6S$: 791,33 (M+H); найдено: 791,43 (M+H).

Пример 277



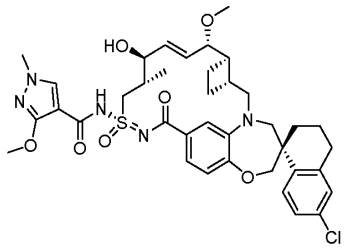
Пример 277 синтезировали таким же образом, как пример 237, используя пример 109 и 5-(3-метоксиазетидин-3-ил)-1-метил-1H-1,2,4-триазола дигидрохлорид. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,94 (с, 1H), 7,75 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,12 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,09 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,94 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,89 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,96 (дт, J=14,2, 6,6 Гц, 1H), 5,58 (дд, J=15,2, 9,2 Гц, 1H), 4,56 (м, 4H), 4,34 (дд, J=14,8, 6,3 Гц, 1H), 4,08 (д, J=1,5 Гц, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,85 (д, J=15,1 Гц, 1H), 3,76 (дд, J=9,3, 3,7 Гц, 1H), 3,67 (д, J=14,2 Гц, 1H), 3,59 (д, J=14,0 Гц, 1H), 3,26 (м, 4H), 3,13 (с, 3H), 3,11 - 3,01 (м, 1H), 2,89 - 2,70 (м, 2H), 2,56 - 2,42 (м, 3H), 2,34 (к, J=9,2 Гц, 1H), 2,24 - 2,05 (м, 4H), 2,05 - 1,86 (м, 1H), 1,78 (м, 3H), 1,45 (т, J=12,6 Гц, 1H), 1,15 (д, J=6,3 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+: рассч. для $C_{41}H_{52}ClN_6O_6S$: 792,32 (M+H); найдено: 792,25 (M+H).

Пример 278



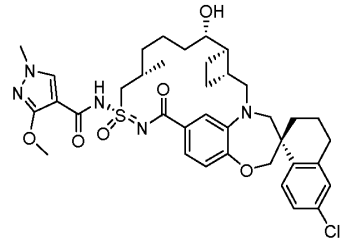
Пример 278 синтезировали таким же образом, как пример 106, используя 3,6-диметоксипиридазин-4-карбоновую кислоту вместо 2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)уксусной кислоты. $^1$Н ЯМР (400 МГц, ацетон-d6) δ 7,78 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 7,52 (с, 1Н), 7,38 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,29 - 7,20 (м, 2Н), 7,14 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 6,94 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 6,23 - 6,08 (м, 1Н), 5,65 (дд, J=15,3, 7,9 Гц, 1Н), 4,22 (с, 3Н), 4,13 (д, J=12,1 Гц, 1Н), 4,08 (с, 3Н), 4,07 - 3,57 (м, 5Н), 3,45 (д, J=14,4 Гц, 1Н), 3,25 (с, 3Н), 3,16 (дд, J=15,2, 10,5 Гц, 1Н), 2,95 - 1,54 (м, 15Н), 1,53 - 1,43 (м, 1Н), 1,16 (д, J=6,8 Гц, 3Н). ЖХМС: 764,2.

Пример 279



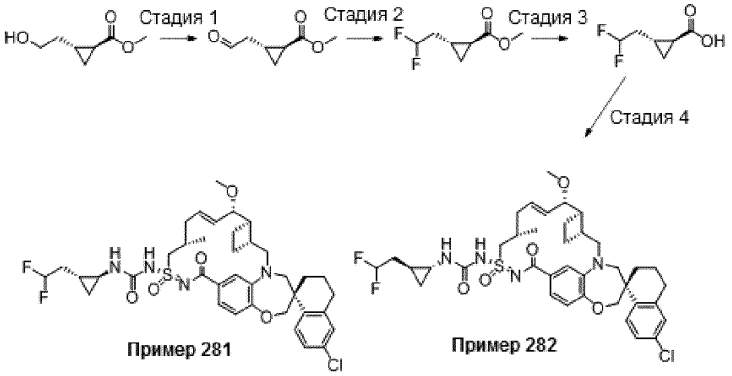
Пример 154 (500 мг, 0,68 ммоль) объединяли с диоксидом селена (377 мг, 5 экв.) и добавляли 1,4-диоксан (7 мл). Реакционную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником и контролировали ход реакции по ЖХМС. Через 4 ч (превращение примерно 50%) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ на системе Gilson (50-100% ACN/$H_2O$ с 0,1% ТФК) с получением примера 279. $^1$Н ЯМР (400 МГц, метанол-$d_4$) δ 8,15 (с, 1Н), 7,72 (д, J=9,1 Гц, 1Н), 7,37 (дд, J=8,3, 1,8 Гц, 1Н), 7,19 (с, 1Н), 7,16 - 7,07 (м, 2Н), 6,89 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 6,15 (дд, J=15,5, 5,3 Гц, 1Н), 5,83 (ддд, J=15,5, 8,0, 1,5 Гц, 1Н), 4,54 (с, 1Н), 4,05 (м, 7Н), 3,90 - 3,82 (м, 3Н), 3,81 (с, 3Н), 3,69 (д, J=14,3 Гц, 1Н), 3,41 (д, J=14,4 Гц, 1Н), 3,29 (с, 3Н), 3,18 -3,04 (м, 1Н), 2,92 - 2,69 (м, 2Н), 2,51 (ш, 2Н), 2,44 - 2,25 (м, 1Н), 2,16 - 2,03 (м, 1Н), 2,02 -1,92 (м, 3Н), 1,88 - 1,74 (м, 3Н), 1,43 (т, J=11,9 Гц, 1Н), 1,15 (д, J=6,9 Гц, 3Н). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{38}H_{46}ClN_5O_7S$: 752,3; найдено: 751,9.

Пример 280



Пример 223 (10 мг, 0,014 ммоль) объединяли с $PtO_2$ (15 мг, 0,028 ммоль) и добавляли этанол (0,5 мл). К круглодонной колбе через стеклянный переходник подключали баллон с водородом (1 атм.). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 5 ч и следили за ходом реакции с помощью ЖХМС. После завершения реакции колбу продували потоком аргона. Твердое вещество отфильтровывали и промывали дополнительным количеством этанола. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ на системе Gilson (50-100% ACN/$H_2O$ с 0,1% ТФК) с получением примера 280. $^1$Н ЯМР (400 МГц, метанол-$d_4$) δ 8,08 (с, 1Н), 7,77 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 7,39 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 7,28 (с, 1Н), 7,18 (дд, J=8,5, 2,3 Гц, 1Н), 7,12 (д, J=2,3 Гц, 1Н), 6,94 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 4,15 - 4,01 (м, 5Н), 4,01 - 3,84 (м, 3Н), 3,81 (с, 3Н), 3,78 - 3,68 (м, 2Н), 3,19 - 3,07 (м, 1Н), 2,89 - 2,76 (м, 2Н), 2,58 - 2,21 (м, 3Н), 2,12 (д, J=13,4 Гц, 1Н), 2,01 - 1,92 (м, 4Н), 1,88 - 1,41 (м, 11Н), 1,10 (д, J=6,6 Гц, 3Н). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{37}H_{46}ClN_5O_6S$: 724,3; найдено: 724,1.

Пример 281 и 282




Стадия 1. К тщательно перемешанному раствору метил-(1S,2R)-2-(2-гидроксиэтил)циклопропан-1-

карбоксилата (0,5 г, 3,46 ммоль) в ДХМ (23 мл) при 0°C в атмосфере аргона одной порцией добавляли периодинан Десс-Мартина (1,76 г, 4,16 ммоль), нагревали до комнатной температуры (20 мин) и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили 1:1 смесью 1н. водного раствора $Na_2S_2O_3$ и насыщенного раствора $NaHCO_3$ (40 мл). Водный раствор экстрагировали ДХМ (2×20 мл). К объединенному ДХМ раствору добавляли дополнительное количество 1:1 смеси 1н. водного раствора $Na_2SO_2O_3$ и насыщенного раствора $NaHCO_3$ (20 мл). ДХМ слои объединяли и один раз промывали насыщенным солевым раствором, сушили над $Na_2SO_4$, концентрировали и использовали на следующей стадии.

Стадия 2. К раствору метил-(1S,2R)-2-(2-оксоэтил)циклопропан-1-карбоксилата в ДХМ (17,5 мл) при -78°C по каплям добавляли трифторид диэтиламиносеры (DAST) (1,7 г, 10,55 ммоль) и убирали охлаждающую баню. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию гасили, используя $Na_2HCO_3$, разделяли между водой и ДХМ. Водный раствор экстрагировали ДХМ (2×20 мл). Объединенный ДХМ раствор сушили над $Na_2SO_4$, фильтровали, концентрировали и использовали на следующей стадии.

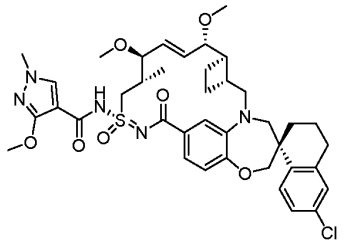
Стадия 3. К неочищенному метил-(1S,2R)-2-(2,2-дифторэтил)циклопропан-1-карбоксилату (300 мг, 1,82 ммоль) добавляли ТГФ (15 мл), MeOH (3 мл) и 1н. LiOH (3 мл). Полученную смесь перемешивали при 65°C в течение 90 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и удаляли растворитель при пониженном давлении. Неочищенный остаток растворяли в воде (20 мл) и подкисляли, по каплям добавляя 1,5н. HCl, для поддержания pH ~2-3, и перемешивали 5 мин. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили с получением неочищенного продукта, (1S,2R)-2-(2,2-дифторэтил)циклопропан-1-карбоновой кислоты, которую использовали на следующей стадии. $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12,15 (с, 1H), 6,09 (тт, J=56,5, 4,5 Гц, 1H), 1,84 (тдд, J=17,5, 7,2, 4,5 Гц, 2H), 1,43 (ддт, J=13,1, 9,8, 7,3 Гц, 2H), 0,97 (дт, J=8,8, 4,3 Гц, 1H), 0,77 (дддд, J=17,6, 8,1, 6,2, 3,9 Гц, 1H).

Стадия 4. К смеси транс-2-(2,2-дифторэтил)циклопропан-1-карбоновой кислоты (40 мг, 0,26 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли триэтиламин (118 мкл, 0,84 ммоль) и дифенилфосфорилазид (73,6 мг, 0,26 ммоль). Затем смесь нагревали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. К полученной смеси одной порцией добавляли пример 109 и перемешивали при 60°C в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали, растворяли в MeOH (3 мл), фильтровали и очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ, элюируя смесью 60-100% ACN/$H_2O$ с 0,1% ТФК, с получением двух изомеров, примера 281 и примера 282, и стереохимию приписывали произвольно.

Пример 281. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-$d_4$) δ 7,66 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,30 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,18 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,98 - 6,91 (м, 1H), 6,84 (дд, J=8,2, 4,9 Гц, 1H), 6,15-5,87 (м, 2H), 5,61 (дт, J=15,6, 8,8 Гц, 1H), 4,18 (тд, J=16,0, 6,9 Гц, 2H), 3,99 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,87 - 3,70 (м, 4H), 3,63 (д, J=14,3 Гц, 1H), 3,27 (д, J=4,1 Гц, 4H), 3,05 (дд, J=15,2, 9,8 Гц, 1H), 2,90 - 2,64 (м, 2H), 2,49 (д, J=38,4 Гц, 4H), 2,31 - 1,63 (м, 5H), 1,52 - 1,22 (м, 3H), 1,12 (д, J=6,6 Гц, 4H), 0,96 (д, J=7,7 Гц, 1H), 0,83 (дт, J=9,5, 4,8 Гц, 1H), 0,70 (к, J=6,2 Гц, 1H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{38}H_{47}ClF_2N_4O_5S$: 745,29; найдено: 744,75.

Пример 282. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-$d_4$) δ 7,78 - 7,52 (м, 1H), 7,40 - 7,10 (м, 1H), 7,10 - 6,91 (м, 2H), 6,85 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,22 - 5,76 (м, 1H), 5,67 - 5,51 (м, 1H), 4,16 (ддд, J=25,1, 15,0, 8,3 Гц, 1H), 4,00 (с, 2H), 3,90 - 3,70 (м, 2H), 3,63 (д, J=14,2 Гц, 1H), 3,27 (д, J=3,1 Гц, 3H), 3,15-2,94 (м, 1H), 2,90-2,62 (м, 2H), 2,61 - 1,63 (м, 15H), 1,33 (д, J=39,5 Гц, 3H), 1,12 (т, J=6,3 Гц, 3H), 0,98 (д, J=6,8 Гц, 1H), 0,90 - 0,77 (м, 1H), 0,69 (к, J=6,3 Гц, 1H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{38}H_{47}ClF_2N_4O_5S$: 745,29; найдено: 744,76.

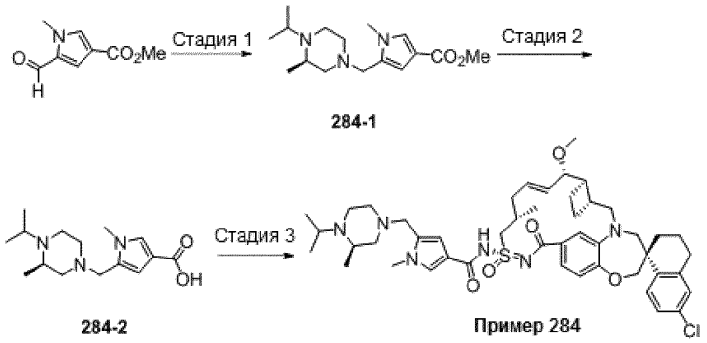
Пример 283



Пример 279 (200 мг, 0,27 ммоль) растворяли в ДМФА (2,7 мл) и одной порцией добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в масле, 22 мг, 0,53 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, затем добавляли йодметан (76 мг, 0,53 ммоль, 2 экв.). Затем реакционную смесь нагревали до 50°C и контролировали ход реакции по ЖХМС. После обнаружения существенного превращения (примерно 4:1 продукт:исходное вещество) реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли воду (примерно 5 капель). Затем напрямую очищали остаток обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ на системе Gilson (60-100% ACN/$H_2O$ с 0,1% ТФК) с получением примера 283. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-$d_4$) δ 8,08 (с, 1H), 7,76 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,36 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,24 - 7,15 (м, 2H), 7,12 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,92 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,01 (дд, J=15,4, 7,8 Гц, 1H), 5,83 (дд, J=15,3, 8,6 Гц, 1H), 4,06 (м, 6H), 3,9 - 3,8 (м, 7H), 3,73 (д, J=14,5 Гц, 1H), 3,41 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,31 (с, 3H), 3,30 (с, 3H), 3,19 - 3,06 (м, 1H), 2,92 -

2,70 (м, 2H), 2,52 (ш, 2H), 2,24 (м, 1H), 2,05 (м, 2H), 1,96 (м, 3H), 1,83 (м, 3H), 1,46 (м, 1H), 1,19 (д, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{39}H_{48}ClN_5O_7S$: 766,3; найдено: 766,0.

Пример 284

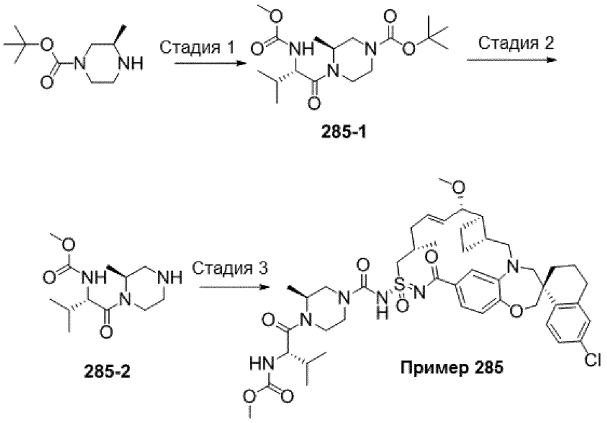



Стадия 1. Синтез метил-5-[[(3R)-4-изопропил-3-метилпиперазин-1-ил]метил]-1-метилпиррол-3-карбоксилата, бис-ТФК соли. Смесь метил-5-формил-1-метилпиррол-3-карбоксилата (50,0 мг, 0,299 ммоль) и (2R)-1-изопропил-2-метилпиперазина (42,5 мг, 0,299 ммоль) в ДХЭ (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (95,1 мг, 0,449 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, снова растворяли в смеси вода:ДМФА (5:1 об.:об.), фильтровали и очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ на системе Gilson, элюируя смесью 2-50% ACN/$H_2O$ с 0,1% ТФК. Требуемые фракции объединяли и замораживали с получением метил-5-[[(3R)-4-изопропил-3-метилпиперазин-1-ил]метил]-1-метилпиррол-3-карбоксилата; соли с 2,2,2-трифторуксусной кислотой (60,0 мг). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): рассч. H+ для $C_{16}H_{27}N_3O_2$: 294,21; найдено: 293,99.

Стадия 2. Синтез 5-[[(3R)-4-изопропил-3-метилпиперазин-1-ил]метил]-1-метилпиррол-3-карбоновой кислоты; бис-ТФК соли: метил-5-[[(311)-4-изопропил-3-метилпиперазин-1-ил]метил]-1-метилпиррол-3-карбоксилат; бис-ТФК соль (60,0 мг, 0,115 ммоль) растворяли в смеси MeOH (1,0 мл) и ТГФ (1,0 мл) при комнатной температуре. Добавляли 1н. NaOH (1,15 мл, 1,15 ммоль). Затем нагревали полученную смесь до 50°C в течение 8 ч. Реакционную смесь концентрировали, снова растворяли в 1н. растворе HCl (1,0 мл), фильтровали и очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ, элюируя смесью 2-50% ACN/$H_2O$ с 0,1% ТФК. Требуемые фракции объединяли и замораживали с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): рассч. H+ для $C_{15}H_{25}N_3O_2$: 280,19; найдено: 280,20.

Стадия 3. Синтез примера 284: таким же способом, как для примера 18, с использованием примера 109 и промежуточного соединения 284-2. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,70 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,60 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,32 (дд, J=8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,12 - 7,03 (м, 3H), 6,88 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,62 - 6,57 (м, 1H), 6,20 - 6,07 (м, 1H), 5,64 (дд, J=15,4, 8,4 Гц, 1H), 4,19 (дд, J=14,8, 6,4 Гц, 1H), 4,08 - 3,92 (м, 4H), 3,87 - 3,77 (м, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,68 (д, J=14,3 Гц, 1H), 3,64 - 3,54 (м, 2H), 3,49 - 3,42 (м, 1H), 3,39 (д, J=14,3 Гц, 1H), 3,30 (с, 3H), 3,18 - 3,04 (м, 4H), 2,89 - 2,70 (м, 2H), 2,67 - 2,58 (м, 1H), 2,53 -2,33 (м, 3H), 2,33 - 2,17 (м, 3H), 2,15 - 2,06 (м, 1H), 2,04 - 1,91 (м, 3H), 1,86 - 1,73 (м, 3H), 1,46 - 1,34 (м, 8H), 1,29 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,15 (д, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): рассч. H+ для $C_{47}H_{63}ClN_6O_5S$: 859,43; найдено: 859,13.

Пример 285



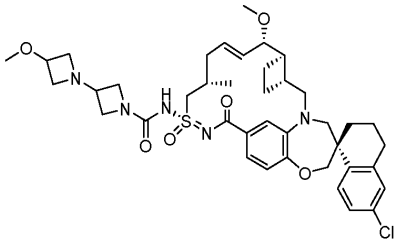

Стадия 1. Синтез трет-бутил-(3S)-4-[(2S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил]-3-метилпиперазин-1-карбоксилата. К смеси трет-бутил-(3R)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (250 мг, 1,25 ммоль) и (2R)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутановой кислоты (241 мг, 1,37 ммоль) в ДХМ (6,0 мл) при комнатной температуре добавляли EDCI.HCl (358 мг, 1,87 ммоль), затем DMAP (229 мг, 1,87 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем разбавляли ДХМ. Органический слой последовательно промывали насыщенным раствором $NH_4Cl$, насыщенным раствором $NaHCO_3$ и насыщенным солевым раствором, затем его сушили над сульфатом натрия, фильт-

ровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали флэш-хроматографией на системе CombiFlash (0-100% EtOAc/гексаны). Требуемые фракции объединяли и концентрировали с получением требуемого продукта (446 мг). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): рассч. H+ для $C_{17}H_{31}N_3O_5$: 358,23; найдено: 358,20.

Стадия 2. Синтез метил-N-[(1S)-2-метил-1-[(2S)-2-метилпиперазин-1-карбонил]пропил]карбамата; ди-HCl соли. Затем трет-бутил-(3S)-4-[(2S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил]-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (446 мг, 1,25 ммоль) со стадии 1 растворяли в ДХМ (3,0 мл) и обрабатывали 4н. раствором HCl в 1,4-диоксане (1,25 мл) при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали, выпаривали вместе с EtOAc (3×4,0 мл) с получением указанного в заголовке соединения (270 мг). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): рассч. H+ для $C_{12}H_{23}N_3O_3$: 258,17; найдено: 258,17.

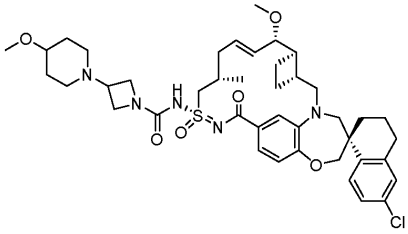
Стадия 3. Синтез примера 285. Таким же способом, как для синтеза примера 75, с использованием примера 109, промежуточного соединения 285-2 и DIEA. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,74 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,14 - 7,05 (м, 2H), 6,95 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,88 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,00 - 5,90 (м, 1H), 5,58 (дд, J=15,2, 9,3 Гц, 1H), 4,47 - 4,31 (м, 3H), 4,13 - 4,04 (м, 2H), 3,85 (д, J=15,1 Гц, 1H), 3,76 (дд, J=9,3, 3,7 Гц, 1H), 3,71 - 3,62 (м, 5H), 3,31 - 3,24 (м, 5H), 3,12 - 3,04 (м, 2H), 2,88 - 2,70 (м, 2H), 2,54 - 2,41 (м, 2H), 2,38 - 2,24 (м, 1H), 2,23 - 1,67 (м, 12H), 1,49 - 1,30 (м, 3H), 1,23 -1,08 (м, 5H), 1,03 - 0,89 (м, 7H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): рассч. H+ для $C_{45}H_{61}ClN_6O_8S$: 881,40; найдено: 880,97.

Пример 286



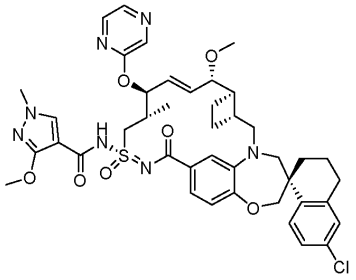
Пример 286 синтезировали таким же образом, как пример 182, используя 1-(азетидин-3-ил)-3-метоксиазетидин вместо рац-(1R,2R)-2-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)циклопропан-1-амина. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,74 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,17 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=9,6, 1,9 Гц, 2H), 6,96 - 6,87 (м, 2H), 6,02 (дт, J=14,2, 6,6 Гц, 1H), 5,56 (дд, J=15,2, 9,2 Гц, 1H), 4,45 (с, 1H), 4,34 (к, J=8,4, 7,5 Гц, 4H), 4,28 (с, 1H), 4,12 (д, J=13,1 Гц, 2H), 4,07 (д, J=1,9 Гц, 2H), 4,02 (д, J=15,2 Гц, 2H), 3,86 (д, J=15,2 Гц, 1H), 3,77 (дд, J=9,2, 3,7 Гц, 1H), 3,66 (д, J=14,0 Гц, 2H), 3,39 (с, 3H), 3,26 (с, 4H), 3,07 (дд, J=15,3, 10,2 Гц, 1H), 2,89 - 2,69 (м, 2H), 2,55 - 2,41 (м, 2H), 2,41 - 2,24 (м, 1H), 2,18 (т, J=7,5 Гц, 1H), 2,09 (т, J=14,3 Гц, 3H), 2,03 - 1,87 (м, 3H), 1,78 (тт, J=17,7, 9,5 Гц, 3H), 1,44 (т, J=12,8 Гц, 1H), 1,12 (д, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{40}H_{52}ClN_5O_6S$: 766,33; найдено: 766,11.

Пример 287



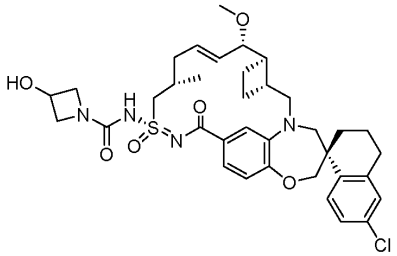
Пример 286 синтезировали таким же образом, как пример 182, используя 1-(азетидин-3-ил)-4-метоксипиперидин вместо рац-(1R,2R)-2-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)циклопропан-1-амина. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,73 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,24 - 7,06 (м, 3H), 6,90 (д, J=7,2 Гц, 2H), 6,00 (дд, J=14,7, 7,6 Гц, 1H), 5,57 (дд, J=15,2, 9,2 Гц, 1H), 4,34 (дд, J=14,6, 6,7 Гц, 3H), 4,21 (с, 2H), 4,07 (д, J=1,9 Гц, 3H), 3,93 - 3,55 (м, 6H), 3,40 (с, 3H), 3,26 (с, 3H), 3,08 (дд, J=15,3, 10,3 Гц, 3H), 2,90 - 2,70 (м, 3H), 2,58 - 2,42 (м, 3H), 2,34 (т, J=9,5 Гц, 2H), 2,15 (дд, J=25,4, 10,7 Гц, 4H), 2,04 - 1,60 (м, 8H), 1,44 (т, J=12,7 Гц, 1H), 1,13 (д, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{42}H_{56}ClN_5O_6S$: 794,36; найдено: 794,05.

Пример 288



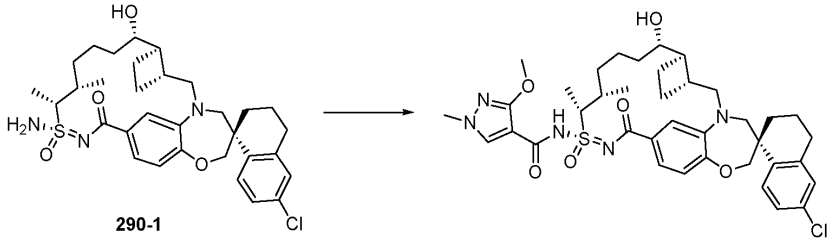
Пример 288 синтезировали таким же образом, как пример 283, используя 2-фторпиразин и пример 279. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-$d_4$) δ 8,25 (д, J=1,4 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,08 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,95 (дд, J=2,8, 1,4 Гц, 1H), 7,75 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,43 (дд, J=8,3, 1,8 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,15 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,11 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,91 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,24 (дд, J=15,6, 5,4 Гц, 1H), 6,15 (с, 1H), 5,88 (дд, J=15,5, 8,1 Гц, 1H), 4,24 (т, J=5,8 Гц, 2H), 4,06 (д, J=6,0 Гц, 5H), 3,81 (м, 6H), 3,72 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,40 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,16 (с, 3H), 3,08 (дд, J=15,2, 10,4 Гц, 1H), 2,91 - 2,61 (м, 3H), 2,49 (дд, J=27,4, 14,6 Гц, 2H), 2,10 (д, J=13,7 Гц, 1H), 2,03 - 1,81 (м, 2H), 1,73 (дк, J=15,0, 8,1, 7,7 Гц, 2H), 1,59 - 1,39 (м, 2H), 1,22 (д, J=6,9 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{42}H_{48}ClN_7O_7S$: 830,3; найдено: 829,7.

Пример 289



Пример 289 синтезировали такими же способами, как описаны в настоящем документе. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): $[M+H]^+$ рассч. для $C_{36}H_{45}ClN_4O_6S$: 697,2821; найдено: 696,81.

Пример 290

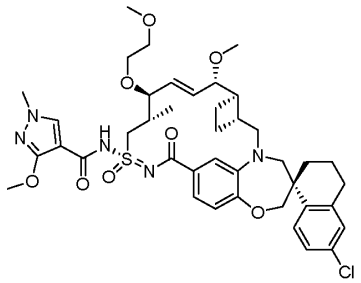


290-1

Синтез промежуточного соединения 290-1. Промежуточное соединение 359-4 (35,0 мг, 0,0585 ммоль) растворяли в EtOH (10,0 мл) при комнатной температуре, добавляли $PtO_2$ (16,0 мг), полученную смесь дегазировали и гидрировали в атмосфере водорода из баллона в течение 1 ч. Затем реакционную смесь фильтровали через дисковый фильтр из ПТФЭ с размером пор 0,45 мкм. Фильтрат концентрировали, снова растворяли в ДМФА (1,2 мл), фильтровали и очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ. Требуемые фракции объединяли и сушили заморозкой с получением соединения 359-4. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,78 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,41 (дд, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,23 - 7,14 (м, 2H), 7,11 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,87 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,11 - 3,97 (м, 3H), 3,86 (д, J=15,0 Гц, 1H), 3,80 - 3,72 (м, 1H), 3,69 - 3,62 (м, 1H), 3,28 (д, J=14,1 Гц, 1H), 3,05 (дд, J=15,2, 9,2 Гц, 1H), 2,86 - 2,69 (м, 2H), 2,50 - 2,31 (м, 2H), 2,31 - 2,22 (м, 1H), 2,13 - 2,05 (м, 1H), 2,01 - 1,84 (м, 3H), 1,83 - 1,74 (м, 2H), 1,74 - 1,52 (м, 4H), 1,51 - 1,23 (м, 7H), 1,04 (д, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): рассч. H+ для $C_{32}H_{42}ClN_3O_4$: 600,26; найдено: 600,14.

Синтез примера 290. Промежуточное соединение 290-2 (10,0 мг, 0,0137 ммоль) и 3-метокси-1-метилпиразол-4-карбоновую кислоту (2,79 мг, 0,0179 ммоль) смешивали в ДХМ (1,0 мл) при комнатной температуре. К полученной перемешанной смеси добавляли EDCI.HCl (3,41 мг, 0,0179 ммоль) и DMAP (2,18 мг, 0,0179 ммоль), затем DIEA (5,32 мг, 0,041 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней и затем ее концентрировали, снова растворяли в ДМФа (1,2 мл), фильтровали и очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,95 (с, 1H), 7,77 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,31 - 7,24 (м, 1H), 7,19 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,16 - 7,10 (м, 2H), 6,95 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,19 - 4,06 (м, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,85 (д, J=15,0 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,74 - 3,65 (м, 2H), 3,18 - 3,08 (м, 1H), 2,88 - 2,71 (м, 2H), 2,51 - 2,20 (м, 3H), 2,15 - 2,06 (м, 1H), 2,04 - 1,87 (м, 3H), 1,87 - 1,77 (м, 2H), 1,77 -1,33 (м, 12H), 1,14 (д, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): рассч. H+ для $C_{38}H_{48}ClN_5O_6S$: 738,30; найдено: 737,88.

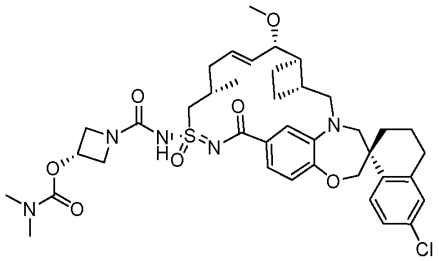
Пример 291



Пример 291 синтезировали таким же образом, как пример 283, используя 1-йод-2-метоксиэтан и

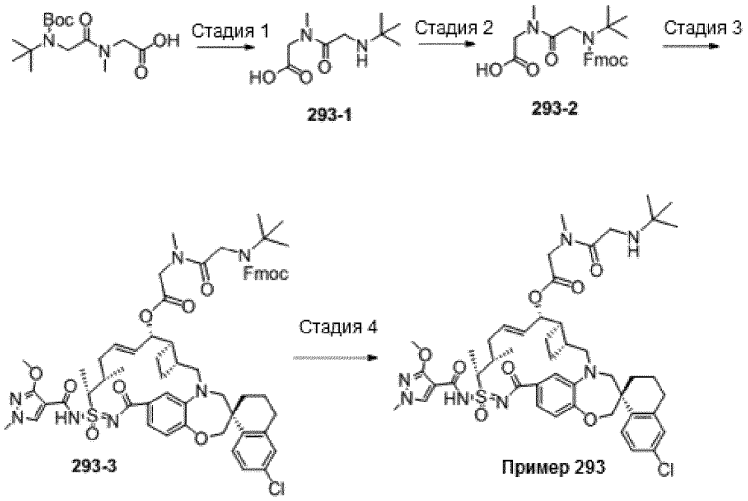
пример 279. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-$d_4$) δ 8,09 (с, 1H), 7,76 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,36 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,23 - 7,15 (м, 2H), 7,12 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,92 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,04 (дд, J=15,4, 7,2 Гц, 1H), 5,84 (дд, J=15,5, 8,5 Гц, 1H), 4,08 (м, 8H), 3,82 (м, 5H), 3,76 - 3,64 (м, 2H), 3,58 - 3,38 (м, 4H), 3,34 (с, 3H), 3,30 (с, 3H), 3,19 - 3,06 (м, 2H), 2,91 - 2,71 (м, 2H), 2,51 (м, 2H), 2,26 (м, 1H), 2,12 (м, 1H), 1,96 (м, 2H), 1,82 (д, J=6,3 Гц, 3H), 1,46 (т, J=13,1 Гц, 1H), 1,20 (д, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{41}H_{51}ClFN_5O_8S$: 810,3; найдено: 810,0.

Пример 292



Пример 292 синтезировали таким же образом, как пример 75, используя бис-гидрохлоридную соль азетидин-3-илдиметилкарбамата (полученную таким же образом, как бис-гидрохлоридная соль транс-3-аминоциклобутилдиметилкарбамата (пример 360-стадия 1/2), исходя из трет-бутил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилата вместо транс-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклобутилдиметилкарбамата) и пример 109. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,72 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,16 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,12 - 7,05 (м, 2H), 6,95 - 6,86 (м, 2H), 5,96 (дк, J=14,1, 7,2 Гц, 1H), 5,56 (дд, J=15,2, 9,1 Гц, 1H), 5,15 - 5,00 (м, 1H), 4,30 (дд, J=15,5, 6,9 Гц, 4H), 4,13 - 3,90 (м, 4H), 3,83 (д, J=15,2 Гц, 1H), 3,74 (дд, J=9,1, 3,6 Гц, 1H), 3,69 - 3,54 (м, 2H), 3,24 (с, 3H), 3,06 (дд, J=15,3, 10,3 Гц, 1H), 2,98 (с, 3H), 2,90 (с, 3H), 2,87 - 2,68 (м, 2H), 2,44 (дд, J=14,2, 6,7 Гц, 2H), 2,39 - 2,26 (м, 1H), 2,23 -2,03 (м, 3H), 2,02 - 1,65 (м, 6H), 1,43 (т, J=12,9 Гц, 1H), 1,13 (д, J=6,6 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{39}H_{51}ClN_5O_7S$: 768,31; найдено: 767,73.

Пример 293




Стадия 1. Получение N-(трет-бутилглицил)-N-метилглицина (293-1). К раствору N-(N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(трет-бутил)глицил)-N-метилглицина (600 мг, 1,98 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0°C медленно добавляли ТФК (2 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Затем смесь концентрировали досуха и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС-ИЭР+: $[M+H]^+$ рассч. для $C_9H_{18}N_2O_3$: 203,14; найдено: 203,10.

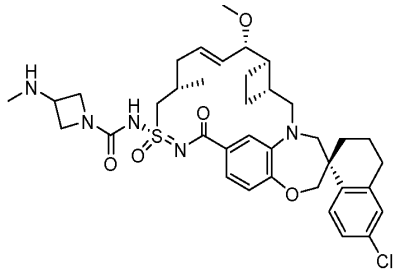
Стадия 2. К неочищенному промежуточному соединению 293-1 (0,4 г, 1,98 ммоль) добавляли 1,0 М водный раствор $Na_2CO_3$ (6 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и постепенно добавляли 9-флуоренилметоксикарбонилхлорид (Fmoc-Cl) (1,03 г, 3,97 ммоль) в диоксане (12 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч и затем нейтрализовали 1,0н. раствором HCl (13 мл) до значения pH 2. Затем смесь экстрагировали EtOAc (50 мл×2). Органические слои объединяли, сушили и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией, используя 0-10% MeOH в ДХМ, с получением промежуточного соединения 293-2. ЖХМС-ИЭР+: $[M+H]^+$ рассч. для $C_{24}H_{28}N_2O_5$: 425,21; найдено: 425,19.

Стадия 3. Промежуточное соединение 293-3 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя промежуточное соединение 293-2 и пример 359. ЖХМС-ИЭР+: $[M+H]^+$ рассч. для $C_{62}H_{72}ClN_7O_{10}S$: 1142,48; найдено: 1142,08.

Стадия 4. К раствору промежуточного соединения 293-3 (22 мг, 0,20 ммоль) в ДМФА (1,2 мл) добавляли пиперидин (0,3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин, и ЖХ/МС показала завершение реакции. Добавляли 0,5 мл воды, чтобы погасить реакцию. Неочищенную смесь разбавляли

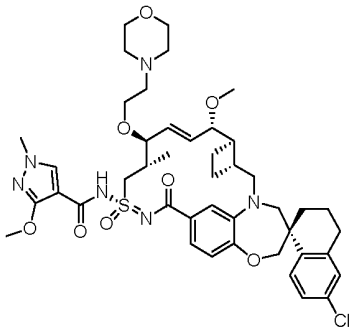
MeOH (2 мл) и очищали ОФ-ВЭЖХ (градиент 30-100%, 0,1%ТФК) с получением примера 293. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,94 (д, J=4,3 Гц, 1H), 7,76 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,26 - 7,03 (м, 4H), 6,94 (т, J=7,7 Гц, 1H), 5,99 (д, J=15,0 Гц, 1H), 5,77 (тд, J=16,8, 15,4, 8,2 Гц, 1H), 5,44 (ддд, J=37,1, 8,0, 3,8 Гц, 1H), 4,28 (д, J=28,4 Гц, 1H), 4,10 (т, J=4,4 Гц, 5H), 4,03 - 3,84 (м, 5H), 3,79 (д, J=1,5 Гц, 3H), 3,69 (т, J=12,5 Гц, 1H), 3,16 (т, J=5,5 Гц, 1H), 3,11 (с, 3H), 2,88 - 2,72 (м, 2H), 2,59 - 2,42 (м, 2H), 2,20 (с, 3H), 2,09 (д, J=13,7 Гц, 1H), 2,01 - 1,84 (м, 5H), 1,83 - 1,70 (м, 2H), 1,57 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,49 (д, J=12,7 Гц, 1H), 1,41 (д, J=9,4 Гц, 9H), 1,17 (к, J=3,1 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ [M+H] рассчитано для $C_{47}H_{62}ClN_7O_8S$: 920,41; найдено: 920,20.

Пример 294



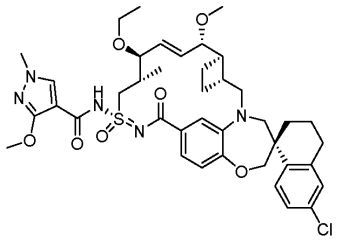
Пример 294 синтезировали таким же способом, как описан в настоящем документе. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): $[M+H]^+$ рассч. для $C_{37}H_{48}ClN_5O_5S$: 710,3137; найдено: 710,03.

Пример 295



Пример 291 синтезировали таким же образом, как пример 283, используя 4-(2-йодэтил)морфолин и пример 279. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-$d_4$) δ 8,09 (с, 1H), 7,76 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,39 (дд, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,19 (дд, J=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,13 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,93 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,21 (дд, J=15,3, 8,7 Гц, 1H), 5,93 (дд, J=15,3, 8,8 Гц, 1H), 4,27 (дд, J=14,9, 5,5 Гц, 1H), 4,08 (м, 9H), 3,99 - 3,76 (м, 8H), 3,76 - 3,57 (м, 4H), 3,59 - 3,38 (м, 4H), 3,36 - 3,20 (м, 2H), 3,30 (с, 3H), 3,20 - 3,08 (м, 2H), 2,89 - 2,73 (м, 2H), 2,54 (м, 2H), 2,33 (м, 1H), 2,12 (д, J=13,2 Гц, 1H), 1,96 (м, 2H), 1,83 (м, 3H), 1,47 (т, J=12,4 Гц, 1H), 1,25 (д, J=6,9 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{44}H_{57}ClFN_6O_8S$: 865,4; найдено: 865,4.

Пример 296

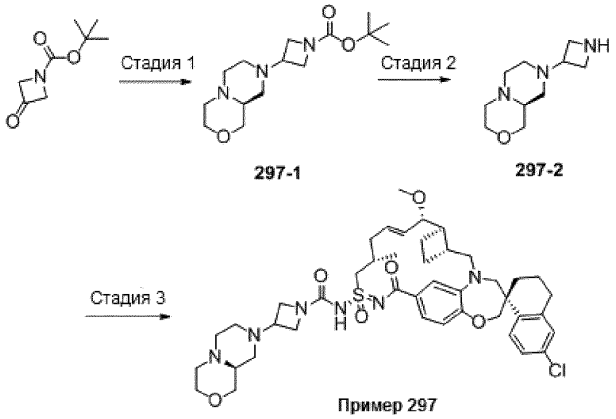


Пример 296 синтезировали таким же образом, как пример 283, используя йодэтан и пример 279. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-$d_4$) δ 8,10 (с, 1H), 7,75 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,42 - 7,31 (м, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,18 - 7,10 (м, 2H), 6,91 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,04 (дд, J=15,4, 7,6 Гц, 1H), 5,80 (дд, J=15,4, 8,6 Гц, 1H), 4,12 - 4,02 (м, 5H), 3,98 (д, J=7,5 Гц, 1H), 3,82 (м, 5H), 3,72 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,61 (дк, J=9,5, 7,0 Гц, 1H), 3,45 - 3,25 (м, 3H), 3,31 (м, 2H), 3,29 (с, 3H), 3,18 - 3,06 (м, 1H), 2,87 - 2,71 (м, 3H), 2,51 (с, 2H), 2,24 (д, J=7,7 Гц, 1H), 2,11 (д, J=13,7 Гц, 1H), 1,96 (м, 2H), 1,82 (д, J=7,2 Гц, 3H), 1,45 (т, J=11,8 Гц, 1H), 1,23 - 1,12 (м, 6H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{40}H_{50}ClN_5O_7S$: 780,3; найдено: 780,1.

Пример 297.

Стадия 1. К смеси трет-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилата (50,0 мг, 0,292 ммоль) и (9aS)-l,3,4,6,7,8,9,9a-октагидропиразино[2,1-c][1,4]оксазина дигидрохлорида (62,8 мг, 0,292 ммоль) в ДХЭ (1,0 мл) при комнатной температуре добавляли триэтиламин (59,1 мг, 0,584 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (92,9 мг, 0,438 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь смешивали с MeOH, отфильтровывали осадок, фильтрат очищали флэш-хроматографией на системе CombiFlash (4 г силикагель, 0-10% 2,0н. MeOH/EtOAc). Требуемые фракции

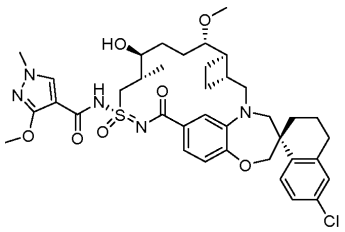
объединяли и концентрировали с получением соединения 297-1. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 3,94 - 3,75 (м, 5H), 3,73 - 3,62 (м, 2H), 3,24 (т, J=10,7 Гц, 1H), 3,11 - 3,02 (м, 1H), 2,82 - 2,71 (м, 2H), 2,68 (д, J=11,5 Гц, 1H), 2,54 (дт, J=10,8, 2,3 Гц, 1H), 2,44 - 2,30 (м, 3H), 2,20 - 2,10 (м, 1H), 1,68 (т, J=10,5 Гц, 1H), 1,41 (с, 9H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): рассч. H+ для $C_{15}H_{27}N_3O_3$: 298,21; найдено: 297,98.




Стадия 2. Промежуточное соединение 297-1 (53,2 мг, 0,179 ммоль) растворяли в ДХМ (1,0 мл) при комнатной температуре. Медленно добавляли 4н. HCl в 1,4-диоксане (0,224 мл, 0,894 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и выпаривали вместе с EtOAc (3×2,0 мл) с получением соединения 297-2. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 4,22 - 4,00 (м, 7H), 3,94 (т, J=12,4 Гц, 1H), 3,71 - 3,50 (м, 5H), 3,46 (д, J=12,6 Гц, 1H), 3,18 - 3,02 (м, 2H), 2,60 (т, J=12,7 Гц, 1H), 2,24 (т, J=11,7 Гц, 1H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): рассч. H+ для $C_{10}H_{19}N_3O$: 198,15; найдено: 198,15.

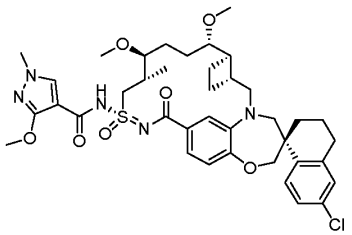
Стадия 3. Синтез примера 297. К раствору примера 109 (10,0 мг, 0,0167 ммоль) в ДХМ (0,4 мл) добавляли ацетонитрил (2,0 мл). К полученной смеси добавляли DMAP (10,2 мг, 0,084 ммоль) и дифенилкарбонат (28,6 мг, 0,134 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. К перемешанной смеси добавляли (9aS)-8-(азетидин-3-ил)-3,4,6,7,9,9a-гексагидро-1H-пиразино[2,1-c][1,4]оксазина тригидрохлорид (20,5 мг, 0,069 ммоль), затем DIEA (32,4 мг, 0,25 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 5 ч, затем ее концентрировали, снова растворяли в ДМФА (1,2 мл), фильтровали и очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ на системе Gilson. Требуемые фракции объединяли и концентрировали. Остаток разбавляли водой и сушили замораживанием с получением указанного в заголовке соединения. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,74 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,18 (дд, J=8,4, 2,3 Гц, 1H), 7,14 - 7,07 (м, 2H), 6,96 - 6,89 (м, 2H), 6,02 -5,92 (м, 1H), 5,58 (дд, J=15,3, 9,0 Гц, 1H), 4,31 (дд, J=14,9, 6,4 Гц, 1H), 4,21 - 3,97 (м, 5H), 3,89 - 3,81 (м, 1H), 3,76 (дд, J=9,1, 3,8 Гц, 1H), 3,71 - 3,63 (м, 1H), 3,54 - 3,46 (м, 1H), 3,45 - 3,36 (м, 1H), 3,32 - 3,17 (м, 13H), 3,13 - 3,04 (м, 2H), 2,87 - 2,73 (м, 2H), 2,55 -2,41 (м, 3H), 2,40 - 2,29 (м, 1H), 2,25 - 2,04 (м, 4H), 2,00 - 1,68 (м, 7H), 1,50 - 1,34 (м, 2H), 1,14 (д, J=6,6 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): рассч. H+ для $C_{43}H_{57}N_6O_6S$: 821,37; найдено: 821,07.

Пример 298



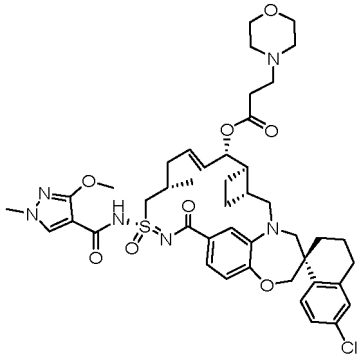
Пример 298 синтезировали таким же образом, как пример 280, используя пример 279. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-$d_4$) δ 8,08 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,77 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,39 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,18 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,12 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,93 (д, J=8,3 Гц, 1H), 4,09 (м, 6H), 3,82 (м, 5H), 3,71 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,61 (с, 1H), 3,37 (д, J=4,2 Гц, 2H), 3,18 - 3,04 (м, 1H), 3,02 (с, 3H), 2,88 (с, 3H), 2,80 (м, 2H), 2,56 (м, 2H), 2,26 (с, 1H), 2,11 (д, J=13,5 Гц, 1H), 2,01 - 1,9 (м, 2H), 1,76 (м, 4H), 1,67 - 1,39 (м, 4H), 1,19 (д, J=6,9 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{38}H_{48}ClN_5O_7S$: 754,3; найдено: 754,1.

Пример 299



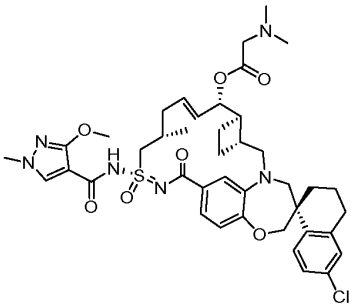
Пример 299 синтезировали таким же образом, как пример 280, используя пример 279. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-$d_4$) δ 8,10 (с, 1H), 7,77 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,41 (дд, J=8,3, 1,8 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,17 (дд, J=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,12 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,94 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,08 (м, 7H), 3,82 (м, 5H), 3,71 (д, J=14,2 Гц, 1H), 3,40 (м, 4H), 3,35 (м, 2H), 3,31 (с, 3H), 3,21 (д, J=7,2 Гц, 1H), 3,18 - 3,07 (м, 1H), 2,90 - 2,71 (м, 2H), 2,62 (м, 1H), 2,48 (м, 1H), 2,36 (м, 1H), 2,11 (д, J=13,5 Гц, 1H), 1,96 (м, 3H), 1,77 (д, J=7,4 Гц, 3H), 1,50 (к, J=11,3, 9,2 Гц, 4H), 1,16 (д, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{39}H_{50}ClN_5O_7S$: 768,3; найдено: 768,1.

Пример 300



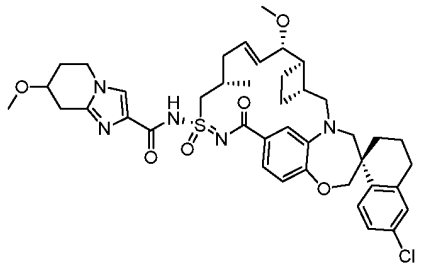
К перемешанному раствору 3-метокси-1-метил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (6 мг, 0,038 ммоль), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида HCl (10,75 мг, 0,069 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридина (8,45 мг, 0,069 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли пример 223 (25 мг, 0,035 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Затем реакционную смесь разбавляли ДХМ и водой и экстрагировали в ДХМ. Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и очищали обращенно-фазовой хроматографией, используя 0,1% ТФК в 70-95% ацетонитрила, с получением примера 300. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 11,16 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,75 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,50 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,28 - 7,17 (м, 2H), 7,10 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,94 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,11 (дд, J=14,9, 7,7 Гц, 1H), 5,74 (дд, J=15,6, 6,2 Гц, 1H), 5,33 (т, J=5,3 Гц, 1H), 4,11 (д, J=5,5 Гц, 3H), 4,07 - 3,88 (м, 3H), 3,82 (с, 2H), 3,76 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,57 (д, J=61,0 Гц, 2H), 3,42 - 3,18 (м, 3H), 3,13 - 2,58 (м, 6H), 2,48 - 2,21 (м, 3H), 2,07 - 1,47 (м, 13H), 1,40 (т, J=12,8 Гц, 1H), 1,28 (с, 2H), 1,19 (д, J=6,2 Гц, 2H), 0,96 - 0,70 (м, 2H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{44}H_{55}ClN_6O_8S$: 862,35; найдено: 862,95.

Пример 301



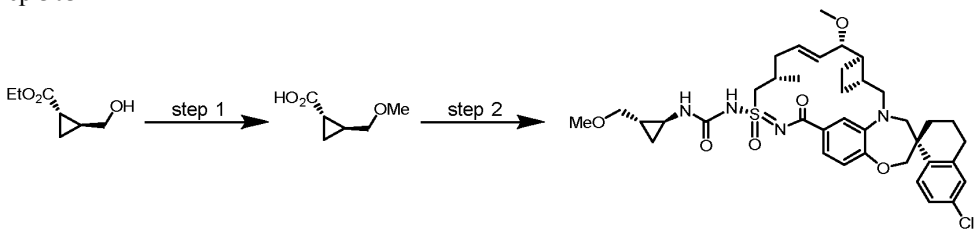
Пример 301 синтезировали таким же образом, как пример 404, используя диметилглицин и пример 223. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,10 (с, 1H), 7,76 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,25 - 7,12 (м, 2H), 7,10 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,93 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,37 - 6,21 (м, 1H), 5,85 (дд, J=15,7, 5,7 Гц, 1H), 5,33 (с, 1H), 4,55 (д, J=18,1 Гц, 1H), 4,35 (д, J=14,4 Гц, 1H), 4,15 - 3,87 (м, 5H), 3,90 - 3,66 (м, 4H), 3,29 (дд, J=28,4, 13,1 Гц, 3H), 3,04 (с, 5H), 2,78 (д, J=12,3 Гц, 5H), 2,49 - 2,15 (м, 5H), 2,11 - 1,91 (м, 3H), 1,89 - 1,62 (м, 4H), 1,38 - 1,13 (м, 4H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{41}H_{51}ClN_6O_7S$: 807,32; найдено: 806,99.

Пример 302



Пример 302 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя пример 109 вместо примера и 7-метокси-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиридин-2-карбоновую кислоту вместо 3-метоксипропионовой кислоты. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,93 (с, 1H), 7,75 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,16 (ддд, J=19,0, 8,6, 2,3 Гц, 3H), 6,99 - 6,88 (м, 2H), 6,07 (дт, J=14,2, 6,5 Гц, 1H), 5,56 (дд, J=15,2, 9,3 Гц, 1H), 4,47 (дд, J=14,6, 6,2 Гц, 1H), 4,27 (дд, J=8,2, 4,3 Гц, 2H), 4,08 (д, J=1,8 Гц, 3H), 3,91 - 3,76 (м, 3H), 3,67 (д, J=14,2 Гц, 1H), 3,46 (с, 3H), 3,27 (с, 4H), 3,07 (дд, J=15,3, 10,3 Гц, 1H), 2,91 - 2,69 (м, 3H), 2,57 - 2,28 (м, 5H), 2,17 (дт, J=30,1, 13,2 Гц, 4H), 2,03 - 1,85 (м, 3H), 1,77 (дк, J=17,4, 9,1 Гц, 3H), 1,44 (т, J=12,2 Гц, 1H), 1,16 - 1,05 (м, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{41}H_{50}ClN_5O_6S$: 776,32; найдено: 776,29.

Пример 303



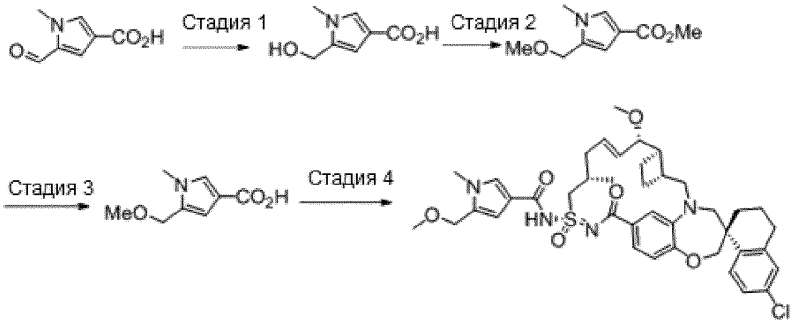

Стадия 1. Получение (1S,2S)-2-(метоксиметил)циклопропан-1-карбоновой кислоты. Раствор этил-(1S,2S)-2-(гидроксиметил)циклопропан-1-карбоксилата (640 мг, 4,44 ммоль) суспендировали в ТГФ (44 мл), охлаждали до 0°C и обрабатывали NaH (213 мг, 8,88 ммоль). Через 15 мин добавляли метилйодид (1,38 мл, 22,2 ммоль) и нагревали реакционную смесь до комнатной температуры. После перемешивания в течение 1 ч осторожно добавляли EtOH (22 мл), затем 2 M NaOH (22 мл, 44 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали до 65°C и перемешивали при указанной температуре в течение 18 ч. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в делительную воронку, содержащую 10% HCl. Водный слой 3 раза экстрагировали ДХМ.

Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,2S)-2-(метоксиметил)циклопропан-1-карбоновой кислоты (282 мг), которую использовали далее без дополнительной очистки. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 3,43 - 3,30 (м, 4H), 3,26 (дд, J=10,4, 6,7 Гц, 1H), 1,76 (дддд, J=12,8, 10,4, 7,8, 5,2 Гц, 1H), 1,56 (дт, J=8,6, 4,4 Гц, 1H), 1,32 - 1,21 (м, 1H), 0,93 (ддд, J=8,2, 6,3, 4,3 Гц, 1H).

Стадия 2. Получение примера 303. (1S,2S)-2-(метоксиметил)циклопропан-1-карбоновую кислоту (112 мг, 0,861 ммоль) суспендировали в PhMe (1 мл), затем обрабатывали дифенилфосфорилазидом (0,18 мл, 0,84 ммоль) и триметиламином (0,14 мл, 1,0 ммоль). Перемешанную реакционную смесь нагревали до 80°C, затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли пример 109 (50 мг, 0,084 ммоль) и нагревали перемешанную реакционную смесь до 50°C в течение 4 ч. После завершения реакции смесь разбавляли EtOAc. Органическую фазу промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$, 5% лимонной кислотой и насыщенным солевым раствором, затем сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (0% - 40% MeOH/EtOAc), затем повторно очищали ВЭЖХ с получением примера 303. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,80 - 7,34 (м, 1H), 7,23 - 6,57 (м, 5H), 6,00 (дт, J=14,0, 6,7 Гц, 1H), 5,63 (ддд, J=41,7, 15,4, 8,5 Гц, 1H), 4,40 - 3,88 (м, 3H), 3,88 - 3,49 (м, 5H), 3,42 (с, 3H), 3,38 - 3,18 (м, 5H), 3,18 - 2,89 (м, 1H), 2,89 - 2,52 (м, 3H), 2,52 - 2,08 (м, 5H), 2,08 - 1,49 (м, 7H), 1,48 - 1,19 (м, 3H), 1,13 (д, J=6,3 Гц, 3H), 0,98 (дт, J=10,6, 5,4 Гц, 1H), 0,92 -0,80 (м, 1H), 0,75 (к, J=6,6 Гц, 1H). ЖХМС-ИЭР+: рассчитано для $C_{38}H_{49}ClN_4O_6S$: 725,3 (M+H); найдено: 725,8 (M+H).

Пример 304.

Стадия 1. Боргидрид натрия (494 мг, 13,1 ммоль) добавляли к раствору 5-формил-1-метилпиррол-3-карбоновой кислоты (500 мг, 3,27 ммоль) в метаноле (10 мл). Через 2 ч добавляли дополнительное количество боргидрида натрия (494 мг, 13,1 ммоль). Через 5 ч реакцию гасили водой (5 мл). Метанол удаляли при пониженном давлении. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×5 мл). Водные фазы разбавляли ACN и лиофилизировали с получением натриевой соли 5-(гидроксиметил)-1-метил-1H-пиррол-3-карбоновой кислоты.

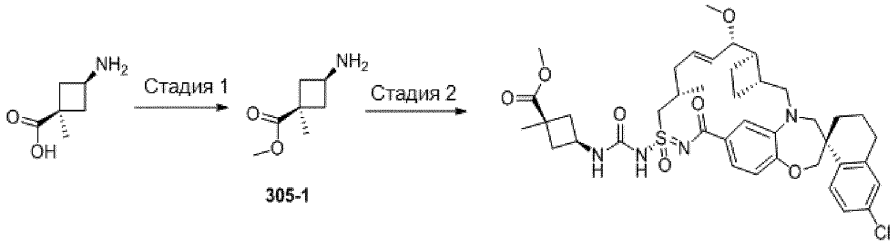



Стадия 2. Натриевую соль 5-(гидроксиметил)-1-метил-1H-пиррол-3-карбоновой кислоты, полученную выше (507 мг, 3,27 ммоль), суспендировали в тетрагидрофуране (25 мл) и N-метил-2-пирролидоне (10 мл). Добавляли 60% суспензию гидрида натрия в минеральном масле (250 мг, 6,54 ммоль). Через 5 мин добавляли йодметан (0,61 мл, 9,8 ммоль). Через 16 ч добавляли 60% суспензию гидрида натрия в минеральном масле (250 мг, 6,54 ммоль). Через 5 мин добавляли йодметан (0,61 мл, 9,8 ммоль). Через 4 дня реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали водой (50 мл), 5% раствором хлорида лития (2x) и насыщенным солевым раствором (50 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток подвергали флэш-хроматографии (0-100 % этилацетат/гексаны). Фракции, содержащие продукт, объединяли и удаляли растворитель при пониженном давлении с получением метил-5-(метоксиметил)-1-метил-1H-пиррол-3-карбоксилата. $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,47 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,43 (д, J=1,8 Гц, 1H), 4,33 (с, 2H), 3,68 (с, 3H), 3,61 (с, 3H), 3,20 (с, 3H).

Стадия 3. 1н. раствор гидроксида лития (2,0 мл, 2,0 ммоль) добавляли к раствору метил-5-(метоксиметил)-1-метил-1H-пиррол-3-карбоксилата (138 мг, 0,75 ммоль) в метаноле (10 мл). Раствор перемешивали при 40°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали и доводили pH до 2 с помощью 1н. хлористоводородной кислоты. Смесь экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Органические фазы объединяли и промывали насыщенным солевым раствором, и сушили над сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 5-(гидроксиметил)-1-метил-1H-пиррол-3-карбоновой кислоты. $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,68 (с, 1H), 7,38 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,38 (д, J=1,9 Гц, 1H), 4,32 (с, 2H), 3,60 (с, 3H), 3,20 (с, 3H).

Пример 304 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 5-(метоксиметил)-1-метил-1H-пиррол-3-карбоновую кислоту и пример 109. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,77 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,29 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,17 (дд, J=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,11 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,86 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,66 - 6,59 (м, 1H), 6,22 - 6,08 (м, 1H), 5,60 - 5,46 (м, 2H), 4,47 - 4,33 (м, 3H), 4,12 - 4,00 (м, 2H), 3,96 (д, J=11,9 Гц, 0H), 3,88 (д, J=15,1 Гц, 1H), 3,81 (дд, J=9,1, 3,2 Гц, 1H), 3,73 - 3,62 (м, 4H), 3,27 (м, 4H), 3,04 (дд, J=15,2, 9,6 Гц, 1H), 2,88 - 2,70 (м, 2H), 2,57 (м, 1H), 2,42 (м, 3H), 2,12 (м, 4H), 1,94 (м, 3H), 1,77 (м, 3H), 1,49 - 1,28 (м, 1H), 1,08 (д, J=5,9 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+: рассч. для $C_{40}H_{49}ClN_4O_6S$: 749,31 (M+H); найдено: 749,85 (M+H).

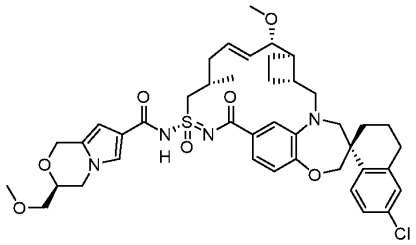
Пример 305




Стадия 1. Синтез соединения 305-1. К смеси 3-амино-1-метилциклобутанкарбоновой кислоты (250 мг, 1,94 ммоль) в MeOH (1,0 мл) при комнатной температуре добавляли 4н. раствор HCl в 1,4-диоксане (1,94 мл, 7,74 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Реакционную смесь концентрировали, выпаривали вместе с EtOAc (3x) и затем сушили над сушили над вакуумной линией с получением соединения 305-1. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 3,95 - 3,80 (м, 1H), 3,74 (с, 3H), 2,65 - 2,52 (м, 2H), 2,40 - 2,25 (м, 2H), 1,46 (с, 3H).

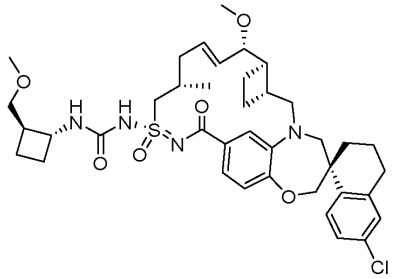
Стадия 2. Пример 305 синтезировали таким же образом, как пример 75, используя пример 109 и соединение 305-1, и DIEA. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,74 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,23 - 7,09 (м, 3H), 6,99 (с, 1H), 6,91 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,10 - 5,98 (м, 1H), 5,65 - 5,54 (м, 1H), 4,37 - 4,22 (м, 2H), 4,11 - 4,01 (м, 2H), 3,89 - 3,74 (м, 3H), 3,73 -3,65 (м, 4H), 3,27 (с, 3H), 3,12 - 3,02 (м, 1H), 2,89 - 2,71 (м, 2H), 2,53 - 2,35 (м, 5H), 2,32 -2,23 (м, 2H), 2,23 - 2,16 (м, 1H), 2,16 - 2,08 (м, 2H), 2,00 - 1,71 (м, 7H), 1,48 - 1,40 (м, 4H), 1,13 (д, J=6,7 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): рассч. H+ для $C_{40}H_{51}ClN_4O_7S$: 767,32; найдено: 766,77.

Пример 306



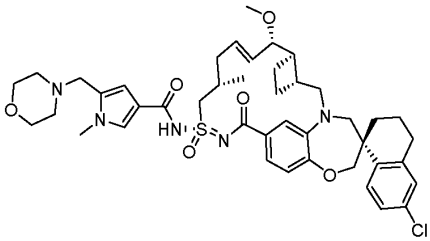
Пример 306 синтезировали таким же образом, как пример 214, используя (S)-2-(метоксиметил)оксиран вместо (R)-2-(метоксиметил)оксирана. $^1$H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6) δ 7,78 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,50 - 7,38 (м, 1H), 7,34 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,27 - 7,21 (м, 2H), 7,14 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,91 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,31 (с, 1H), 6,23 - 6,10 (м, 1H), 5,62 (дд, J=15,5, 8,0 Гц, 1H), 4,93 (д, J=14,4 Гц, 1H), 4,74 (д, J=14,5 Гц, 1H), 4,26 - 3,94 (м, 5H), 3,94 - 3,81 (м, 2H), 3,81 - 3,71 (м, 2H), 3,64 (дд, J=10,4, 5,4 Гц, 1H), 3,55 (дд, J=10,4, 4,8 Гц, 1H), 3,43 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,39 (с, 3H), 3,24 (с, 3H), 3,14 (дд, J=15,1, 10,4 Гц, 1H), 2,96 - 1,39 (м, 16H), 1,13 (д, J=6,6 Гц, 3H). ЖХМС: 791,0.

Пример 307



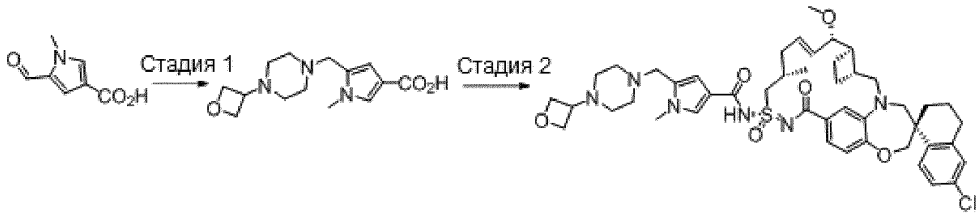
Пример 307 синтезировали таким же образом, как пример 75, используя (1R,2R)-2-(метоксиметил)циклобутан-1-амин и пример 109. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,76 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,20 (дд, J=20,9, 8,3 Гц, 2H), 7,13 (с, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,90 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,08 (д, J=15,2 Гц, 1H), 5,59 (дд, J=15,4, 9,0 Гц, 1H), 4,25 (с, 1H), 4,04 (дд, J=19,9, 7,0 Гц, 3H), 3,91 - 3,63 (м, 4H), 3,46 (дд, J=11,2, 5,8 Гц, 2H), 3,36 (с, 3H), 3,27 (с, 3H), 3,09 (дд, J=15,1, 10,2 Гц, 1H), 2,89 - 2,73 (м, 2H), 2,44 (д, J=35,2 Гц, 4H), 2,20 (дд, J=23,2, 5,7 Гц, 2H), 1,96 (с, 3H), 1,89 - 1,70 (м, 4H), 1,56 - 1,40 (м, 3H), 1,13 (д, J=6,7 Гц, 3H), 0,91 (д, J=7,1 Гц, 1H), 0,61 (с, 1H), 0,12 (д, J=12,1 Гц, 1H). ЖХМС-ИЭР+ $[M+H]^{+\ рассч.}$ для $C_{39}H_{51}ClN_4O_6S$: 739,32; найдено:738,84.

Пример 308



Пример 308 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя пример 109 и 1-метил-5-(морфолинометил)-1H-пиррол-3-карбоновую кислоту (полученную из 5-формил-1-метилпиррол-3-карбоновой кислоты и морфолина таким же способом, как пример 309, стадия 1). $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,71 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,51 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,37 (дд, J=8,2 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,01 (дд, j=12,9, 2,1 Гц, 2H), 6,77 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,70 (с, 1H), 6,20 (дд, J=15,1, 7,7 Гц, 1H), 5,73 (дд, J=15,4, 8,2 Гц, 1H), 4,44 (с, 2H), 4,15 (дд, J=14,7, 7,1 Гц, 1H), 4,02-3,85 (м, 3H), 3,80 (с, 4H), 3,78-3,71 (м, 1H), 3,61 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,50 (д, J=14,5 Гц, 1H), 3,14 (дд, J=15,2, 10,7 Гц, 1H), 3,02-2,82 (м, 2H), 2,82-2,65 (м, 1H), 2,65-2,44 (м, 1H), 2,34 (д, J=15,2 Гц, 3H), 2,12-1,96 (м, 1H), 1,96-1,79 (м, 3H), 1,32 (д, J=10,5 Гц, 2H), 1,19 (д, J=6,2 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+: рассч. для $C_{43}H_{54}ClN_5O_6S$: 804,35 (M+H); найдено: 804,56 (M+H).

Пример 309

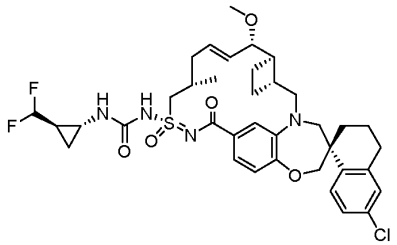



Стадия 1. 1-(Оксетан-3-ил)пиперазин добавляли к раствору 5-формил-1-метилпиррол-3-карбоновой кислоты (50 мг, 0,327 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли боргидрид натрия (346 мг, 9 ммоль) и метанол (0,5 мл). Через 2 ч реакцию

гасили водой (2 мл) и трифторуксусной кислотой (0,3 мл). Раствор подвергали препаративной ВЭЖХ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением 1-метил-5-((4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты. $^1$Н ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,49 (д, J=1,8 Гц, 1Н), 6,75 (д, J=1,8 Гц, 1Н), 4,76 (т, J=6,9 Гц, 2Н), 4,64 (дд, J=7,0, 5,6 Гц, 2Н), 4,23 (с, 2Н), 3,83 (т, J=6,1 Гц, 1Н), 3,77 (с, 3Н), 3,29 - 3,10 (м, 4Н), 2,81 (с, 5Н).

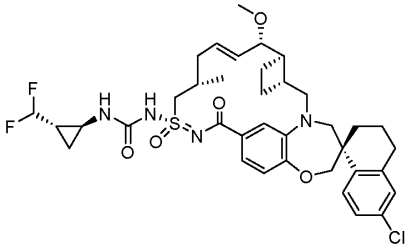
Стадия 2. Пример 308 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя пример 109 и 1-метил-5-((4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1Н-пиррол-3-карбоновую кислоту. $^1$Н ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,68 (д, J=1,8 Гц, 1Н), 7,63 (д, J=8,6 Гц, 1Н), 7,32 (д, J=8,3 Гц, 1Н), 7,05 (дд, J=14,4, 2,1 Гц, 2Н), 6,98 (с, 3Н), 6,93 (с, 2Н), 6,84 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 6,14 (дд, J=15,0, 7,6 Гц, 1Н), 5,68 (дд, J=15,4, 8,3 Гц, 1Н), 4,78 (т, J=6,9 Гц, 2Н), 4,66 (т, J=6,3 Гц, 2Н), 4,20 (д, J=14,2 Гц, 3Н), 4,01 (с, 2Н), 4,00 -3,90 (м, 0Н), 3,65 (д, J=14,5 Гц, 1Н), 3,43 (д, J=14,4 Гц, 1Н), 3,20 - 3,02 (м, 1Н), 2,86 (д, J=16,7 Гц, 1Н), 2,76 (дк, J=16,7, 8,7, 7,4 Гц, 2Н), 2,49 (с, 2Н), 2,30 (д, J=15,5 Гц, 2Н), 2,22 - 2,05 (м, 1Н), 1,97 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 1,84 (с, 0Н), 1,40 (т, J=12,3 Гц, 1Н), 1,17 (д, J=6,1 Гц, 3Н). ЖХМС-ИЭР+: рассч. для $C_{49}H_{59}ClN_6O_6S$: 859,39 (M+H); найдено: 859,46 (M+H).

Пример 310



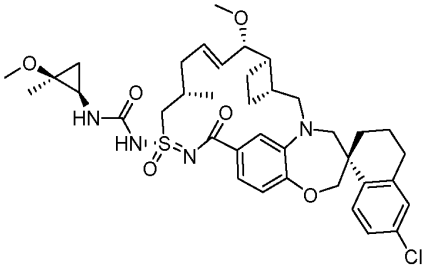
Пример 310 получали таким же образом, как пример 75, используя (1R,2R)-2-(дифторметил)циклопропан-1-амин, триэтиламин и пример 109. $^1$Н ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,72 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,18 (д, J=8,3 Гц, 1Н), 7,15 - 7,05 (м, 2Н), 6,96 (с, 1Н), 6,91 (д, J=8,1 Гц, 1Н), 6,10 - 6,00 (м, 1Н), 5,83 (тд, J=57,3, 4,2 Гц, 1Н), 5,61 (дд, J=15,3, 9,0 Гц, 1Н), 4,27 (д, J=14,4 Гц, 1Н), 4,06 (д, J=1,8 Гц, 2Н), 3,84 (д, J=15,1 Гц, 1Н), 3,77 (дд, J=9,0, 3,6 Гц, 1Н), 3,67 (д, J=14,2 Гц, 1Н), 3,30 - 3,23 (м, 4Н), 3,08 (дд, J=15,2, 10,2 Гц, 1Н), 2,78 (ддд, J=22,7, 18,6, 10,0 Гц, 3Н), 2,45 (дт, J=34,4, 13,8 Гц, 3Н), 2,21 (дд, J=14,9, 6,4 Гц, 1Н), 2,15 - 2,04 (м, 1Н), 2,04 - 1,87 (м, 2Н), 1,82 (дт, J=21,0, 8,2 Гц, 2Н), 1,59 - 1,48 (м, 1Н), 1,43 (т, J=11,9 Гц, 1Н), 1,31 (с, 2Н), 1,14 (д, J=6,5 Гц, 3Н), 1,09 (к, J=6,3 Гц, 1Н), 1,04 - 0,85 (м, 1Н). ЖХМС-ИЭР+: рассч. для ЖХМС-ИЭР+: рассч. для $C_{37}H_{45}ClF_2N_4O_5S$: 731,28 (M+H); найдено: 731,13 (M+H).

Пример 311



Пример 311 получали таким же образом, как пример 75, используя (1S,2S)-2-(дифторметил)циклопропан-1-амин, триэтиламин и пример 109. $^1$Н ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,78 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 7,18 (дт, J=9,2, 3,1 Гц, 2Н), 7,10 (д, J=2,3 Гц, 1Н), 6,93 (д, J=1,9 Гц, 1Н), 6,82 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 6,17 (дд, J=14,9, 7,4 Гц, 1Н), 5,84 (тд, J=57,6, 4,0 Гц, 1Н), 5,48 (дд, J=15,2, 9,3 Гц, 1Н), 4,38 (дд, J=14,1, 6,9 Гц, 1Н), 4,08 - 3,97 (м, 2Н), 3,88 (д, J=15,0 Гц, 1Н), 3,85 - 3,74 (м, 2Н), 3,65 (д, J=14,1 Гц, 1Н), 3,26 (м, 4Н), 3,01 (дд, J=15,2, 10,0 Гц, 1Н), 2,91 - 2,69 (м, 3Н), 2,58 (дд, J=12,3, 6,2 Гц, 1Н), 2,41 (дк, J=27,3, 9,2, 8,2 Гц, 2Н), 2,18 - 2,01 (м, 3Н), 1,99 - 1,85 (м, 2Н), 1,76 (ддт, J=28,8, 18,5, 9,4 Гц, 2Н), 1,55 - 1,30 (м, 3Н), 1,06 (м, 4Н), 0,92 - 0,79 (м, 1Н). ЖХМС-ИЭР+: рассч. для $C_{37}H_{45}ClF_2N_4O_5S$: 731,28 (M+H); найдено: 731,02 (M+H).

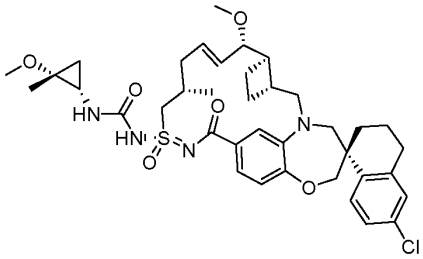
Пример 312



Пример 312 получали таким же образом, как пример 75, используя (1R,2S)-2-метокси-2-метилциклопропан-1-амин, триэтиламин и пример 109. Стереохимия присвоена произвольно, и не является абсо-

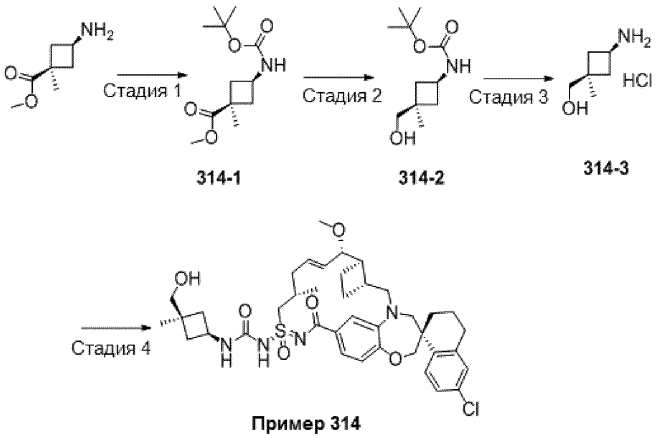
лютной. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,76 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,23 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,18 (дд, J=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,12 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,90 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,06 (дт, J=14,3, 6,8 Гц, 1H), 5,58 (дд, J=15,3, 8,9 Гц, 1H), 4,28 (дд, J=14,9, 6,5 Гц, 1H), 4,13 - 4,00 (м, 2H), 3,86 (д, J=14,9 Гц, 1H), 3,78 (дд, J=8,9, 3,7 Гц, 1H), 3,68 (д, J=14,2 Гц, 1H), 3,38 (с, 3H), 3,30 - 3,25 (м, 4H), 3,07 (дд, J=15,2, 10,2 Гц, 1H), 2,90 - 2,74 (м, 2H), 2,70 (дд, J=8,0, 4,8 Гц, 1H), 2,54 - 2,43 (м, 1H), 2,38 (т, J=9,1 Гц, 1H), 2,20 (дт, J=14,6, 7,3 Гц, 1H), 2,12 (д, J=13,4 Гц, 2H), 2,01 - 1,87 (м, 2H), 1,87 - 1,69 (м, 3H), 1,45 (д, J=12,1 Гц, 1H), 1,39 (с, 3H), 1,31 (с, 1H), 1,13 (д, J=6,7 Гц, 3H), 0,93 - 0,84 (м, 1H), 0,72 (т, J=5,7 Гц, 1H). ЖХМС-ИЭР+: рассч. для $C_{38}H_{49}ClN_4O_6S$: 725,31 (M+H); найдено: 726,03 (M+H).

Пример 313



Пример 313 получали таким же образом, как пример 312, используя (1S,2R)-2-метокси-2-метилциклопропан-1-амин, триэтиламин и пример 109. Стереохимия присвоена произвольно, и не является абсолютной. ЖХМС-ИЭР+: рассч. для $C_{38}H_{49}ClN_4O_6S$: 725,31 (M+H); найдено: 726,20 (M+H).

Пример 314




Пример 314

Стадия 1. Синтез соединения 314-1. К смеси метил-3-амино-1-метилциклобутанкарбоксилата, HCl соли (248 мг, 1,38 ммоль) в ДХМ (6,0 мл) при комнатной температуре добавляли DIEA (537 мг, 4,15 ммоль), затем ди-трет-бутилдикарбонат (362 мг, 1,66 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, снова растворяли в EtOAc, промывали 1н. HCl, насыщенным раствором $NaHCO_3$, насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, дополнительно сушили над вакуумной линией с получением соединения 314-1. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4,88 - 4,68 (м, 1H), 4,38 - 4,20 (м, 1H), 3,71 (с, 3H), 2,36 - 2,24 (м, 4H), 1,45 (с, 9H), 1,42 (с, 3H).

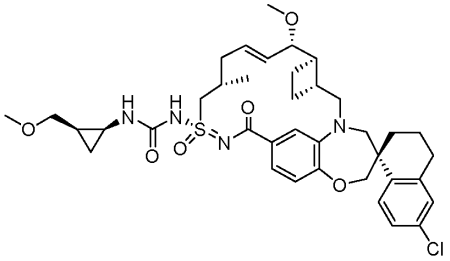
Стадия 2. Синтез соединения 314-2: Соединение 314-1 (337 мг, 1,39 ммоль) растворяли в ТГФ (7,0 мл), охлаждали до 0°C, добавляли 1,0н. Superhydride в ТГФ (2,77 мл, 2,77 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры по мере плавления льда в течение ночи. Реакцию медленно гасили насыщенным раствором $NH_4Cl$ и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на системе Combiflash (12 г силикагель, 0-100% EtOAc/гексаны) с обнаружением по ELS детектору. Требуемые фракции объединяли и концентрировали с получением соединения 314-2 (110,0 мг). $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4,18 - 4,08 (м, 1H), 3,54 (д, 1H), 3,36 (д, J=2,0 Гц, 1H), 2,09 - 1,99 (м, 2H), 1,92 - 1,78 (м, 2H), 1,43 (с, 9H), 1,15 - 1,09 (м, 3H).

Стадия 3. Синтез соединения 314-3: Соединение 314-2 (110 мг, 0,51 ммоль) обрабатывали ДХМ (2,0 мл) и 4н. HCl в 1,4-диоксане (0,5 мл) при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, выпаривали вместе с EtOAc (3×3,0 мл) и затем сушили над вакуумной линией с получением соединения 314-3.

Стадия 4. Пример 314 синтезировали таким же образом, как пример 75, используя пример 109 и 314-3, и DIEA. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,70 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,26 - 7,18 (м, 1H), 7,12 - 7,03 (м, 2H), 7,00 (с, 1H), 6,88 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,12 -6,00 (м, 1H), 5,68 - 5,56 (м, 1H), 4,32 - 4,18 (м, 2H), 4,08 - 3,98 (м, 2H), 3,87 - 3,74 (м, 3H), 3,66 (д, J=14,2 Гц, 1H), 3,35 (с, 2H), 3,29 (с, 3H), 3,08 (дд, J=15,2, 9,9 Гц, 1H),

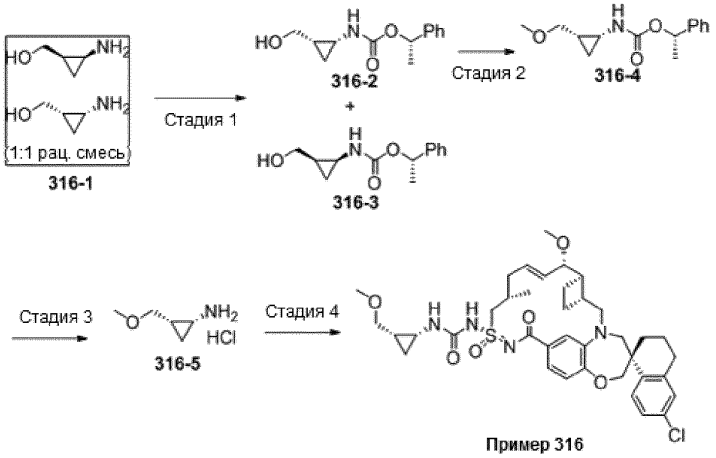
2,89 - 2,70 (м, 2H), 2,59 - 2,39 (м, 3H), 2,25 - 2,01 (м, 6H), 1,98 - 1,74 (м, 8H), 1,46 - 1,35 (м, 1H), 1,18 (с, 3H), 1,14 (д, J=6,6 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): рассч. H+ для $C_{39}H_{51}ClN_4O_6S$: 739,32; найдено: 738,88.

Пример 315



Пример 315 синтезировали таким же образом, как пример 316, используя промежуточное соединение 316-3 и пример 109. Абсолютную конфигурацию цис-циклопропановых стереоцентров не определяли и обозначали произвольно. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): $[M+H]^+$ рассч. для $C_{38}H_{49}ClN_4O_6S$: 725,3134; найдено: 724,89. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-$d_4$) δ 7,73 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,20 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,15 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,09 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,88 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,03 (дд, J=14,9, 7,5 Гц, 1H), 5,57 (дд, J=15,2, 8,9 Гц, 1H), 4,26 (дд, J=14,8, 6,6 Гц, 1H), 4,10 - 3,98 (м, 2H), 3,83 (д, J=15,0 Гц, 2H), 3,76 (дд, J=8,9, 3,7 Гц, 1H), 3,66 (д, J=14,2 Гц, 1H), 3,54 - 3,36 (м, 2H), 3,34 (с, 3H), 3,33 - 3,25 (м, 1H), 3,26 (с, 3H), 3,05 (дд, J=15,2, 10,2 Гц, 1H), 2,87 - 2,68 (м, 3H), 2,54 - 2,29 (м, 3H), 2,25 - 2,04 (м, 3H), 2,02 - 1,67 (м, 6H), 1,42 (т, J=12,6 Гц, 1H), 1,35 -1,22 (м, 1H), 1,12 (д, J=6,4 Гц, 3H), 1,02 (ддд, J=9,0, 7,4, 5,7 Гц, 1H), 0,53 (тд, J=6,0, 4,4 Гц, 1H).

Пример 316




Стадия 1. Раствор рац-[(1R*,2R*)-2-аминоциклопропил]метанола (1 экв., 3,44 ммоль, 300 мг) в триэтиламине (4 экв., 13,8 ммоль, 1,92 мл) и ТГФ (15 мл) обрабатывали (4-нитрофенил)-[(1S)-1-фенилэтил]карбонатом (1 экв., 3,44 ммоль, 989 мг). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны) с получением требуемого продукта в виде смеси диастереомеров 316-2/316-3 (375 мг). Диастереомерную смесь очищали хиральной СЖХ (колонка IC, 15% EtOH) с получением соединения 316-2 ($R_T$=1,52 мин; 186 мг) и соединения 316-3 ($R_T$=1,14 мин; 191 мг). Абсолютную стереохимию соединений 316-2 и 316-3 не определяли и обозначали произвольно.

Промежуточное соединение 316-2. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,41 -7,27 (м, 5H), 5,81 (к, J=6,6 Гц, 1H), 5,03 (с, 1H), 3,96 (д, J=11,8 Гц, 1H), 3,32 (с, 1H), 3,18 (т, J=11,2 Гц, 1H), 2,62 (к, J=6,9, 6,5 Гц, 1H), 1,53 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,39 (к, J=7,6 Гц, 1H), 0,93 (ддд, J=9,3, 7,2, 5,7 Гц, 1H), 0,28 (тд, J=6,3, 4,2 Гц, 1H).

Промежуточное соединение 316-3. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,43 -7,29 (м, 5H), 5,82 (к, J=6,6 Гц, 1H), 5,02 (с, 1H), 3,87 (д, J=12,2 Гц, 1H), 3,20 - 2,94 (шс, 1H), 3,03 (т, J=11,2 Гц, 1H), 2,67 (д, J=5,4 Гц, 1H), 1,56 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,37 (ддп, J=13,6, 6,7, 4,0, 3,4 Гц, 1H), 0,93 (дт, J=9,4, 6,7 Гц, 1H), 0,25 (д, J=5,5 Гц, 1H).

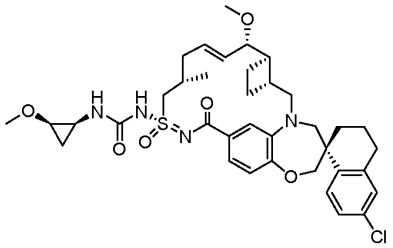
Стадия 2. К раствору промежуточного соединения 316-2 (1 экв., 0,149 ммоль, 35 мг) в $CH_2Cl_2$ (0,75 мл) последовательно добавляли порошкообразные молекулярные сита 4 Å (1 мас. экв., 35 мг), 1,8-бис(диметиламино)нафталин (2,5 экв., 0,372 ммоль, 79,7 мг) и 1,8-бис(диметиламино)нафталин (2 экв., 0,298 ммоль, 44,0 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов, фильтровали через целит и элюировали EtOAc. Фильтрат промывали 1н. HCl, водой и насыщенным солевым раствором, затем сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенную реакционную смесь очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны) с получением требуемого промежуточного соединения 316-4. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.42 - 7,26 (м, 5H), 5,82 (к, J=6,7

Гц, 1H), 5,26 - 4,88 (м, 1H), 3,60 (дд, J=10,4, 6,1 Гц, 1H), 3,38 - 3,22 (м, 1H), 3,35 (с, 3H), 2,72 (тдд, J=6,9, 4,1, 2,0 Гц, 1H), 1,54 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,28 (ддт, J=15,1, 8,6, 6,3 Гц, 1H), 1,00 (к, J=7,2 Гц, 1H), 0,50 (к, J=5,4 Гц, 1H).

Стадия 3. Промежуточное соединение 316-4 обрабатывали 4н. HCl в диоксане (1,5 мл), закрывали и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали под потоком аргона, затем дополнлительно сушили под высоким вакуумом в течение 30 мин с получением неочищенного промежуточного соединения 316-5, которое напрямую использовали на 4 стадии.

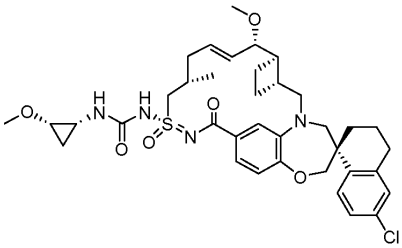
Стадия 4. В 4-драхмовую колбу загружали пример 109 (1 экв., 0,017 ммоль, 10 мг), дифенилкарбонат (6 экв., 0,10 ммоль, 21,5 мг), N,N-диметиламинопиридин (4 экв., 0,067 ммоль, 8,2 мг) и MeCN (0,75 мл). Реакционную колбу закрывали и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь обрабатывали триэтиламином (25 экв., 0,42 ммоль, 0,06 мл), объединяли с неочищенным промежуточным соединением 316-5 со стадии 3 и нагревали до 50°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (60-100% MeCN в воде, 0,1% ТФК) с получением примера 316. Абсолютную конфигурацию цис-циклопропановых стереоцентров не определяли и обозначали произвольно. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): $[M+H]^+$ рассч. для $C_{38}H_{49}ClN_4O_6S$: 725,3134; найдено: 724,74. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-$d_4$) δ 7,73 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,25 - 7,12 (м, 2H), 7,10 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,89 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,09 - 5,96 (м, 1H), 5,57 (дд, J=15,3, 8,9 Гц, 1H), 4,26 (дд, J=14,8, 6,4 Гц, 1H), 4,11 - 3,99 (м, 2H), 3,89 - 3,78 (м, 2H), 3,76 (дд, J=8,9, 3,6 Гц, 1H), 3,66 (д, J=14,2 Гц, 1H), 3,60 - 3,45 (м, 1H), 3,46 - 3,37 (м, 1H), 3,35 (с, 3H), 3,30 - 3,25 (м, 1H), 3,25 (с, 3H), 3,05 (дд, J=15,2, 10,2 Гц, 1H), 2,88 -2,67 (м, 3H), 2,54 - 2,29 (м, 3H), 2,26 - 2,04 (м, 3H), 2,01 - 1,66 (м, 6H), 1,42 (т, J=12,3 Гц, 1H), 1,29 (п, J=7,5 Гц, 1H), 1,12 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,02 (ддд, J=9,1, 7,5, 5,7 Гц, 1H), 0,50 (к, J=5,6 Гц, 1H).

Пример 317



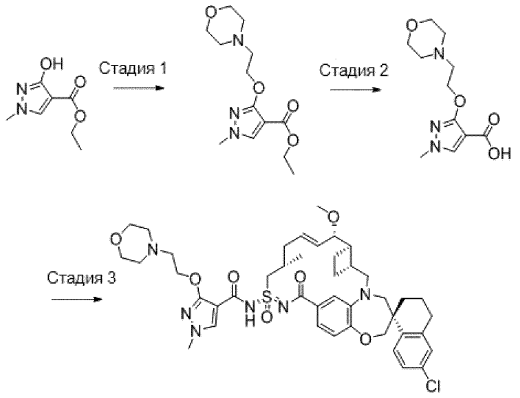
Пример 317 синтезировали таким же образом, как пример 75, используя пример 109 и (1S,2R)-2-метоксициклопропанамина гидрохлорид. В реакционную смесь (на стадии 2) добавляли также триэтиламин (40 экв.). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): $[M+H]^+$ рассч. для $C_{37}H_{47}ClN_4O_6S$: 711,2978; найдено: 710,98. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,74 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,20 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,16 (дд, J=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,10 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,88 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,03 (дд, J=14,9, 7,4 Гц, 1H), 5,57 (дд, J=15,3, 8,9 Гц, 1H), 4,26 (дд, J=14,8, 6,5 Гц, 1H), 4,12 - 3,97 (м, 2H), 3,84 (д, J=14,9 Гц, 2H), 3,76 (дд, J=8,9, 3,7 Гц, 1H), 3,66 (д, J=14,2 Гц, 1H), 3,42 (с, 3H), 3,30 - 3,26 (м, 2H), 3,25 (с, 3H), 3,05 (дд, J=15,2, 10,2 Гц, 1H), 2,87 - 2,69 (м, 3H), 2,55 - 2,29 (м, 3H), 2,25 - 2,04 (м, 3H), 2,02 -1,64 (м, 6H), 1,42 (т, J=12,2 Гц, 1H), 1,12 (д, J=6,6 Гц, 3H), 0,96 (дт, J=8,2, 6,8 Гц, 1H), 0,55 (к, J=4,6 Гц, 1H).

Пример 318



Пример 318 синтезировали таким же образом, как пример 75, используя пример 109 и (1R,2S)-2-метоксициклопропанамина гидрохлорид. В реакционную смесь (на стадии 2) добавляли также триэтиламин (40 экв.). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): $[M+H]^+$ рассч. для $C_{37}H_{47}ClN_4O_6S$: 711,2978; найдено: 710,64. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-$d_4$) δ 7,73 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,20 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,15 (дд, J=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,09 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,88 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,03 (дд, J=14,9, 7,6 Гц, 1H), 5,57 (дд, J=15,3, 8,9 Гц, 1H), 4,26 (дд, J=14,8, 6,5 Гц, 1H), 4,11 - 3,97 (м, 2H), 3,83 (д, J=14,9 Гц, 2H), 3,76 (дд, J=8,9, 3,7 Гц, 1H), 3,66 (д, J=14,2 Гц, 1H), 3,41 (с, 3H), 3,29 - 3,26 (м, 2H), 3,25 (с, 3H), 3,05 (дд, J=15,2, 10,2 Гц, 1H), 2,87 - 2,66 (м, 3H), 2,56 - 2,29 (м, 3H), 2,25 - 2,04 (м, 3H), 2,01 -1,66 (м, 6H), 1,41 (т, J=12,4 Гц, 1H), 1,11 (д, J=6,4 Гц, 3H), 0,97 (к, J=7,0 Гц, 1H), 0,59 (дд, J=7,5, 4,0 Гц, 1H).

Пример 319

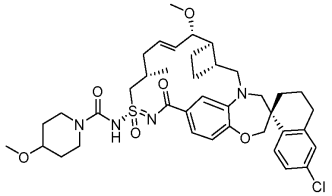



Стадия 1. В круглодонную колбу загружали исходный этил-3-гидрокси-1-метил-4-пиразолкарбоксилат (100 мг, 0,588 ммоль). Колбу помещали под высокий вакуум на 5 мин, затем наполняли азотом. Добавляли ДМФА (3 мл), затем гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 27 мг, 1,2 экв.) при 20°C. Содержимое колбы перемешивали при 20°C в течение 60 мин, затем добавляли 4-(2-йодэтил)морфолин (184 мг, 1,3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь снимали с нагревателя и оставляли остывать до 20°C, затем гасили реакцию водой и пять раз экстрагировали в этилацетат. Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением 120 мг неочищенного продукта. ТСХ на силикагеле (95:5 дихлорметан:метанол) неочищенного продукта показала полное расходование исходного аминопиразола (Rf ~0,60) и один новый УФ-активный продукт (Rf 0,50). Полученный остаток растворяли в дихлорметане и очищали колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, 0 - 10% метанола в дихлорметане). Главный УФ-активный продукт элюировали при 5% дихлорметана. Фракции анализировали с помощью ТСХ на силикагеле. Фракции, содержащие главный УФ-активный продукт, собирали и концентрировали in vacuo с получением этил-1-метил-3-(2-морфолиноэтокси)-1H-пиразол-4-карбоксилата (120 мг). $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,63 (с, 1H), 4,37 (т, J=5,7 Гц, 2H), 4,21 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,71 (с, 3H), 3,72-3,69 (м, 4H), 2,82 (т, J=5,7 Гц, 2H), 2,61 (т, J=4,7 Гц, 4H), 1,28 (т, J=7,1 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{13}H_{21}N_3O_4$: 284,2; найдено: 284,1.

Стадия 2. В стеклянную колбу с винтовой крышкой загружали этил-1-метил-3-(2-морфолиноэтокси)-1H-пиразол-4-карбоксилат (120 мг, 0,424 ммоль), добавляли ТГФ (4,2 мл), затем гидроксид натрия (2 М в воде, 0,96 мл). Полученную смесь энергично перемешивали в металлическом нагревательном блоке, нагретом до 60°C, в течение 12 ч, после чего ТСХ на силикагеле (95:5 дихлорметан:метанол) показала почти полное расходование исходного этилового эфира. Реакцию гасили 1н. раствором HCl (примерно 2 мл), который добавляли по каплям до pH 4-5 по pH-индикаторной бумаге. Полученную смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Затем водную фазу концентрировали in vacuo с получением 1-метил-3-(2-морфолиноэтокси)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты с чистотой по меньшей мере 95%, по данным ЯМР, с примесью неустановленного количества хлорида натрия (60 мг). $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-$d_4$) δ 7,80 (с, 1H), 4,49 (т, J=4,9 Гц, 2H), 3,88 (т, J=4,6 Гц, 4H), 3,74 (с, 3H), 3,27 (т, J=5,0 Гц, 2H), 3,11 (т, J=4,5 Гц, 4H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{11}H_{17}N_3O_4$: 256,1; найдено: 256,1.

Стадия 3. Пример 319 получали таким же образом, как пример 18, используя 1-метил-3-(2-морфолиноэтокси)-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту и пример 109. $^1$H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-$d_3$) δ 7,98 (с, 1H), 7,71 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,30 (дд, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,22 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,13 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,90 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,04 (дт, J=14,5, 6,9 Гц, 1H), 5,58 (дд, J=15,6, 7,6 Гц, 1H), 4,66 (дтт, J=13,0, 9,4, 4,6 Гц, 2H), 4,06 (д, J=12,2 Гц, 1H), 4,04 - 3,97 (м, 2H), 3,88 (дд, J=14,8, 7,3 Гц, 1H), 3,83 - 3,77 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,71 (д, J=14,3 Гц, 5H), 3,60 (с, 2H), 3,38 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,21 (с, 3H), 3,07 (дд, J=15,2, 10,8 Гц, 3H), 2,86 - 2,63 (м, 3H), 2,52 (дт, J=18,7, 7,6 Гц, 2H), 2,41 (тд, J=9,0, 4,2 Гц, 1H), 2,34 - 2,21 (м, 1H), 2,16 (дт, J=15,0, 7,6 Гц, 1H), 2,09 - 2,00 (м, 1H), 1,90 (дд, J=9,1, 5,1 Гц, 3H), 1,84 - 1,60 (м, 5H), 1,41 (дт, J=14,8, 7,7 Гц, 1H), 1,06 (д, J=6,9 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{43}H_{55}ClN_6O_7S$: 835,4; найдено: 835,3.

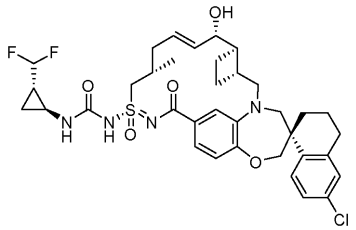
Пример 320



Пример 320 синтезировали таким же образом, как пример 75, используя пример 109 и 4-

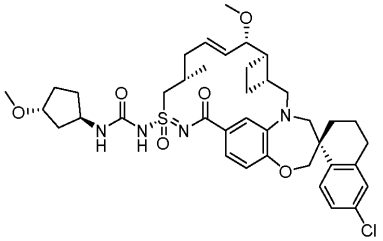
метоксипиперидин. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,75 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,14 - 7,07 (м, 2H), 6,94 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,88 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,96 (дт, J=14,2, 6,7 Гц, 1H), 5,58 (дд, J=15,2, 9,3 Гц, 1H), 4,38 (дд, J=14,9, 6,3 Гц, 1H), 4,13 - 4,04 (м, 2H), 4,04 - 3,89 (м, 2H), 3,85 (д, J=15,2 Гц, 1H), 3,76 (дд, J=9,3, 3,7 Гц, 1H), 3,67 (д, J=14,1 Гц, 1H), 3,63 - 3,54 (м, 1H), 3,52 - 3,43 (м, 1H), 3,39 (с, 3H), 3,31 - 3,30 (м, 1H), 3,28 - 3,24 (м, 4H), 3,08 (дд, J=15,3, 10,3 Гц, 1H), 2,87 - 2,71 (м, 2H), 2,54 - 2,42 (м, 2H), 2,38 - 2,27 (м, 1H), 2,22 - 2,06 (м, 3H), 1,99 - 1,69 (м, 9H), 1,58 - 1,39 (м, 3H), 1,14 (д, J=6,6 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): рассч. H+ для $C_{39}H_{51}ClN_4O_6S$: 739,32; найдено: 738,84.

Пример 321



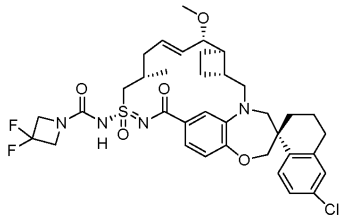
Пример 321 синтезировали таким же образом, как пример 75, используя транс-2-(дифторметил)циклопропан-1-амина гидрохлорид и промежуточное соединение 266-2. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,72 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,15 (т, J=9,9 Гц, 2H), 7,09 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,89 (д, J=8,2 Гц, 1H), 5,94 (д, J=13,4 Гц, 1H), 5,81 (д, J=4,2 Гц, 1H), 5,78 - 5,64 (м, 1H), 4,18 (т, J=10,8 Гц, 2H), 4,10 - 3,99 (м, 2H), 3,74 (дд, J=66,1, 14,7 Гц, 3H), 3,17 - 2,97 (м, 1H), 2,77 (д, J=22,1 Гц, 4H), 2,36 (с, 4H), 2,21 - 2,02 (м, 3H), 1,96 (д, J=21,9 Гц, 3H), 1,86 - 1,65 (м, 1H), 1,59 - 1,36 (м, 2H), 1,13 (д, J=6,3 Гц, 4H), 1,06 (к, J=6,5 Гц, 1H), 0,92 (с, 1H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{36}H_{43}ClF_2N_4O_5S$: 717,26; найдено: 716,77.

Пример 322



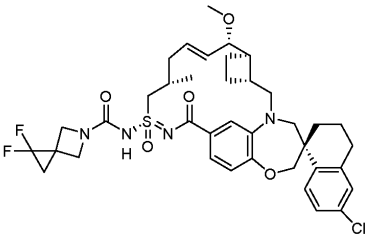
Пример 322 синтезировали таким же образом, как пример 75, используя (1R,3R)-3-метоксициклопентан-1-амина гидрохлорид и пример 109. $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,65 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,18 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,03 (дд, J=8,1, 1,8 Гц, 1H), 6,94 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,84 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,86 (дт, J=14,4, 6,8 Гц, 1H), 5,49 (дд, J=15,2, 8,9 Гц, 1H), 4,20 - 3,87 (м, 4H), 3,84 - 3,53 (м, 8H), 3,24 (с, 4H), 3,13 (с, 3H), 3,02 (дд, J=15,3, 10,4 Гц, 1H), 2,89 - 2,60 (м, 2H), 2,44 - 2,30 (м, 2H), 2,29 - 2,05 (м, 2H), 2,04 - 1,56 (м, 9H), 1,39 (тд, J=17,2, 14,6, 9,7 Гц, 1H), 1,02 (д, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{39}H_{51}ClN_4O_6S$: 739,32; найдено: 738,81.

Пример 323



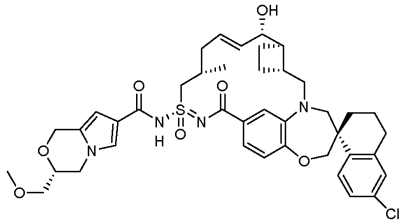
Пример 323 синтезировали таким же образом, как пример 244, используя соединение 106-4 вместо 240-1 и 3,3-дифторазетидина гидрохлорид вместо 3-метоксиазетидина гидрохлорида. $^1$H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6) δ 7,77 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,28 - 7,20 (м, 1H), 7,17 - 6,92 (м, 4H), 6,05 - 5,88 (м, 1H), 5,58 (дд, J=15,3, 9,0 Гц, 1H), 4,36 (т, J=12,5 Гц, 4H), 4,12 (д, J=12,1 Гц, 1H), 4,08 (д, J=12,0 Гц, 1H), 3,88 (д, J=15,1 Гц, 1H), 3,82 - 3,61 (м, 2H), 3,54 (д, J=13,5 Гц, 1H), 3,35 (д, J=14,2 Гц, 1H), 3,21 (с, 3H), 3,15 (дд, J=15,4, 10,3 Гц, 1H), 2,89 - 1,53 (м, 15H), 1,53 - 1,38 (м, 1H), 1,13 (д, J=6,6 Гц, 3H). ЖХМС: 717,5.

Пример 324



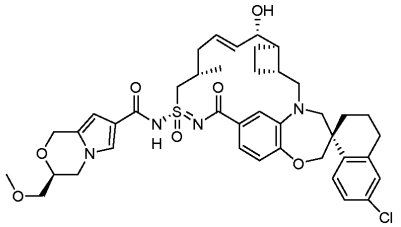
Пример 324 синтезировали таким же образом, как пример 244, используя соединение 106-4 вместо 240-1 и 1,1-дифтор-5-азаспиро[2,3]гексана гидрохлорид вместо 3-метоксиазетидина гидрохлорида. $^1$H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6) δ 7,77 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,14 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,10 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,01 (д, J=1,8 Гц, 1H), 6,97 (д, J=8,1 Гц, 1H), 5,98 (дт, J=14,1, 6,6 Гц, 1H), 5,58 (дд, J=15,3, 8,9 Гц, 1H), 4,45 - 3,94 (м, 6H), 3,89 (д, J=15,1 Гц, 1H), 3,80 - 3,67 (м, 2H), 3,58 - 3,40 (м, 1H), 3,35 (д, J=14,2 Гц, 1H), 3,21 (с, 3H), 3,15 (дд, J=15,4, 10,4 Гц, 1H), 2,96 - 0,77 (м, 18H), 1,14 (д, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС: 742,9.

Пример 325



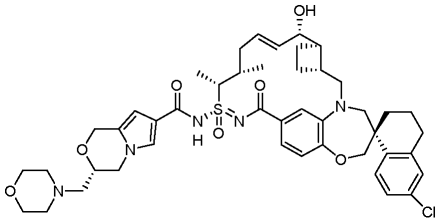
Пример 325 синтезировали таким же образом, как пример 214, используя промежуточное соединение 359-4 вместо 106-4. $^1$H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6) δ 7,79 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,41 - 7,32 (м, 2H), 7,25 (дд, J=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 6,94 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,35 (с, 1H), 6,09 - 5,97 (м, 1H), 5,87 (дд, J=15,8, 6,2 Гц, 1H), 4,96 (д, J=14,5 Гц, 1H), 4,75 (д, J=14,5 Гц, 1H), 4,32 - 3,42 (м, 12H), 3,39 (с, 3H), 3,15 (дд, J=15,2, 10,5 Гц, 1H), 2,88 - 1,39 (м, 16H), 1,15 (д, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС: 777,1.

Пример 326



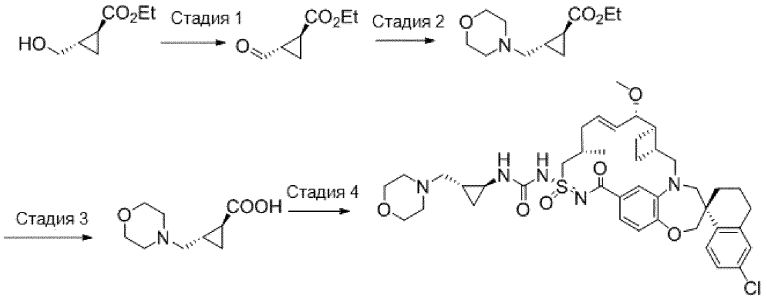
Пример 326 синтезировали таким же образом, как пример 214, используя промежуточное соединение 359-4 вместо 106-4 и (S)-2-(метоксиметил)оксиран вместо (R)-2-(метоксиметил)оксирана. $^1$H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6) δ 7,79 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,55 - 7,47 (м, 1H), 7,39 - 7,32 (м, 2H), 7,25 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,14 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,94 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,35 (с, 1H), 6,10 - 5,95 (м, 1H), 5,87 (дд, J=15,7, 6,3 Гц, 1H), 4,96 (д, J=14,5 Гц, 1H), 4,75 (д, J=14,6 Гц, 1H), 4,35 - 3,85 (м, 8H), 3,75 (д, J=14,5 Гц, 1H), 3,65 (дд, J=10,4, 5,3 Гц, 1H), 3,56 (дд, J=10,4, 4,8 Гц, 1H), 3,45 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,39 (с, 3H), 3,15 (дд, J=15,2, 10,5 Гц, 1H), 2,84 - 1,65 (м, 15H), 1,53 - 1,42 (м, 1H), 1,15 (д, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС: 777,1.

Пример 327



Пример 327 синтезировали таким же образом, как пример 229, используя морфолин вместо (R)-октагидропиразино[2,1-c][1,4]оксазина дигидрохлорида. $^1$H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6) δ 7,78 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,29 - 7,17 (м, 3H), 7,15 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,00 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,32 (с, 1H), 5,95 - 5,80 (м, 1H), 5,74 (дд, J=15,4, 7,3 Гц, 1H), 4,94 (д, J=14,5 Гц, 1H), 4,84 (д, J=14,5 Гц, 1H), 4,67 - 1,71 (м, 35H), 1,55 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,54 - 1,42 (м, 1H), 1,08 - 1,00 (м, 3H). ЖХМС: 846,1.

Пример 328




Стадия 1. Получение этил-(1S,2S)-2-формилциклопропан-1-карбоксилата.

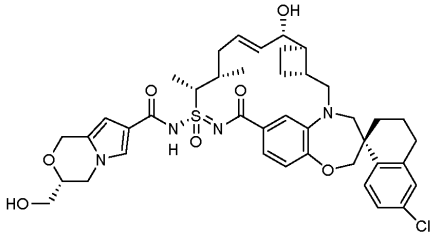
Реакционную смесь этил-рац-(1S,2S)-2-(гидроксиметил)циклопропанкарбоксилата (110 мг, 0,76 ммоль), периодинана Десс-Мартина (388,34 мг, 0,92 ммоль) в ДХМ (4,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь промывали 1% раствором $Na_2S_2O_4$, насыщенным раствором $NaHCO_3$, экстрагировали ДХМ, сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и очищали остаток на силикагелевой колонке (0-50% EtOAc/гексан) с получением продукта.

Стадия 2. Получение этил-(1S,2S)-2-(морфолинометил)циклопропан-1-карбоксилата. К раствору этил-(1S,2S)-2-формилциклопропан-1-карбоксилата (100 мг, 0,7 ммоль) в ДХМ (3,0 мл) добавляли морфолин (0,08 мл, 0,93 ммоль) при 0°C. Затем к смеси добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,22 г, 1,06 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/гексан, затем 0-15% ДХМ/MeOH) с получением продукта.

Стадия 3. Получение (1S,2S)-2-(морфолинометил)циклопропан-1-карбоновой кислоты. Реакционную смесь этил-(1S,2S)-2-(морфолинометил)циклопропанкарбоксилата (80 мг, 0,375 моль), 2 M NaOH (0,38 мл) в MeOH (2 мл) и $H_2O$ (0,5 мл) нагревали при 45°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, перегоняли азеотропной перегонкой с толуолом (x3) для удаления влаги и использовали на следующей стадии без очистки.

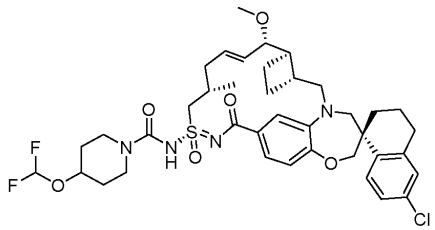
Стадия 4. Получение примера 328. Реакционную смесь (1S,2S)-2-(морфолинометил)циклопропан-1-карбоновой кислоты (60 мг, 0,32 ммоль), дифенилфосфорилазида (94 мг, 0,341 ммоль), триметиламина (35 мг, 0,352 ммоль) в толуоле (1,0 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. К смеси добавляли пример 109 и перемешивали реакционную смесь при 45°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (10-100% ацетонитрил/$H_2O$, с 0,1% ТФК) с получением продукта. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,74 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,18 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,12 (к, J=2,9, 2,2 Гц, 2H), 6,97 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,92 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,01 (дт, J=14,4, 6,8 Гц, 1H), 5,59 (дд, J=15,3, 9,0 Гц, 1H), 4,30 (дд, J=14,9, 6,5 Гц, 1H), 4,18 - 3,99 (м, 4H), 3,84 (дд, J=14,0, 8,7 Гц, 3H), 3,80 - 3,61 (м, 4H), 3,53 - 3,41 (м, 2H), 3,27 (с, 4H), 3,08 (дд, J=15,2, 10,3 Гц, 1H), 2,95 - 2,61 (м, 4H), 2,58 - 2,29 (м, 4H), 2,28 - 2,06 (м, 3H), 2,04 - 1,69 (м, 6H), 1,45 (т, J=12,1 Гц, 1H), 1,39 - 1,23 (м, 2H), 1,12 (дд, J=15,0, 5,6 Гц, 3H), 0,92 (дт, J=7,9, 5,8 Гц, 1H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{41}H_{54}ClN_5O_6S$: 780,35; найдено: 780,39.

Пример 329



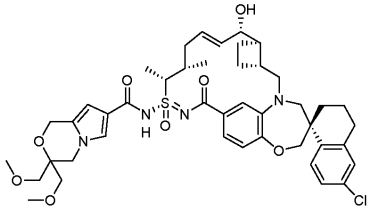

Пример 329 синтезировали таким же образом, как пример 167, используя соединение 229-2 вместо 167-2 и промежуточное соединение 359-4 вместо 106-4. $^1$H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6) δ 7,77 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,50 - 6,85 (м, 6H), 6,28 (с, 1H), 6,06 - 5,56 (м, 2H), 4,91 (д, J=14,5 Гц, 1H), 4,71 (д, J=14,5 Гц, 1H), 4,49 - 2,97 (м, 13H), 2,81 -1,13 (м, 19H), 1,13 - 0,96 (м, 3H). ЖХМС: 777,4.

Пример 330



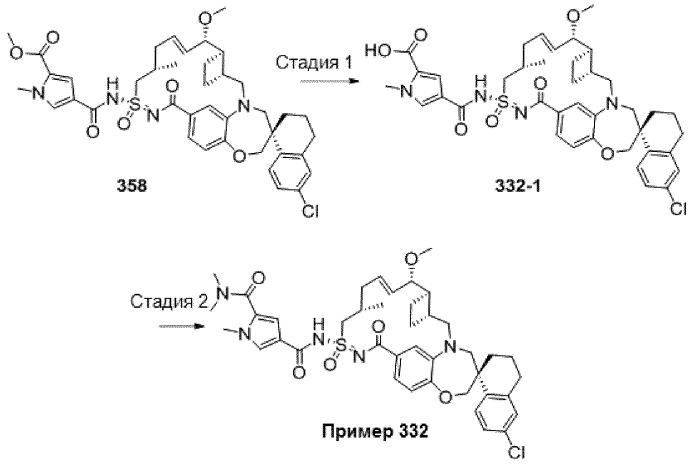

Пример 330 синтезировали таким же образом, как пример 75, используя пример 109 и 4-(дифторметокси)пиперидин. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,75 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,15 - 7,06 (м, 2H), 6,94 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,88 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,97 (дт, J=14,2, 6,7 Гц, 1H), 5,58 (дд, J=15,2, 9,2 Гц, 1H), 4,44 - 4,33 (м, 2H), 4,12 - 4,03 (м, 2H), 4,00 - 3,81 (м, 3H), 3,76 (дд, J=9,3, 3,7 Гц, 1H), 3,70 - 3,55 (м, 2H), 3,28 - 3,24 (м, 4H), 3,08 (дд, J=15,3, 10,3 Гц, 1H), 2,89 - 2,71 (м, 2H), 2,54 - 2,42 (м, 2H), 2,39 - 2,27 (м, 1H), 2,22 - 2,06 (м, 3H), 1,97 - 1,87 (м, 5H), 1,86 - 1,62 (м, 6H), 1,51 -1,38 (м, 1H), 1,14 (д, J=6,6 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): рассч. H+ для $C_{39}H_{49}ClF_2N_4O_6S$: 775,30; найдено: 774,79.

Пример 331



Пример 331 синтезировали таким же образом, как пример 255, используя соединение 239-3 вместо 255-3. $^1$H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6) δ 7,79 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,61 - 6,91 (м, 8H), 6,34 (с, 1H), 6,17 - 5,58 (м, 2H), 4,79 (с, 2H), 4,24 - 2,88 (м, 12H), 4,05 (с, 4H), 3,35 (с, 6H), 2,82 - 1,25 (м, 18H), 1,11 - 1,03 (м, 3H). ЖХМС: 835,3.

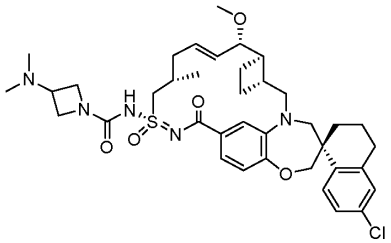
Пример 332




Стадия 1. К перемешанному раствору примера 358 (25 мг, 0,033 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли 1н. NaOH (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. К реакционной смеси добавляли 1н. HCl (1 мл) и концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении. Добавляли воду и экстрагировали смесь дихлорметаном. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом магния и удаляли растворитель при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 332-1.

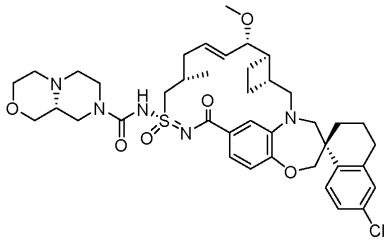
Стадия 2. Пример 332 синтезировали посредством связывания промежуточного соединения 332-1 с диметиламином, используя EDCI/DMAP в ДХМ. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,75 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,44 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,21 (дд, J=8,4, 2,3 Гц, 1H), 7,11 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,97 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,87 (д, J=1,8 Гц, 1H), 5,96 (дт, J=13,8, 6,4 Гц, 1H), 5,59 (дд, J=15,4, 8,1 Гц, 1H), 4,37 - 4,00 (м, 2H), 3,86 (с, 2H), 3,75 (д, J=12,3 Гц, 1H), 3,38 - 2,90 (м, 5H), 2,87 - 2,66 (м, 1H), 2,45 (с, 2H), 2,29 - 1,47 (м, 9H), 1,28 (с, 14H), 1,11 (д, J=6,7 Гц, 2H), 0,90 (т, J=6,7 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{41}H_{50}ClN_5O_6S$: 776,32; найдено: 776,12.

Пример 333



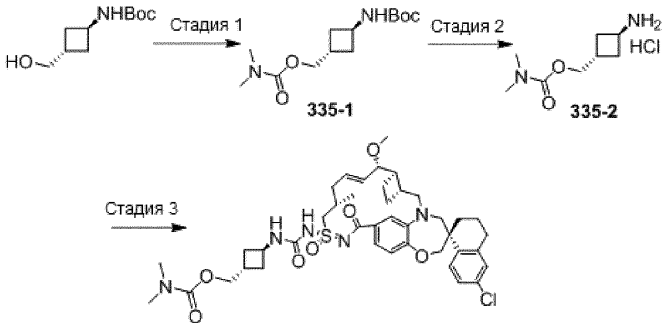
Пример 333 синтезировали таким же образом, как пример 362, используя пример 109 и N,N-диметилазетидин-3-амина дигидрохлорид. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): $[M+H]^+$ рассч. для $C_{38}H_{50}ClN_5O_5S$: 724,3294; найдено: 724,08. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-$d_4$) δ 7,71 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,14 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,10 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,07 (дд, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 6,93 - 6,86 (м, 2H), 5,97 (дт, J=14,3, 6,7 Гц, 1H), 5,56 (дд, J=15,2, 9,2 Гц, 1H), 4,39 - 4,24 (м, 3H), 4,24 - 4,13 (м, 2H), 4,13 - 3,99 (м, 3H), 3,83 (д, J=15,1 Гц, 1H), 3,74 (дд, J=9,2, 3,7 Гц, 1H), 3,69 - 3,54 (м, 2H), 3,28 - 3,25 (м, 1H), 3,24 (с, 3H), 3,06 (дд, J=15,3, 10,3 Гц, 1H), 2,91 (с, 6H), 2,87 - 2,69 (м, 2H), 2,46 (дд, J=13,0, 7,5 Гц, 2H), 2,32 (п, J=8,9 Гц, 1H), 2,23 - 2,03 (м, 3H), 2,01 - 1,65 (м, 6H), 1,42 (т, J=12,3 Гц, 1H), 1,12 (д, J=6,5 Гц, 3H).

Пример 334



Пример 334 синтезировали таким же образом, как пример 362, используя пример 109 и (R)-октагидропиразино[2,1-c][1,4]оксазина дигидрохлорид. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): $[M+H]^+$ рассч. для $C_{40}H_{52}ClN_5O_6S$: 766,3400; найдено: 766,10. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,72 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,17 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,11 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,05 (дд, J=8,1, 1,9 Гц, 1H), 6,93 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,86 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,94 (дт, J=14,3, 6,7 Гц, 1H), 5,56 (дд, J=15,2, 9,3 Гц, 1H), 4,57 (с, 2H), 4,39 (дд, J=14,9, 6,7 Гц, 1H), 4,20 - 3,94 (м, 4H), 3,84 (д, J=15,0 Гц, 2H), 3,75 (дд, J=9,4, 3,7 Гц, 1H), 3,70 - 3,60 (м, 2H), 3,61 - 3,36 (м, 4H), 3,30 - 3,25 (м, 3H), 3,24 (с, 3H), 3,21 - 3,12 (м, 1H), 3,07 (дд, J=15,4, 10,2 Гц, 1H), 2,87 - 2,69 (м, 3H), 2,54 - 2,38 (м, 2H), 2,29 (п, J=8,9, 8,4 Гц, 1H), 2,23 -2,02 (м, 3H), 2,01 - 1,66 (м, 6H), 1,43 (т, J=12,6 Гц, 1H), 1,11 (д, J=6,5 Гц, 3H).

Пример 335

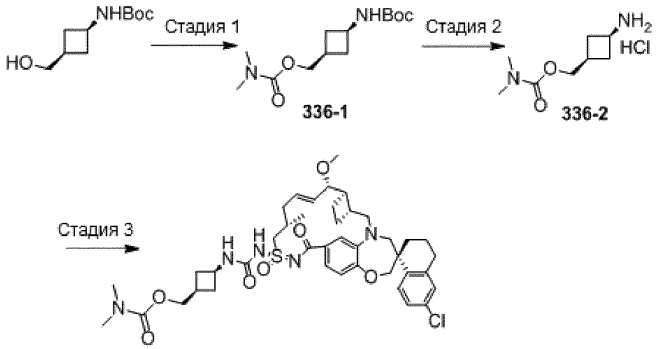



Стадия 1. Реакционную смесь трет-бутил(транс-3-(гидроксиметил)циклобутил)карбамата (368 мг, 1,83 ммоль) и N,N-диметилкарбамоилхлорида (0,20 мл, 2,19 ммоль) в пиридине нагревали при 90°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры добавляли 5 мл ледяной воды и разбавляли реакционную смесь EtOAc (70 мл), промывали водой (30 мл), насыщенным солевым раствором, сушили и концентрировали, и очищали колоночной хроматографией, используя 0-60% EtOAc в гексане, с получением промежуточного соединения 335-1. $^1$H ЯМР (400 МГц, ацетон-$d_6$) δ 6,27 (с, 1H), 4,21 (м, 1H), 4,12 - 4,00 (м, 2H), 2,92 (с, 3H), 2,86 (с, 3H), 2,54 - 2,38 (м, 1H), 2,21-2,10 (м, 4H), 1,40 (с, 9H).

Стадия 2. Промежуточное соединение 335-2 (130 мг, 0,48 ммоль) растворяли в EtOAc (1 мл) и затем добавляли 4н. HCl в диоксане (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Через смесь пропускали газообразный азот, чтобы очистить ее от HCl, и удаляли растворитель с получением соединения 335-2. Его использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3. Пример 335 синтезировали таким же образом, как пример 75, используя промежуточное соединение 335-2 и пример 109. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-$d_4$) δ 7,67 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,31 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,21 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,86 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,03 (д, J=15,4 Гц, 1H), 5,57 (дд, J=15,3, 8,7 Гц, 1H), 4,34 - 4,27 (м, 1H), 4,20 (д, J=13,9 Гц, 1H), 4,11 (д, J=6,8 Гц, 2H), 4,03 (с, 2H), 3,79 (дд, J=23,6, 12,1 Гц, 3H), 3,68 (д, J=14,1 Гц, 1H), 3,27 (с, 3H), 3,06 - 3,00 (м, 1H), 2,94 (с, 3H), 2,92 (с, 3H), 2,77 (д, J=18,8 Гц, 2H), 2,56 (с, 2H), 2,45 (д, J=18,0 Гц, 2H), 2,29 - 2,21 (м, 3H), 2,15 (к, J=11,8, 10,2 Гц, 4H), 2,03 (д, J=7,4 Гц, 2H), 1,95 (д, J=11,5 Гц, 2H), 1,79 (д, J=5,1 Гц, 2H), 1,39 (д, J=13,8 Гц, 2H), 1,11 (д, J=6,2 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ $[M+H]^+$ рассч. для $C_{41}H_{54}ClN_5O_7S$: 796,34; найдено: 795,87.

Пример 336

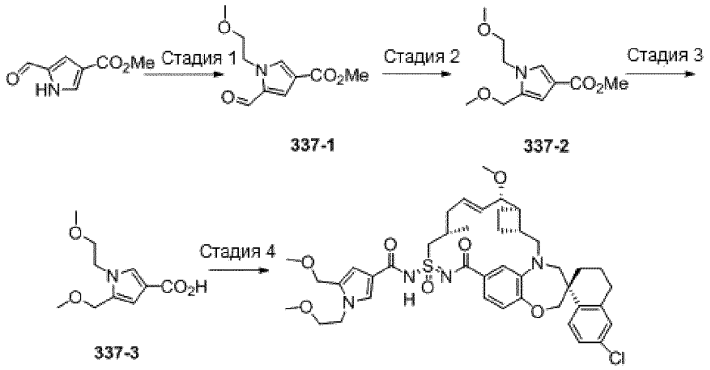


Стадия 1. Реакционную смесь трет-бутил(цис-3-(гидроксиметил)циклобутил)карбамата (515 мг, 2,56 ммоль) и N,N-диметилкарбамоилхлорида (0,31 мл, 3,33 ммоль) в пиридине нагревали при 90°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры добавляли 5 мл ледяной воды и разбавляли реакционную смесь этиловым эфиром (70 мл), промывали водой (30 мл), насыщенным солевым раствором, сушили и концентрировали и очищали колоночной хроматографией, используя 30-80% EtOAc в гексане, с получением промежуточного соединения 336-1. $^1$H ЯМР (400 МГц, ацетон-$d_6$) δ 6,24 (с, 1H), 3,98 (м, 3H), 2,90 (с, 3H), 2,87 (с, 3H), 2,34 (м, 2H), 2,29 - 2,19 (м, 1H), 1,78 (м, 2H), 1,39 (с, 9H).

Стадия 2. Получение промежуточного соединения 336-2. Промежуточное соединение 336-1 (165 мг, 0,61 ммоль) растворяли в EtOAc (1 мл) и затем добавляли 4н. HCl в диоксане (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Через смесь пропускали газообразный азот, чтобы очистить ее от HCl, и удаляли растворитель с получением соединения 336-2. Его использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3. Пример 336 синтезировали таким же образом, как пример 75, используя промежуточное соединение 336-2 и пример 109. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-$d_4$/хлороформ-d (3/1)) δ 7,66 (д, 1H), 7,21 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,05 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,02 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,85 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,03 (дд, J=14,6, 7,6 Гц, 1H), 5,59 (дд, J=15,4, 8,7 Гц, 1H), 4,20 - 4,09 (м, 2H), 4,05 - 3,99 (м, 4H), 3,79 (дд, J=19,0, 12,5 Гц, 3H), 3,71 - 3,63 (м, 1H), 3,28 (с, 3H), 3,03 (дд, J=15,1, 9,7 Гц, 1H), 2,93 (с, 3H), 2,91 (с, 3H), 2,85 - 2,73 (м, 2H), 2,55 - 2,39 (м, 5H), 2,35 - 2,28 (м, 1H), 2,21 (д, J=17,3 Гц, 2H), 2,07 (д, J=13,7 Гц, 2H), 1,96 (д, J=5,2 Гц, 1H), 1,77 (дд, J=19,6, 9,7 Гц, 6H), 1,41 - 1,32 (м, 2H), 1,12 (д, J=6,3 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ $[M+H]^+$ рассч. для $C_{41}H_{54}ClN_5O_7S$: 796,34; найдено:795,84.

Пример 337




Стадия 1. Энергично перемешивали смесь метил-5-формил-1H-пиррол-3-карбоксилата (400 мг, 2,61 ммоль), 1-бром-2-метоксиэтана (982 мкл, 10,5 ммоль) и карбоната калия (722 мг, 5,22 ммоль) в ацетонитриле (8,0 мл) при 80°C. Через 210 мин реакционную смесь оставляли остывать до комнатной температуры, фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (0 - 45% этилацетата в гексанах) с получением соединения 337-1.

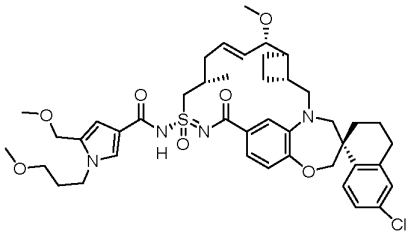
Стадия 2. Боргидрид натрия (274 мг, 7,24 ммоль) добавляли к перемешанному раствору соединения 337-1 (510 мг, 2,41 ммоль) в метаноле (10 мл) и тетрагидрофуране (5,0 мл) при 0°C, и нагревали полученную смесь до комнатной температуры. Через 20 мин добавляли этилацетат (125 мл). Органический слой промывали смесью воды и насыщенного солевого раствора (1:1 об.:об., 2×80 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в N,N-диметилформамиде (6,0 мл) и перемешивали полученную смесь, и охлаждали до -20°C. Через шприц добавляли раствор бис(триметилсилил)амида калия (1,0 M в тетрагидрофуране, 4,11 мл, 4,1 ммоль). Через 10 мин через шприц добавляли йодметан (342 мкл, 5,48 ммоль) и нагревали полученную смесь до комнатной температуры. Через 60 мин последовательно добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (5 мл), диэтиловый эфир (65 мл) и этилацетат (65 мл). Органический слой последовательно промывали смесью воды и насыщенного солевого раствора (2:1 об.:об., 100 мл) и водой (100 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (0 - 45% этилацетата в гексанах) с получением соединения 337-2.

Стадия 3. Водный раствор гидроксида натрия (2,0 M, 3,18 мл, 6,4 ммоль) через шприц добавляли к перемешанному раствору соединения 337-3 (248 мг, 1,09 ммоль) в тетрагидрофуране (1,0 мл) и метаноле (3,0 мл) при комнатной температуре и нагревали полученную смесь до 70°C. Через 2 ч полученную смесь оставляли остывать до комнатной температуры и последовательно добавляли водный раствор хлороводорода (2,0 M, 3,5 мл), воду (5 мл) и насыщенный солевой раствор (20 мл). Водный слой последовательно экстрагировали дихлорметаном (2x) и этилацетатом (30 мл) и сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 337-3.

Стадия 4. 3-(((Этилимино)метилен)амино)-N,N-диметилпропан-1-амина гидрохлорид (6,7 мг, 35

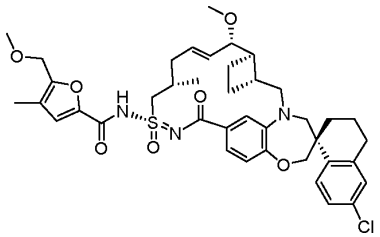
мкмоль) добавляли к перемешанной смеси соединения 106-4 (7,0 мг, 12 мкмоль), X-3 (5,0 мг, 23 мкмоль) и 4-(диметиламино)пиридина (4,3 мг, 35 мкмоль) в дихлорметане (1,0 мл) при комнатной температуре и нагревали полученную смесь до 45°C. Через 60 мин добавляли этилацетат (30 мл). Органический слой последовательно промывали водным раствором лимонной кислоты (5 мас.%, 30 мл) и водой (30 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (0 - 10% метанола в дихлорметане) с получением неочищенного примера 337. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой хроматографией на силикагелевой колонке C18 (0 -100% ацетонитрила в воде) с получением примера 337. $^1$H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6) δ 7,79 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,33 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,27 - 7,21 (м, 2H), 7,14 (с, 1H), 7,02 - 6,79 (м, 1H), 6,57 (с, 1H), 6,32 - 6,06 (м, 1H), 5,75 - 5,44 (м, 1H), 4,72 - 3,02 (м, 14H), 3,32 (с, 3H), 3,27 (с, 3H), 3,24 (с, 3H), 2,86 - 1,18 (м, 16H), 1,13 (д, J=6,6 Гц, 3H). ЖХМС: 815,1 (M+Na)+.

Пример 338



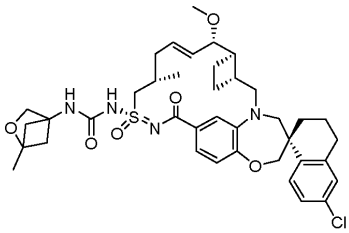
Пример 338 синтезировали таким же образом, как пример 337, используя 1-бром-3-метоксипропан вместо 1-бром-2-метоксиэтана. $^1$H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6) δ 7,79 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,33 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,30 - 7,18 (м, 2H), 7,13 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,01 - 6,76 (м, 1H), 6,52 (с, 1H), 6,37 - 6,06 (м, 1H), 5,69 - 5,46 (м, 1H), 4,57 - 2,97 (м, 14H), 3,31 (с, 3H), 3,26 (с, 3H), 3,24 (с, 3H), 2,96 - 1,18 (м, 18H), 1,12 (д, J=6,6 Гц, 3H). ЖХМС: 829,1 (M+Na)+.

Пример 339



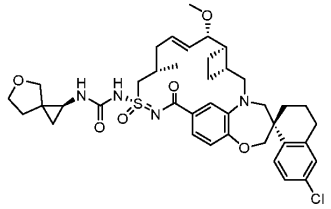
Пример 339 получали таким же образом, как пример 106, используя 5-(метоксиметил)-4-метилфуран-2-карбоновую кислоту и пример 109. $^1$H ЯМР (400 МГц, ацетон-$d_6$) δ 7,76 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,28 - 7,18 (м, 2H), 7,11 (д, J=8,8 Гц, 3H), 6,93 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,08 (шс, 1H), 5,61 (дд, J=15,4, 8,5 Гц, 1H), 4,43 (с, 2H), 4,16 - 3,99 (м, 2H), 3,88 (д, J=14,9 Гц, 1H), 3,73 (д, J=13,1 Гц, 2H), 3,38 (д, J=14,6 Гц, 2H), 3,33 (с, 3H), 3,22 (с, 3H), 3,20 - 3,10 (м, 2H) 2,87 - 2,69 (м, 2H), 2,47 (с, 4H), 2,25 (д, J=14,5 Гц, 4H), 2,11 (с, 3H), 2,00 - 1,66 (м, 5H), 1,14 (д, J=6,2 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{40}H_{49}ClN_3O_7S$: 750,29; найдено: 749,94.

Пример 340



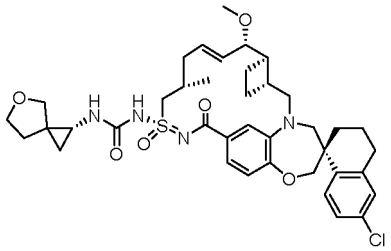
Пример 340 синтезировали таким же образом, как пример 281, используя 1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-карбоновую кислоту и пример 109. $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,66 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,27 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,18 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,13 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,90 (д, J=8,1 Гц, 1H), 5,96 (дт, J=14,4, 6,8 Гц, 1H), 5,49 (дд, J=15,2, 8,7 Гц, 1H), 4,15 - 3,88 (м, 3H), 3,78 (т, J=16,6 Гц, 2H), 3,70 - 3,52 (м, 8H), 3,22 (д, J=14,2 Гц, 1H), 3,14 (с, 3H), 3,01 (дд, J=15,2, 10,5 Гц, 1H), 2,88 - 2,60 (м, 2H), 2,46 - 2,20 (м, 3H), 2,18 - 2,07 (м, 1H), 2,05 - 1,91 (м, 4H), 1,90 - 1,78 (м, 2H), 1,77 - 1,55 (м, 4H), 1,35 (с, 3H), 1,01 (д, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{39}H_{49}ClN_4O_6S$: 737,31; найдено: 736,75.

Пример 341



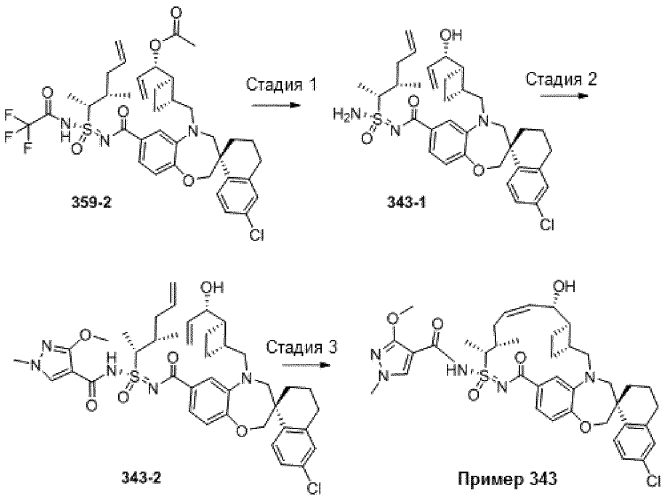
Пример 341 синтезировали таким же образом, как пример 281, используя 5-оксаспиро[2.4]гептан-1-карбоновую кислоту и пример 109. Смесь двух изомеров разделяли и указывали стереохимию произвольно, но не абсолютно. $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,66 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,27 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,16 (дд, J=14,5, 5,3 Гц, 2H), 6,97 (д, J=12,0 Гц, 2H), 6,89 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,55 (с, 1H), 6,07 - 5,85 (м, 1H), 5,49 (дд, J=15,3, 8,7 Гц, 1H), 4,17 - 4,01 (м, 2H), 3,95 (д, J=12,2 Гц, 1H), 3,91 - 3,72 (м, 3H), 3,69 - 3,47 (м, 3H), 3,27 - 3,17 (м, 6H), 3,14 (д, J=1,8 Гц, 3H), 3,01 (дд, J=15,2, 10,5 Гц, 1H), 2,87 - 2,58 (м, 3H), 2,44 - 2,31 (м, 2H), 2,31 - 2,06 (м, 1H), 2,00 (д, J=14,3 Гц, 1H), 1,74 (ддт, J=55,6, 20,6, 8,8 Гц, 6H), 1,36 (д, J=10,0 Гц, 1H), 1,08 (т, J=6,9 Гц, 1H), 1,00 (дд, J=6,8, 4,2 Гц, 3H), 0,70 (дт, J=21,3, 5,1 Гц, 1H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{39}H_{49}ClN_4O_6S$: 737,31; найдено: 736,87.

Пример 342



Пример 342 синтезировали таким же образом, как пример 281, используя 5-оксаспиро[2.4]гептан-1-карбоновую кислоту и пример 109. Указывали стереохимию произвольно, но не абсолютно. $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,66 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,27 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,16 (дд, J=13,4, 5,2 Гц, 2H), 6,98 (д, J=16,0 Гц, 2H), 6,89 (дд, J=8,2, 2,5 Гц, 1H), 6,55 (с, 1H), 5,96 (с, 1H), 5,50 (дд, J=15,3, 8,6 Гц, 1H), 4,04 (д, J=12,3 Гц, 2H), 3,95 (д, J=12,3 Гц, 1H), 3,90 - 3,71 (м, 3H), 3,71 - 3,60 (м, 2H), 3,59 - 3,46 (м, 2H), 3,22 (д, J=14,5 Гц, 4H), 3,14 (д, J=1,8 Гц, 3H), 3,01 (дд, J=15,2, 10,5 Гц, 1H), 2,87 -2,58 (м, 4H), 2,44 - 2,32 (м, 2H), 2,20 (д, J=54,6 Гц, 1H), 1,99 (д, J=14,0 Гц ,2H), 1,91 -1,57 (м, 5H), 1,40 (д, J=13,8 Гц, 1H), 1,12 - 0,93 (м, 4H), 0,70 (дт, J=20,0, 5,1 Гц, 1H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{39}H_{49}ClN_4O_6S$: 737,31; найдено: 736,87.

Пример 343



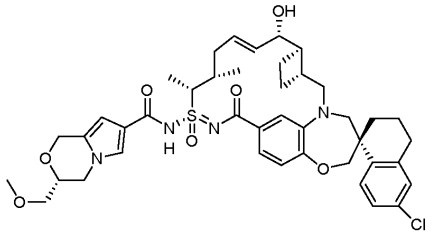

Стадия 1. Получение промежуточного соединения 343-1. К перемешанному раствору промежуточного соединения 359-2 (1,4 г, 1,83 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли воду (2 мл), $K_2CO_3$ (1,7 г, 18,3 ммоль) и перемешивали при 60°C в течение 24 ч. Добавляли дополнительное количество воды и экстрагировали смесь дихлорметаном. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом магния и удаляли растворитель при пониженном давлении.

Стадия 2. К перемешанному раствору промежуточного соединения 184-1 (0,72 г, 1,1 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли 3-метокси-1-метил-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту (200 мг, 1,2 ммоль), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид.HCl (397 мг, 2,5 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридин (312 мг, 2,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Затем реакци-

онную смесь разбавляли ДХМ и промывали 1н. HCl и насыщенным солевым раствором. Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и очищали нормально-фазовой хроматографией, используя 0-10% ДХМ/MeOH, с получением промежуточного соединения 343-2.

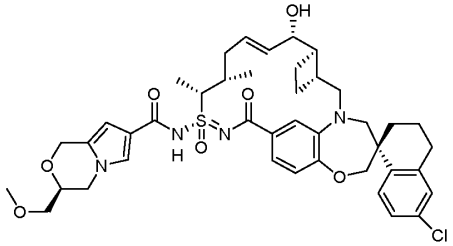
Стадия 3. Перемешанный раствор промежуточного соединения 343-2 (100 мг, 0,13 ммоль), катализатора Ховейды-Граббса II (33 мг, 0,039 ммоль) и ТФК (44 мг, 0,39 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (38 мл) дегазировали аргоном. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и очищали обращенно-фазовой хроматографией, используя 70-95% ацетонитрил с 0,1% ТФК, с получением примера 343. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,84 - 7,70 (м, 2H), 7,52 (дд, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,39 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,20 (дд, J=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,11 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,95 (д, J=8,3 Гц, 1H), 5,64 (т, J=10,0 Гц, 1H), 5,49 (тд, J=10,8, 4,1 Гц, 1H), 4,75 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,48 (дт, J=7,7, 3,9 Гц, 1H), 4,11 (д, J=18,9 Гц, 4H), 3,92 (д, J=15,1 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,49 (д, J=14,7 Гц, 1H), 3,28 (дд, J=15,3, 10,1 Гц, 2H), 2,93 - 2,53 (м, 4H), 2,39 (с, 2H), 2,18 - 1,72 (м, 10H), 1,48 (д, J=6,9 Гц, 2H), 1,40 (д, J=7,2 Гц, 3H), 1,28 (с, 2H), 0,93 - 0,72 (м, 2H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{38}H_{46}ClN_5O_6S$: 736,29; найдено: 736,16.

Пример 344



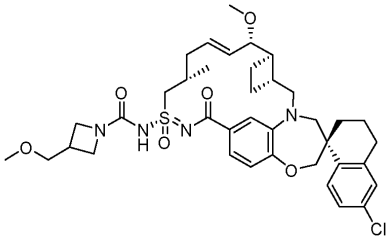
Пример 344 синтезировали таким же образом, как пример 344, используя промежуточное соединение 359-4 вместо 106-4. $^1$H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6) δ 7,79 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,30 - 7,17 (м, 3H), 7,15 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,00 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,30 (с, 1H), 5,95 - 5,81 (м, 1H), 5,74 (дд, J=15,1, 7,2 Гц, 1H), 4,92 (д, J=14,5 Гц, 1H), 4,80 - 4,67 (м, 1H), 4,44 - 3,31 (м, 12H), 3,39 (с, 3H), 3,19 (дд, J=15,2, 8,7 Гц, 1H), 3,13 -1,40 (м, 15H), 1,55 (д, J=7,2 Гц, 3H), 1,11 - 0,99 (м, 3H). ЖХМС: 791,0.

Пример 345



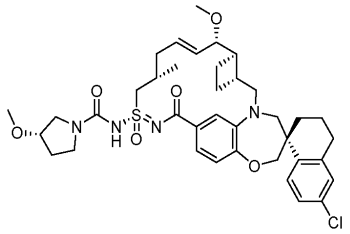
Пример 345 синтезировали таким же образом, как пример 214, используя промежуточное соединение 359-4 вместо 106-4 и (S)-2-(метоксиметил)оксиран вместо (R)-2-(метоксиметил)оксирана. $^1$H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6) δ 7,79 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,29 - 7,17 (м, 3H), 7,15 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,00 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,31 (с, 1H), 5,96 - 5,82 (м, 1H), 5,74 (дд, J=15,2, 7,3 Гц, 1H), 4,92 (д, J=14,4 Гц, 1H), 4,73 (д, J=14,4 Гц, 1H), 4,47 - 3,33 (м, 12H), 3,39 (с, 3H), 3,19 (дд, J=15,1, 8,7 Гц, 1H), 3,05 - 1,41 (м, 15H), 1,56 (д, J=7,1 Гц, 2H), 1,11 - 0,98 (м, 3H). ЖХМС: 791,0.

Пример 346



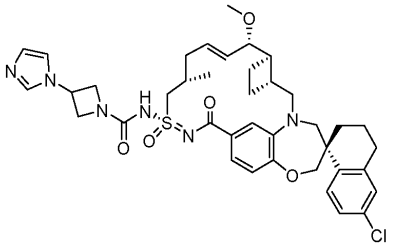
Пример 346 получали таким же образом, как пример 75, используя 3-(метоксиметил)азетидина гидрохлорид, триэтиламин и пример 109. $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,65 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,18 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,07 (дд, J=8,2, 1,8 Гц, 1H), 6,91 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,87 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,90 (дт, J=14,4, 6,8 Гц, 1H), 5,49 (дд, J=15,2, 8,8 Гц, 1H), 4,17 - 3,87 (м, 4H), 3,83 - 3,68 (м, 2H), 3,68 - 3,53 (м, 2H), 3,51 (с, 6H), 3,28 (с, 3H), 3,20 (д, J=14,1 Гц, 1H), 3,13 (с, 4H), 3,01 (дд, J=15,3, 10,4 Гц, 1H), 2,87 - 2,59 (м, 4H), 2,45 - 2,31 (м, 2H), 2,29 - 2,06 (м, 2H), 2,04 - 1,57 (м, 7H), 1,45 - 1,32 (м, 1H), 1,01 (д, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{38}H_{49}ClN_4O_6S$: 725,31; найдено: 725,06.

Пример 347



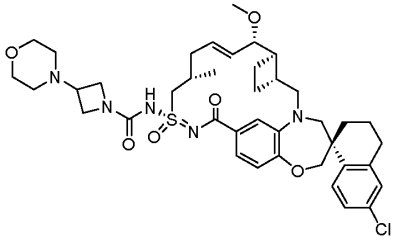
Пример 347 получали таким же образом, как пример 75, используя (S)-3-метоксипирролидин, триэтиламин и пример 109. $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,65 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,18 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,03 (дд, J=8,1, 1,8 Гц, 1H), 6,94 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,84 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,86 (дт, J=14,4, 6,8 Гц, 1H), 5,49 (дд, J=15,2, 8,9 Гц, 1H), 4,20 - 3,87 (м, 4H), 3,84 - 3,53 (м, 8H), 3,24 (с, 4H), 3,13 (с, 3H), 3,02 (дд, J=15,3, 10,4 Гц, 1H), 2,89 - 2,60 (м, 2H), 2,44 - 2,30 (м, 2H), 2,29 - 2,05 (м, 2H), 2,04 -1,56 (м, 8H), 1,39 (тд, J=17,2, 14,6, 9,7 Гц, 1H), 1,02 (д, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{38}H_{49}ClN_4O_6S$: 725,31; найдено: 725,00.

Пример 348



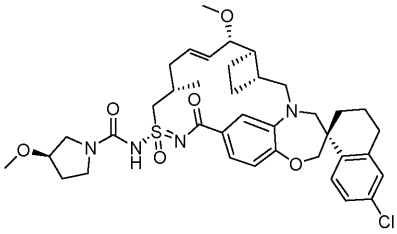
Пример 348 синтезировали таким же образом, как пример 362, используя пример 109 и 1-(азетидин-3-ил)имидазола дигидрохлорид. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): $[M+H]^+$ рассч. для $C_{39}H_{47}ClN_6O_5S$: 747,3090; найдено: 747,13. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-$d_4$) δ 9,16 (с, 1H), 7,94 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,72 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,68 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,16 (дд, J=8,4, 2,3 Гц, 1H), 7,12 - 7,05 (м, 2H), 6,96 - 6,87 (м, 2H), 5,97 (дт, J=14,3, 6,5 Гц, 1H), 5,57 (дд, J=15,2, 9,1 Гц, 1H), 5,35 (тд, J=8,0, 4,0 Гц, 1H), 4,68 - 4,51 (м, 2H), 4,43 - 4,20 (м, 3H), 4,13 - 4,00 (м, 2H), 3,84 (д, J=15,1 Гц, 1H), 3,75 (дд, J=9,2, 3,6 Гц, 1H), 3,70 - 3,57 (м, 2H), 3,28 - 3,26 (м, 1H), 3,24 (с, 3H), 3,07 (дд, J=15,2, 10,3 Гц, 1H), 2,88 - 2,68 (м, 2H), 2,52 - 2,40 (м, 2H), 2,32 (п, J=8,6 Гц, 1H), 2,24 - 2,03 (м, 3H), 2,00 - 1,67 (м, 6H), 1,43 (т, J=12,7 Гц, 1H), 1,14 (д, J=6,5 Гц, 3H).

Пример 349



Пример 349 синтезировали таким же образом, как пример 362, используя пример 109 и 4-(азетидин-3-ил)морфолина дигидрохлорид. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): $[M+H]^+$ рассч. для $C_{40}H_{52}ClN_5O_6S$: 766,3400; найдено: 765,95. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,70 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,18 - 7,03 (м, 3H), 6,97 - 6,82 (м, 2H), 5,96 (дт, J=14,1, 6,6 Гц, 1H), 5,57 (дд, J=15,2, 9,1 Гц, 1H), 4,39 - 4,15 (м, 5H), 4,11 - 3,99 (м, 4H), 3,93 (с, 3H), 3,83 (д, J=15,2 Гц, 1H), 3,74 (дд, J=9,2, 3,6 Гц, 1H), 3,69 - 3,59 (м, 2H), 3,31 - 3,25 (м, 5H), 3,24 (с, 3H), 3,07 (дд, J=15,3, 10,3 Гц, 1H), 2,87 - 2,68 (м, 2H), 2,53 - 2,40 (м, 2H), 2,33 (п, J=8,3, 7,4 Гц, 1H), 2,23 - 2,04 (м, 3H), 2,01 - 1,67 (м, 6H), 1,42 (т, J=12,6 Гц, 1H), 1,13 (д, J=6,5 Гц, 3H).

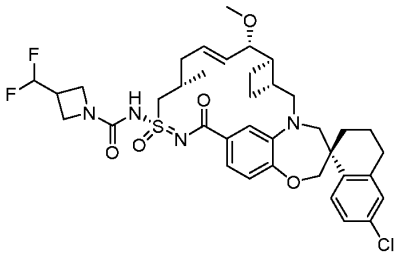
Пример 350



Пример 350 синтезировали таким же образом, как пример 75, используя пример 109 и (3R)-3-метоксипирролидина гидрохлорид, и DIEA. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,75 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,14 - 7,08 (м, 2H), 6,94 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,01 - 5,91 (м, 1H), 5,58 (дд,

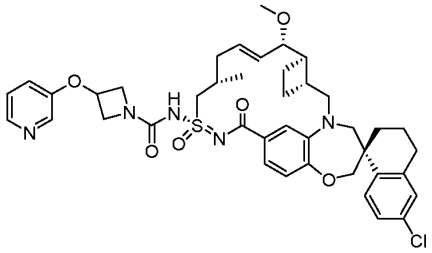
J=15,2, 9,2 Гц, 1H), 4,39 - 4,29 (м, 1H), 4,13 - 4,05 (м, 2H), 4,05 - 4,00 (м, 1H), 3,85 (д, J=15,4 Гц, 1H), 3,76 (дд, J=9,3, 3,6 Гц, 1H), 3,71 - 3,49 (м, 5H), 3,48 - 3,39 (м, 1H), 3,36 (с, 3H), 3,26 (с, 3H), 3,13 - 3,03 (м, 1H), 2,88 - 2,71 (м, 2H), 2,54 - 2,43 (м, 2H), 2,39 - 2,28 (м, 1H), 2,24 - 1,67 (м, 12H), 1,50 -1,39 (м, 1H), 1,18 - 1,11 (м, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): рассч. H+ для $C_{38}H_{49}ClN_4O_6S$: 725,31; найдено: 724,95.

Пример 351



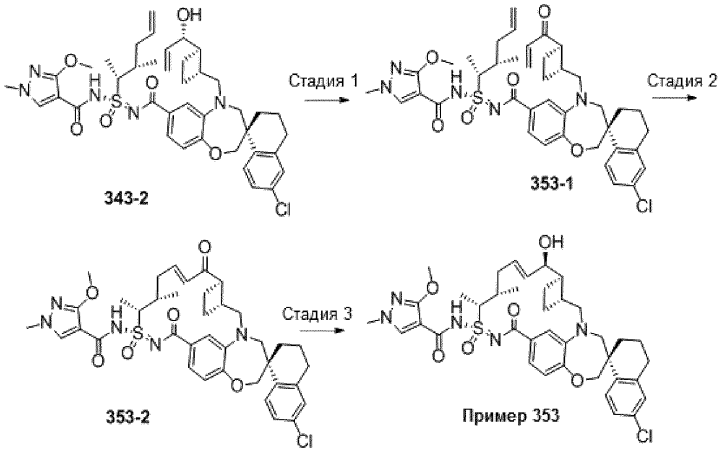
Пример 351 синтезировали таким же образом, как пример 75, используя 3-(дифторметил)азетидин и пример 109. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-$d_4$) δ 7,75 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 2H), 6,96 - 6,89 (м, 2H), 6,32 -5,87 (м, 2H), 5,58 (дд, J=15,2, 9,1 Гц, 1H), 4,33 (дд, J=14,9, 6,4 Гц, 1H), 4,24 - 3,93 (м, 5H), 3,85 (д, J=15,2 Гц, 1H), 3,76 (дд, J=9,2, 3,6 Гц, 1H), 3,65 (м, 2H), 3,27 (м, 2H), 3,26 (с, 3H), 3,18 - 3,00 (м, 2H), 2,92 - 2,71 (м, 2H), 2,55 - 2,29 (м, 3H), 2,25 - 2,07 (м, 3H), 1,97 - 1,70 (м, 5H), 1,44 (т, J=12,2 Гц, 1H), 1,15 (д, J=6,6 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{37}H_{45}ClF_2N_4O_5S$: 731,3; найдено: 730,8.

Пример 352



Пример 352 синтезировали таким же образом, как пример 362, используя пример 109 и 3-(азетидин-3-илокси)пиридина дигидрохлорид. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): $[M+H]^+$ рассч. для $C_{41}H_{48}ClN_5O_6S$: 774,3087; найдено: 773,82. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-$d_4$) δ 8,41 (д, J=16,0 Гц, 2H), 7,76 (дд, J=27,1, 11,3 Гц, 3H), 7,16 (дд, J=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,13 - 7,03 (м, 2H), 6,95 - 6,86 (м, 2H), 5,95 (дт, J=14,3, 6,7 Гц, 1H), 5,56 (дд, J=15,2, 9,1 Гц, 1H), 5,20 (с, 1H), 4,51 (с, 2H), 4,32 (дд, J=14,9, 6,3 Гц, 1H), 4,14 - 4,01 (м, 4H), 3,83 (д, J=15,1 Гц, 1H), 3,74 (дд, J=9,2, 3,7 Гц, 1H), 3,68 - 3,55 (м, 2H), 3,29 - 3,25 (м, 1H), 3,24 (с, 3H), 3,06 (дд, J=15,2, 10,3 Гц, 1H), 2,87 - 2,66 (м, 2H), 2,54 - 2,38 (м, 2H), 2,32 (к, J=9,0 Гц, 1H), 2,23 - 2,04 (м, 3H), 2,00 - 1,65 (м, 6H), 1,42 (т, J=12,7 Гц, 1H), 1,13 (д, J=6,5 Гц, 3H).

Пример 353



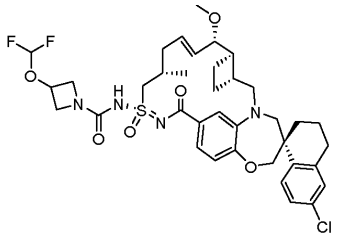

Стадия 1. К перемешанному раствору промежуточного соединения 343-2 (145 мг, 0,19 ммоль) в ДХМ (5 мл) на ледяной бане одной порцией добавляли периодинан Десс-Мартина (241 мг, 0,56 ммоль). Реакционную смесь нагревали при комнатной температуре и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали 1н. HCl и насыщенным солевым раствором. Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и очищали обращенно-фазовой хроматографией, используя 70-95% ацетонитрил с 0,1% ТФК, с получением промежуточного соединения 353-1.

Стадия 2. Перемешанный раствор промежуточного соединения 353-1 (50 мг, 0,06 ммоль), катализатора Ховейды-Граббса II (16,6 мг, 0,020 ммоль) и ТФК (22 мг, 0,19 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (19 мл) де-

газировали аргоном. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и очищали нормально-фазовой хроматографией, используя 0-10% ДХМ/MeOH, с получением промежуточного соединения 353-2.

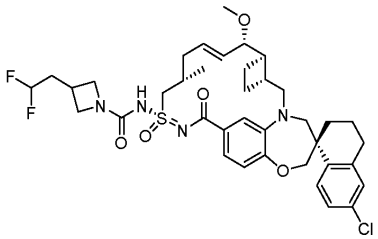
Стадия 3. К перемешанному раствору промежуточного соединения 174-2 (16 мг, 0,022 ммоль) в метаноле (2 мл) и $CeCl_3$ (16 мг, 0,065 ммоль) при 0°C небольшими порциями добавляли $NaBH_4$ (1,2 мг, 0,033 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли 10% водным раствором хлорида аммония. Органический растворитель удаляли на испарителе. Оставшийся водный раствор дважды экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, затем сушили над сульфатом натрия и затем концентрировали. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией, используя 70-95% ацетонитрил с 0,1% ТФК, с получением примера 353. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,84 - 7,72 (м, 2H), 7,63 (с, 1H), 7,33 (д, J=7,7 Гц, 2H), 7,21 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,10 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,95 (д, J=8,2 Гц, 1H), 5,58 (дд, J=15,5, 7,5 Гц, 1H), 5,51 - 5,40 (м, 1H), 4,11 (д, J=15,5 Гц, 4H), 3,96 (д, J=16,1 Гц, 1H), 3,84 - 3,68 (м, 3H), 3,26 (д, J=14,3 Гц, 1H), 3,08 - 2,90 (м, 1H), 2,85 - 2,72 (м, 2H), 2,59 (с, 2H), 2,09 (д, J=15,0 Гц, 5H), 1,98 - 1,67 (м, 4H), 1,56 (д, J=7,3 Гц, 3H), 1,28 (м, 2H), 1,02 (д, J=6,9 Гц, 2H), 0,92 - 0,78 (м, 3H), 0,72 - 0,45 (м, 2H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{38}H_{46}ClN_5O_6S$: 736,29; найдено: 736,16.

Пример 354



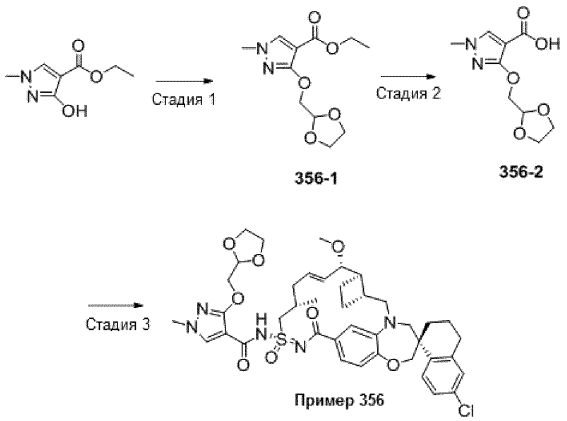
Пример 354 синтезировали таким же образом, как пример 182, используя 3-(дифторметокси)азетидин вместо рац-(1R,2R)-2-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)циклопропан-1-амина. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,75 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=8,2, 2,0 Гц, 2H), 7,00 - 6,88 (м, 2H), 6,49 (т, J=74,0 Гц, 1H), 5,97 (дт, J=14,4, 6,8 Гц, 1H), 5,58 (дд, J=15,2, 9,2 Гц, 1H), 4,32 (дд, J=14,7, 6,6 Гц, 2H), 4,09 (д, J=1,8 Гц, 3H), 3,85 (д, J=15,2 Гц, 1H), 3,76 (дд, J=9,2, 3,6 Гц, 1H), 3,72 - 3,54 (м, 3H), 3,26 (с, 3H), 3,08 (дд, J=15,2, 10,3 Гц, 2H), 2,88 - 2,67 (м, 3H), 2,55 - 2,43 (м, 2H), 2,35 (к, J=8,9 Гц, 2H), 2,25 - 2,08 (м, 3H), 1,96 (с, 3H), 1,79 (тт, J=17,5, 9,5 Гц, 3H), 1,45 (т, J=12,5 Гц, 1H), 1,15 (д, J=6,6 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{37}H_{45}ClF_2N_4O_6S$: 747,27; найдено: 746,28.

Пример 355



Пример 355 синтезировали таким же образом, как пример 75, используя 3-(2,2-дифторэтил)азетидин и пример 109. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-$d_4$) δ 7,75 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,12 (д, J=2,3 Гц, 2H), 6,92 (д, J=2,6 Гц, 2H), 6,02 -5,93 (м, 1H), 5,58 (дд, J=15,2, 9,0 Гц, 1H), 4,30 (дд, J=14,8, 6,4 Гц, 1H), 4,21 (ш, 3H), 4,08 (д, J=2,5 Гц, 2H), 3,97 - 3,70 (м, 2H), 3,73 - 3,57 (м, 2H), 3,3 - 3,26 (м, 2H), 3,26 (с, 2H), 3,17 - 3,02 (м, 1H), 2,97 - 2,75 (м, 4H), 2,56 - 2,43 (м, 1H), 2,35 (к, J=9,3, 8,2 Гц, 1H), 2,28 - 2,07 (м, 3H), 2,01 - 1,78 (м, 4H), 1,45 (т, J=12,7 Гц, 1H), 1,15 (д, J=6,6 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{38}H_{47}ClF_2N_4O_5S$: 745,3; найдено: 744,8.

Пример 356

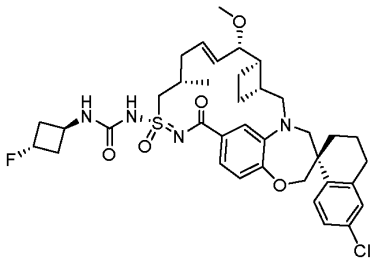



Стадия 1. Синтез соединения 356-1. К смеси этил-3-гидрокси-1-метилпиразол-4-карбоксилата (200,0 мг, 1,18 ммоль) и 1,3-диоксолан-2-илметанола (159 мг, 1,53 ммоль) в ТГФ (5,0 мл) при комнатной температуре добавляли три-N-бутилфосфин (309 мг, 1,53 ммоль), затем по каплям добавляли диизопропилазодикарбоксилат (309 мг, 1,53 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем нагревали при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали, очищали флэш-хроматографией на системе Combiflash (12 г силикагель, 0-50% EtOAc/гексаны). Требуемые фракции концентрировали с получением указанного в заголовке соединения. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,80 (с, 1H), 5,24 (т, J=3,9 Гц, 1H), 4,51 (д, J=3,9 Гц, 2H), 4,30 (к, J=7,1 Гц, 2H), 4,07 - 3,99 (м, 2H), 3,99 - 3,93 (м, 2H), 3,76 (с, 3H), 1,37 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия 2. Синтез соединения 356-2: Промежуточное соединение 356-1 (44,0 мг, 0,172 ммоль) растворяли в EtOH и обрабатывали 1н. раствором NaOH (0,21 мл, 0,21 ммоль) при 60°C в течение 1 ч. Добавляли дополнительное количество 1н. раствора NaOH (1,72 мл, 1,72 ммоль), реакционную смесь непрерывно нагревали в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали, разбавляли EtOAc, промывали 1н. раствором HCl, насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением соединения 356-2. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,85 (с, 1H), 5,24 (т, J=3,9 Гц, 1H), 4,51 (д, J=3,9 Гц, 2H), 4,08 - 3,91 (м, 4H), 3,75 (с, 3H).

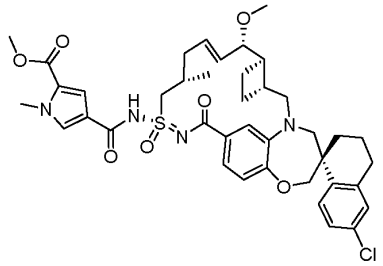
Стадия 3. Пример 356 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя пример 109 и 356-2. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,87 (с, 1H), 7,76 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,23 - 7,15 (м, 2H), 7,12 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,94 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,11 - 5,99 (м, 1H), 5,61 (дд, J=15,2, 8,9 Гц, 1H), 5,23 (т, J=3,7 Гц, 1H), 4,56 - 4,45 (м, 2H), 4,37 (дд, J=14,8, 6,4 Гц, 1H), 4,13 - 4,04 (м, 2H), 4,02 - 3,96 (м, 2H), 3,96 - 3,83 (м, 4H), 3,78 (дд, J=8,9, 3,6 Гц, 1H), 3,73 - 3,66 (м, 4H), 3,28 (с, 3H), 3,09 (дд, J=15,3, 10,2 Гц, 1H), 2,89 - 2,75 (м, 2H), 2,54 - 2,36 (м, 3H), 2,29 - 2,09 (м, 4H), 1,97 - 1,71 (м, 6H), 1,50 -1,40 (м, 1H), 1,16 (д, J=6,6 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): рассч. H+ для $C_{41}H_{50}ClN_5O_8S$: 808,31; найдено: 807,99.

Пример 357



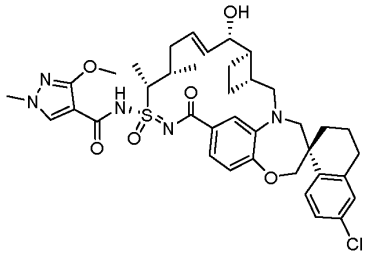
Пример 357 синтезировали таким же образом, как пример 75, используя (1r,3r)-3-фторциклобутан-1-амина гидрохлорид и пример 109. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,69 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,21 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,09 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,05 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,87 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,06 (д, J=15,4 Гц, 1H), 5,62 (дд, J=15,4, 8,9 Гц, 1H), 4,41 (с, 1H), 4,23 (д, J=12,7 Гц, 1H), 4,03 (с, 2H), 3,89 - 3,71 (м, 3H), 3,66 (д, J=14,2 Гц, 1H), 3,36 (с, 1H), 3,29 (с, 4H), 3,07 (дд, J=15,2, 9,9 Гц, 1H), 2,89 - 2,70 (м, 3H), 2,64 - 2,50 (м, 3H), 2,50 - 2,31 (м, 5H), 2,20 (с, 2H), 2,10 (д, J=13,6 Гц, 1H), 1,96 (с, 2H), 1,80 (д, J=6,9 Гц, 2H), 1,41 (т, J=13,1 Гц, 1H), 1,14 (д, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ [M+H] рассч. для $C_{37}H_{46}ClFN_4O_5S$: 713,29; найдено: 712,75.

Пример 358



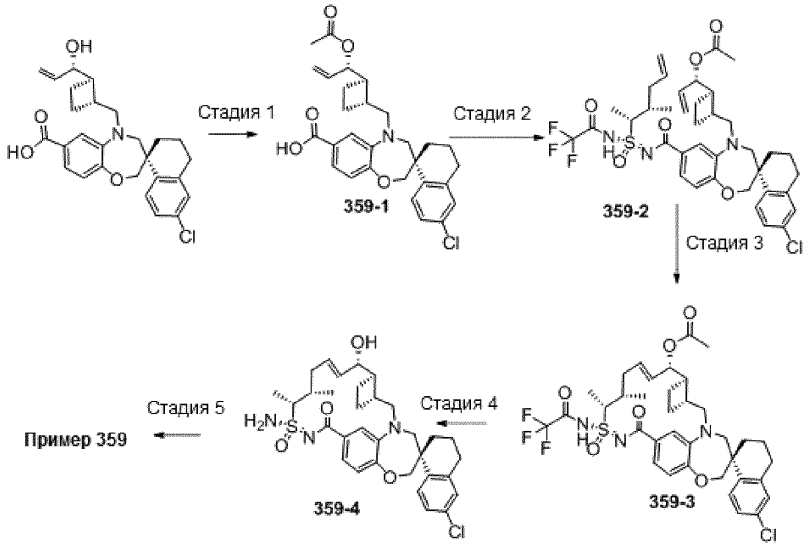
Пример 358 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 5-(метоксикарбонил)-1-метил-1Н-пиррол-3-карбоновую кислоту и пример 109. $^1$Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,74 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 7,51 (д, J=1,9 Гц, 1Н), 7,41 (дд, J=6,4, 1,8 Гц, 1Н), 7,20 (дд, J=8,5, 2,3 Гц, 1Н), 7,11 (д, J=2,4 Гц, 2Н), 6,97 (д, J=8,2 Гц, 2Н), 5,96 (дт, J=14,6, 6,6 Гц, 1Н), 5,59 (дд, J=15,5, 8,2 Гц, 1Н), 4,17 - 4,03 (м, 2Н), 4,00 (с, 2Н), 3,91 - 3,69 (м, 7Н), 3,29 (д, J=5,6 Гц, 4Н), 3,06 - 2,90 (м, 2Н), 2,88 - 2,68 (м, 3Н), 2,45 (д, J=10,3 Гц, 2Н), 2,32 - 1,57 (м, 8Н), 1,48 - 1,23 (м, 3Н), 1,11 (д, J=6,6 Гц, 3Н). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{40}H_{47}ClN_4O_7S$: 763,29 найдено: 763,12.

Пример 359



Способ 1.

Стадия 1. К перемешанному раствору (S)-6'-хлор-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-гидроксиаллил)циклобутил)метил)-3',4,4',5-тетрагидро-2Н,2'Н-спиро[бензо[b][1,4]оксазепин-3,1'-нафталин]-7-карбоновой кислоты (500 мг, 1,068 ммоль) в тетрагидрофуране добавляли пиридин (337 мг, 4,24 ммоль) и уксусный ангидрид (545 мг, 5,34 ммоль). Смесь перемешивали при 60°С в течение ночи, затем выпаривали растворители. Остаток растворяли в этилацетате и промывали водой. Органический слой концентрировали. Твердое вещество растворяли в $CH_2Cl_2$ и охлаждали до 0°С. К полученной смеси по каплям добавляли $SOCl_2$ (2 мл) при энергичном перемешивании. Перемешивали смесь при 0°С и оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры. После завершения реакции к смеси добавляли воду и энергично перемешивали в течение ночи. Требуемый продукт экстрагировали в ДХМ. Органическую фазу сушили над $Mg_2SO_4$ и выпаривали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 359-1.




Стадия 2. К перемешанному раствору соединения 359-1 (200 мг, 0,39 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли N-((S)-амино((2R,3S)-3-метилгекс-5-ен-2-ил)(оксо)-16-сульфанилиден)-2,2,2-трифторацетамид (110-2-2) (110 мг, 0,41 ммоль), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид.HCl (122 мг, 0,78 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридин (96 мг, 0,78 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем реакционную смесь разбавляли ДХМ, промывали 1н. HCl и насыщенным солевым раствором. Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и очищали нор-

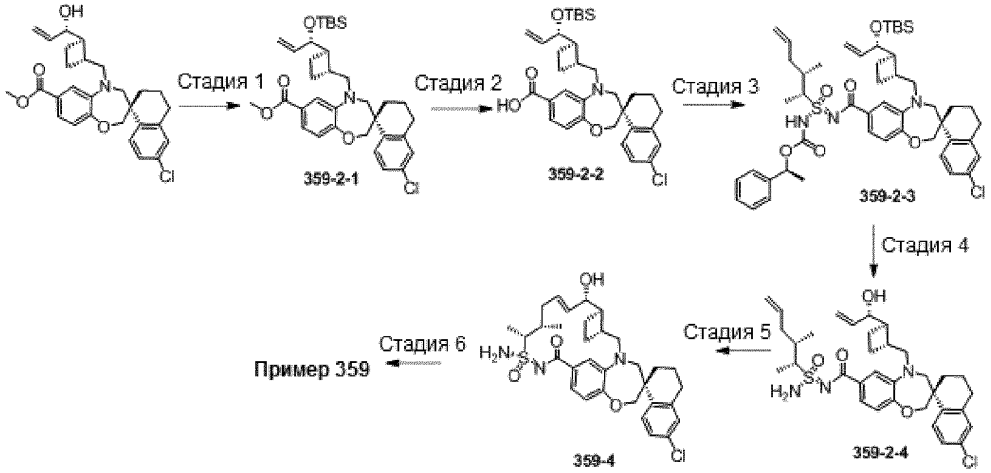
мально-фазовой хроматографией, используя 20-80% смесь EtOAc/гексаны, с получением промежуточного соединения 359-2.

Стадия 3. Синтез промежуточного соединения 359-3: Перемешанный раствор промежуточного соединения 359-2 (250 мг, 0,33 ммоль), катализатора Ховейды-Граббса II (61 мг, 0,098 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (90 мл) дегазировали аргоном. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и использовали остаток на следующей стадии.

Стадия 4. Получение промежуточного соединения 359-4. К перемешанному раствору промежуточного соединения 359-3 (58 мг, 0,079 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли воду (1 мл) и $K_2CO_3$ (38 мг, 0,39 ммоль) и перемешивали при 60°C в течение 24 ч. Добавляли воду и экстрагировали смесь дихлорметаном. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом магния и удаляли растворитель при пониженном давлении.

Стадия 5. Пример 359 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя 3-метокси-1-метил-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту и промежуточное соединение 359-4. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,83 - 7,66 (м, 3H), 5 7,33 (с, 1H), 7,21 (дд, J=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,10 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,95 (д, J=8,3 Гц, 1H), 5,85 - 5,74 (м, 1H), 5,70 - 5,62 (м, 1H), 4,19 - 4,00 (м, 3H), 3,80 (с, 3H), 3,31 (д, J=14,2 Гц, 2H), 3,07 (д, J=15,7 Гц, 2H), 2,89 - 2,69 (м, 3H), 2,61 - 2,35 (м, 3H), 2,25 - 1,67 (м, 10H), 1,58 (д, J=7,2 Гц, 3H), 1,44 (т, J=12,5 Гц, 2H), 1,28 (с, 2H), 1,02 (д, J=6,7 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{38}H_{46}ClN_5O_6S$: 736,29; найдено: 736,10.

Способ 2




Стадия 1. трет-Бутилхлордиметилсилан (4,5 г, 1,2 экв.) добавляли к раствору (S)-6'-хлор-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-гидроксиаллил)циклобутил)метил)-3',4,4',5-тетрагидро-2H,2'H-спиро[бензо[b][1,4]оксазепин-3,1'-нафталин]-7-карбоновой кислоты (12 г, 24,9 ммоль) и имидазола (2,2 г, 1,3 экв.) в ДМФА (60 мл). Через 2 ч реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой, 5% водным раствором LiCl и насыщенным солевым раствором. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток подвергали колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-100% EtOAc/гексаны). Фракции, содержащие продукт, объединяли и удаляли растворитель при пониженном давлении с получением соединения 359-2-1 (14,5 г, 97%). $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,69 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,46 -7,38 (м, 2H), 7,18 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,11 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,97 - 6,90 (м, 1H), 5,82 (ддд, J=16,7, 10,4, 6,0 Гц, 1H), 5,23 (дт, J=17,1, 1,6 Гц, 1H), 5,05 (дт, J=10,5, 1,5 Гц, 1H), 4,20 - 4,03 (м, 4H), 3,90 (с, 3H), 3,59 (д, J=14,2 Гц, 1H), 3,48 (дд, J=14,5, 4,0 Гц, 1H), 3,38 - 3,21 (м, 2H), 2,79 (к, J=5,3 Гц, 2H), 2,69 (тд, J=8,7, 3,9 Гц, 1H), 2,22 - 2,10 (м, 1H), 2,10 - 1,86 (м, 2H), 1,77 - 1,68 (м, 2H), 1,65 - 1,49 (м, J=9,3 Гц, 3H), 0,91 (с, 9H), 0,05 (с, 3H), 0,05 (с, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): $[M+H]^+$ рассч. для $C_{34}H_{46}ClNO_4Si$: 596,3; найдено: 596,2.

Стадия 2. Промежуточное соединение 359-2-1 (14,5 г, 24,3 ммоль) объединяли с гидроксидом лития (2,3 г, 4 экв.), водой (97 мл), метанолом (100 мл) и тетрагидрофураном (150 мл). Смесь нагревали при 60°C в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали in vacuo, затем подкисляли оставшийся раствор 1н. водным раствором HCl (120 мл). Смесь экстрагировали EtOAc и сушили объединенные органические фазы над сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 359-2-2. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,70 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,52 - 7,46 (м, 2H), 7,19 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,11 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,96 (д, J=8,7 Гц, 1H), 5,80 (ддд, J=16,8, 10,4, 6,0 Гц, 1H), 5,24 (дт, J=17,2, 1,6 Гц, 1H), 5,05 (дт, J=10,6, 1,5 Гц, 1H), 4,19 - 4,04 (м, 4H), 3,61 (д, J=14,3 Гц, 1H), 3,51 (дд, J=14,5, 4,0 Гц, 1H), 3,36 (д, J=14,3 Гц, 1H), 3,28 (дд, J=14,5, 9,5 Гц, 1H), 2,79 (д, J=4,5 Гц, 2H), 2,71 (тд, J=8,7, 4,0 Гц, 1H), 2,20 - 2,11 (м, 1H), 2,06 - 1,83 (м, 1H), 1,77 (к, J=8,4, 7,8 Гц, 2H), 1,65 (к, J=9,3 Гц, 2H), 1,55 (к, J=12,9, 12,2 Гц, 2H), 0,91 (с, 9H), 0,05 (д, J=4,5 Гц, 6H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): $[M+H]^+$ рассч. для $C_{33}H_{44}ClNO_4Si$: 582,3; найдено: 582,5.

Стадия 3. Промежуточное соединение 359-2-2 (13,2 г, 22,7 ммоль) объединяли с промежуточным

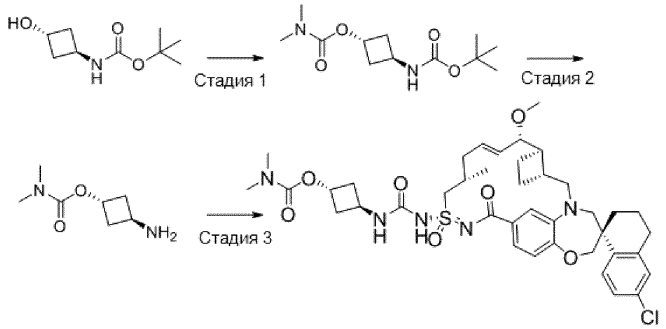
соединением 110-1-2 (7,72 г, 1,05 экв.), гидрохлоридом 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (3,87 г, 1,10 экв.), 4-диметиламинопиридином, (3,05 г, 1,10 экв.) и ДХМ (160 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (200 мл) и промывали водой (150 мл), насыщенным раствором $NaHCO_3$ (150 мл) и насыщенным раствором $NH_4Cl$ (150 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток подвергали колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-100% EtOAc/гексаны). Фракции, содержащие продукт, объединяли и удаляли растворитель при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 359-2-3. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): $[M+H]^+$ рассч. для $C_{49}H_{66}ClN_3O_6SSi$: 888,4; найдено: 889,6.

Стадия 4. Промежуточное соединение 359-2-3 (16,2 г, 18,2 ммоль) объединяли с ДХМ (300 мл) и трифторуксусной кислотой (100 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Вышеуказанные реагенты объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Большую часть летучих соединений удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли ДХМ (100 мл). Полученный раствор промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (2×300 мл). Водный слой промывали ДХМ (50 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором и сушили над сульфатом натрия, и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток подвергали флэш-хроматографии (0-100% EtOAc/гексаны). Фракции, содержащие продукт, объединяли и удаляли растворитель при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 359-2-4. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,83 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,75 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,51 (дд, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,10 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,93 (д, J=8,3 Гц, 1H), 5,85 (ддт, J=16,2, 11,4, 5,7 Гц, 1H), 5,75 (дт, J=10,4, 7,3 Гц, 1H), 5,33 - 5,23 (м, 1H), 5,15 - 5,06 (м, 3H), 4,21 - 4,03 (м, 1H), 3,94 (д, J=14,8 Гц, 1H), 3,66 (д, J=14,2 Гц, 1H), 3,60 - 3,48 (м, 1H), 3,26 (д, J=14,2 Гц, 1H), 3,12 (дд, J=14,8, 8,9 Гц, 1H), 2,81- 2,71 (м, 3H), 2,58 (дт, J=18,8, 8,5 Гц, 2H), 2,18 (дд, J=13,9, 6,6 Гц, 1H), 2,11-1,99 (м, 5H), 1,99 - 1,89 (м, 1H), 1,85 (к, J=9,2, 8,6 Гц, 2H), 1,74 - 1,43 (м, 3H), 1,37 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,12 (д, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): $[M+H]^+$ рассч. для $C_{34}H_{44}ClN_3O_4S$: 626,3; найдено: 626,8.

Стадия 5. Раствор промежуточного соединения 359-2-4 (300 мг, 0,48 ммоль) в ДХЭ (20 мл) дегазировали аргоном в течение 5 мин. Добавляли MgO (60 мг, 3,0 экв.) и катализатор Ховейды-Граббса II (60 мг, 0,20 экв.). Смесь перемешивали и дегазировали в течение 10 мин. Смесь нагревали при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали и добавляли ACN. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток подвергали колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 20-100% (20% MeOH/EtOAc)/гексаны). Фракции, содержащие продукт, объединяли и удаляли растворитель при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 359-4. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,77 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,50 - 7,43 (м, 2H), 7,20 (дд, J=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,10 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,94 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,42 (с, 2H), 5,81 (дд, J=16,1, 4,2 Гц, 1H), 5,77 - 5,65 (м, 1H), 4,20 (с, 1H), 4,10 (д, J=6,5 Гц, 2H), 3,83 (дд, J=15,3, 5,8 Гц, 1H), 3,77 (д, J=14,5 Гц, 1H), 3,57 (т, J=7,2 Гц, 1H), 3,37 (д, 1H), 3,15 - 3,07 (м, 1H), 2,83 - 2,73 (м, 3H), 2,73 - 2,60 (м, 1H), 2,51 (дт, J=17,1, 9,6 Гц, 2H), 2,16 (т, J=14,5 Гц, 1H), 2,08 - 2,02 (м, 1H), 2,01 - 1,77 (м, 4H), 1,72 - 1,47 (дд, J=18,1, 9,2 Гц, 4H), 1,41 (м, 4H), 1,11 (д, J=6,9 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): $[M+H]^+$ рассч. для $C_{32}H_{40}ClN_3O_4S$: 598,3; найдено: 598,5.

Стадия 6. Пример 359 получали таким же образом, как пример 18, используя промежуточное соединение 359-4 и 1-метил-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту.

Пример 360



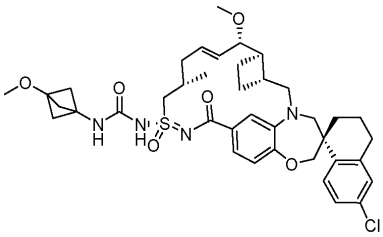

Стадия 1. Получение транс-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклобутилдиметилкарбамата: трет-бутил-транс-(3-гидроксициклобутил)карбамат (1000,0 мг, 5,341 ммоль) обрабатывали хлорангидридом диметилкарбаминовой кислоты (1723,0 мг, 16,02 ммоль, 3,0 экв.) в присутствии DMAP (1957,5 мг, 16,02 ммоль, 3 экв.) и DIPEA (3451,4 мг, 26,70 ммоль, 5 экв.) в ДХЭ (20 мл) при 60°C в течение 15 ч. Реакционную смесь гасили водой (30 мл) и целиком экстрагировали EtOAc (30 мл×3). Полученный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (30 мл) и сушили над $Na_2SO_4$. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученную неочищенную смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (13-50% EtOAc/гексан) с получением транс-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклобутилдиметилкарбамата.

Стадия 2. Получение транс-3-аминоциклобутилдиметилкарбамата, бис-соли с хлористоводородной кислотой. Транс-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклобутилдиметилкарбамат (114,2 мг, 0,442 ммоль)

обрабатывали 4н. HCl (6 мл) при комнатной температуре. Через 2 ч удаляли растворитель при пониженном давлении с получение транс-3-аминоциклобутилдиметилкарбамата, бис-соли с хлористоводородной кислотой.

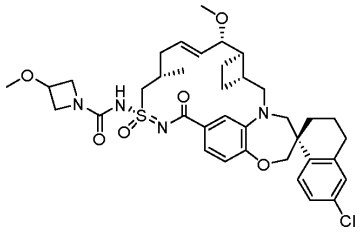
Стадия 3. Пример 360 синтезировали таким же образом, как пример 75, используя транс-3-аминоциклобутилдиметилкарбамат, бис-соль с хлористоводородной кислотой, и пример 109. $^1$H ЯМР (400 МГц, ацетон-$d_6$) δ 7,70 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,12 (дд, J=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,04 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,77 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,10 (шс, 1H), 5,48 (шс, 1H), 4,96 (brs, 1H), 4,30 (шс, 1H), 4,00 (с, 2H), 3,94 - 3,55 (м, 3H), 3,51 - 3,16 (м, 7H), 2,89 (д, J=13,0 Гц, 6H), 2,75 (д, J=16,5 Гц, 2H), 2,64 - 1,55 (м, 16H), 1,38 (т, J=12,6 Гц, 1H), 1,02 (д, J=6,7 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{40}H_{53}ClN_5O_7S$: 782,33; найдено: 781,74.

Пример 361



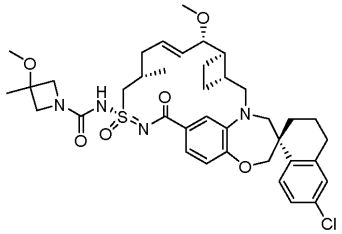
Пример 361 синтезировали таким же образом, как пример 75, используя 3-метоксибицикло[1.1.1]пентан-1-амина гидрохлорид и пример 109. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-$d_4$) 7,69 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,25 (шс, 1H), 7,11 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,07 - 6,96 (м, 2H), 6,80 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,08 (м, 1H), 5,50 (м, 1H), 4,05 - 3,92 (м, 3H), 3,89 -3,62 (м, 3H), 3,42 (д, J=10,2 Гц, 1H), 3,29 (с, 3H), 3,25 (с, 3H), 3,13 (дд, J=15,2, 10,2 Гц, 1H), 2,79 - 2,06 (м, 11H), 1,99 (с, 6H), 1,97 - 1,67 (м, 3H), 1,48 - 1,33 (м, 1H), 1,05 (д, J=6,6 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{39}H_{50}ClN_4O_6S$: 737,31; найдено: 736,72.

Пример 362



В 4-драхмовую колбу загружали пример 109 (1 экв., 0,025 ммоль, 15 мг), дифенилкарбонат (8 экв., 0,201 ммоль, 43,0 мг), N,N-диметиламинопиридин (5 экв., 0,125 ммоль, 15,3 мг) и MeCN (0,75 мл). Реакционную колбу закрывали и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. В отдельной колбе обрабатывали гидрохлорид 3-метоксиазетидина (10 экв., 0,251 ммоль, 31,0 мг), используя MeCN (0,5 мл) и триэтиламин (40 экв., 1,0 ммоль, 0,14 мл), затем объединяли с реакционной смесью, закрывали и нагревали до 50°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (60-100% MeCN в воде, 0,1% ТФК), и лиофилизировали с получением требуемого продукта, примера 362. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): $[M+H]^+$ рассч. для $C_{37}H_{47}ClN_4O_6S$: 711,2978; найдено: 710,79. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-$d_4$) δ 7,73 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,17 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,14 - 7,02 (м, 2H), 6,96 - 6,85 (м, 2H), 5,96 (дт, J=14,2, 6,7 Гц, 1H), 5,56 (дд, J=15,2, 9,1 Гц, 1H), 4,29 (дд, J=14,9, 6,3 Гц, 1H), 4,20 (с, 3H), 4,06 (д, J=2,2 Гц, 2H), 3,83 (д, J=15,2 Гц, 3H), 3,74 (дд, J=9,2, 3,7 Гц, 1H), 3,63 (т, J=17,6 Гц, 2H), 3,30 (с, 3H), 3,30 - 3,25 (м, 1H), 3,24 (с, 3H), 3,06 (дд, J=15,2, 10,3 Гц, 1H), 2,87 - 2,66 (м, 2H), 2,45 (дд, J=12,6, 7,9 Гц, 2H), 2,32 (п, J=9,1 Гц, 1H), 2,14 (ддд, J=27,8, 14,4, 8,6 Гц, 3H), 2,01 - 1,63 (м, 6H), 1,42 (дд, J=14,2, 10,8 Гц, 1H), 1,13 (д, J=6,6 Гц, 3H).

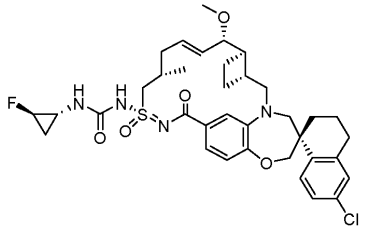
Пример 363



Пример 363 синтезировали таким же образом, как пример 362, используя пример 109 и 3-метокси-3-метилазетидина гидрохлорид. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): $[M+H]^{+\ рассч.}$ для $C_{38}H_{49}ClN_4O_6S$: 725,3134; найдено: 724,90. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-$d_4$) δ 7,73 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,17 (дд, J=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,13 - 7,05 (м, 2H), 6,95 - 6,86 (м, 2H), 5,96 (дт, J=14,2, 6,7 Гц, 1H), 5,56 (дд, J=15,2, 9,1 Гц, 1H), 4,29 (дд, J=14,9, 6,3 Гц, 1H), 4,11 -4,02 (м, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,88 - 3,54 (м, 6H), 3,31 - 3,29 (м, 1H), 3,26 (с, 3H), 3,24 (с, 3H), 3,06

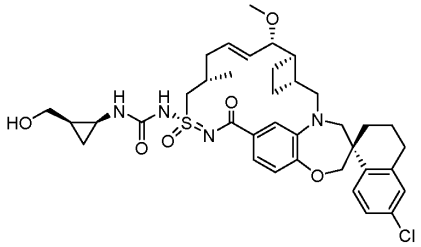
(дд, J=15,3, 10,3 Гц, 1H), 2,87 - 2,69 (м, 2H), 2,52 - 2,40 (м, 2H), 2,33 (к, J=9,0 Гц, 1H), 2,23 - 2,03 (м, 3H), 1,98 - 1,66 (м, 6H), 1,48 (с, 3H), 1,45 - 1,36 (м, 1H), 1,13 (д, J=6,6 Гц, 3H).

Пример 364



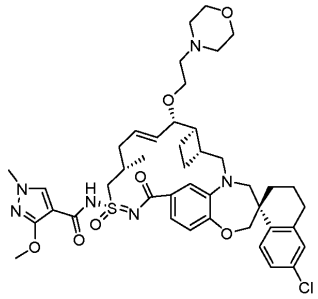
В высушенную в печи 4-драхмовую колбу загружали (1S,2R)-2-фторциклопропанкарбоновую кислоту (15 экв., 0,376 ммоль, 39,2 мг), толуол (0,75 мл), триэтиламин (16,5 экв., 0,414 ммоль, 0,058 мл) и дифенилфосфорилазид (15 экв., 0,376 ммоль, 0,081 мл). Колбу закрывали и нагревали до 85°C на предварительно нагретой песочной бане в течение 2 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, обрабатывали примером 109 (1 экв., 0,025 ммоль, 15 мг), закрывали и нагревали до 45°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc, промывали полунасыщенным водным раствором $NaHCO_3$, нейтрализовали 1н. раствором HCl и промывали насыщенным солевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенную реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (60-100% MeCN в воде, 0,1% ТФК) и лиофилизировали с получением требуемого продукта, примера 364. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): $[M+H]^+$ рассч. для $C_{36}H_{44}ClFN_4O_5S$: 699,2778; найдено: 698,72. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,71 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,19 - 7,05 (м, 3H), 6,98 -6,84 (м, 2H), 5,99 (дд, J=14,6, 7,5 Гц, 1H), 5,58 (дд, J=15,2, 9,0 Гц, 1H), 4,69 - 4,46 (м, 1H), 4,26 (дд, J=14,9, 6,4 Гц, 1H), 4,11 - 3,98 (м, 2H), 3,86 - 3,61 (м, 4H), 3,30 - 3,26 (м, 1H), 3,25 (с, 3H), 3,05 (дд, J=15,2, 10,3 Гц, 1H), 2,95 (ддд, J=20,9, 10,0, 5,1 Гц, 1H), 2,87 -2,68 (м, 2H), 2,55 - 2,41 (м, 2H), 2,41 - 2,29 (м, 1H), 2,25 - 2,04 (м, 3H), 2,01 - 1,67 (м, 6H), 1,41 (т, J=12,2 Гц, 1H), 1,37 - 1,22 (м, 1H), 1,12 (д, J=6,4 Гц, 3H), 0,96 (дддд, J=11,9, 7,8, 6,7, 5,3 Гц, 1H).

Пример 365



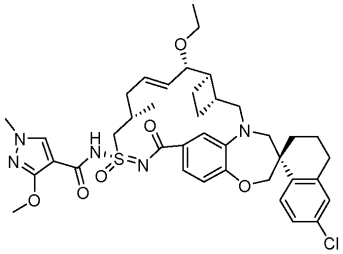
Пример 365 синтезировали таким же образом, как пример 316, используя промежуточное соединение 316-3 (напрямую со стадии 3) и пример 109. Абсолютную конфигурацию цис-циклопропановых стереоцентров не определяли и обозначали произвольно. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): $[M+H]^+$ рассч. для $C_{37}H_{47}ClN_4O_6S$: 711,2978; найдено: 710,84. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-$d_4$) δ 7,73 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,19 - 7,12 (м, 2H), 7,10 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,90 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,01 (дт, J=14,3, 6,8 Гц, 1H), 5,57 (дд, J=15,3, 8,9 Гц, 1H), 4,26 (тд, J=15,5, 6,5 Гц, 1H), 4,11 - 3,98 (м, 2H), 3,89 - 3,60 (м, 5H), 3,44 - 3,36 (м, 1H), 3,31 - 3,26 (м, 1H), 3,25 (с, 3H), 3,05 (дд, J=15,2, 10,4 Гц, 1H), 2,87 - 2,63 (м, 3H), 2,54 - 2,41 (м, 2H), 2,35 (дт, J=17,7, 9,6 Гц, 1H), 2,25 - 2,03 (м, 3H), 2,01 - 1,66 (м, 6H), 1,42 (т, J=13,8 Гц, 1H), 1,35 - 1,21 (м, 1H), 1,12 (д, J=6,3 Гц, 3H), 0,99 (к, J=7,4 Гц, 1H), 0,44 (к, J=5,6 Гц, 1H).

Пример 366



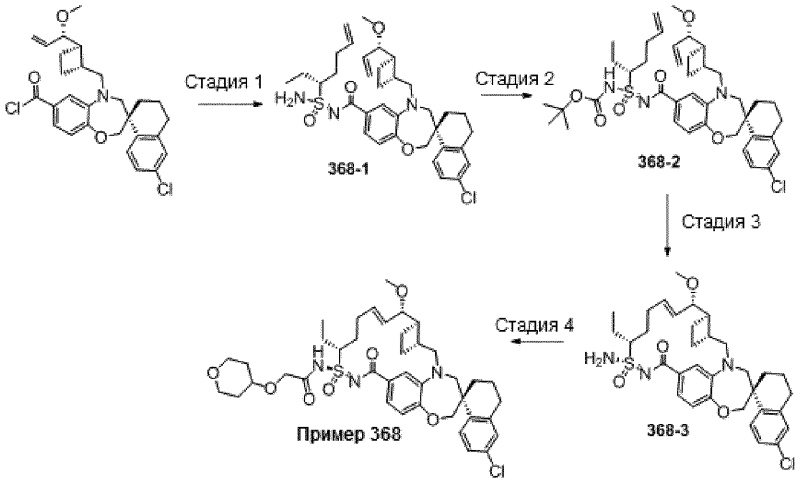
Пример 366 синтезировали таким же образом, как пример 367, используя пример 223 и 4-(2-йодэтил)морфолин вместо йодэтана. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{43}H_{55}ClN_6O_7S$: 835,4; найдено: 835,0.

Пример 367



Пример 223 (10 мг, 0,014 ммоль) растворяли в ДМФА (0,1 мл). Добавляли NaH при комнатной температуре, затем йодэтан (10 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80°C в металлическом нагревательном блоке. Ход реакции контролировали по ЖХМС. После обнаружения полного расходования исходного вещества остаток напрямую очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ на системе Gilson (60:40 → 100 MeCN/$H_2O$, 0,1% ТФК) с получением примера 367. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{39}H_{48}ClN_5O_6S$: 750,3; найдено: 750,0.

Пример 368




Стадия 1. К перемешанному раствору (S)-6'-хлор-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-метоксиаллил)циклобутил)метил)-3',4,4',5-тетрагидро-2H,2'H-спиро[бензо[b][1,4]оксазепин-3,1'-нафталин]-7-карбонилхлорида (600 мг, 1.19 ммоль) в ацетонитриле (12 мл) добавляли пиридазин (105 мг, 1,31 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 10 мин. Добавляли раствор смеси диастереомеров (3R)-N'-(трет-бутилдиметилсилил)гепт-6-ен-3-сульфонимидамида (383 мг, 1,31 ммоль) в ацетонитриле и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь разбавляли ДХМ, промывали водой и насыщенным солевым раствором. Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения 368-1.

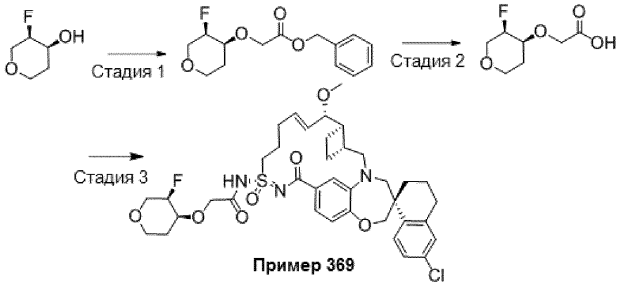
Стадия 2. К перемешанному раствору соединения 368-1 (700 г, 1,09 ммоль) в ДХМ (14 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (334 мг, 1,53 ммоль), триметиламин (132 мг, 1,3 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридин (13 мг, 0,10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем реакционную смесь разбавляли ДХМ, промывали 1н. HCl, насыщенным солевым раствором и затем насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения 368-2.

Стадия 3. Перемешанный раствор соединения 368-2 (600 мг, 0,81 ммоль) и катализатора Ховейды-Граббса II (50,6 мг, 0,08 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (270 мл) дегазировали аргоном. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и очищали обращенно-фазовой хроматографией, используя 65-95% ацетонитрила с 0,1% ТФК, с получением соединения 368-3.

Стадия 4. К перемешанному раствору соединения 368-3 (80 мг, 0,13 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли 2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)уксусную кислоту (31 мг, 0,196 ммоль), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид.HCl (40 мг, 0,26 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридин (31,9 мг, 0,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Затем реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали 1н. раствором HCl и насыщенным солевым раствором. Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и очищали обращенно-фазовой хроматографией, используя 70-95% ацетонитрила с 0,1% ТФК, с получением примера 368, $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,71 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,45 (дд, J=8,3, 1,9 Гц, 1H), 7,37 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,16 (дд, J=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,07 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,91 (д, J=8,2 Гц, 1H), 5,75 (тд, J=11,0, 5,2 Гц, 1H), 5,38 (т, J=10,3 Гц, 1H), 4,16 (с, 3H), 4,11 - 3,92 (м, 5H), 3,84 (д, J=15,3 Гц, 1H), 3,78 - 3,67 (м, 2H), 3,55 (ддд, J=11,8, 8,7, 4,1 Гц, 3H), 3,41 (д, J=14,7 Гц, 2H), 3,31 (с, 5H), 2,96 - 2,64 (м, 3H), 2,39 (к, J=8,8 Гц, 1H), 2,28 (т, J=13,7 Гц, 2H), 2,19 -

1,58 (м, 15H), 1,42 (т, J=12,8 Гц, 1H), 1,25 (с, 2H), 1,02 (т, J=7,4 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{40}H_{52}ClN_3O_7S$: 754,32; найдено: 754,15.

Пример 369

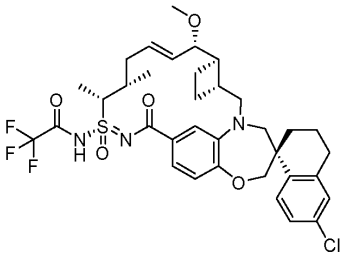



Стадия 1. (3R,4S)-3-Фтортетрагидро-2H-пиран-4-ол (500 мг, 4,162 ммоль) и бензил-2-бромацетат (1,049 г, 4,579 ммоль, 1,1 экв.) обрабатывали KHMDS (1,0 M в ТГФ, 4,16 мл, 4,16 ммоль) в ТГФ (15 мл) при -78°C в течение 2 ч. Полученную смесь концентрировали, удаляя ТГФ, и суспендировали остаток в $CH_2Cl_2$. Суспензию отфильтровывали и концентрировали фильтрат с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-40% EtOAc/гексан) с получением бензил-2-(((3R,4S)-3-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)ацетата. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,41 - 7,29 (м, 5H), 5,21 (с, 2H), 4,30 (с, 2H), 4,03 - 3,96 (м, 1H), 3,92 - 3,87 (м, 1H), 3,81 - 3,70 (м, 1H), 3,61 - 3,41 (м, 3H), 2,02 - 1,92 (м, 1H), 1,86 - 1,80 (м, 1H).

Стадия 2. Бензил-2-(((3R,4S)-3-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)ацетат (50,0 мг, 1,983 мг) обрабатывали 10% Pd/C (1,9 мг) в EtOAc (5 мл) в атмосфере водорода при атмосферном давлении в течение 2 ч. Катализатор отфильтровывали через целит и концентрировали полученный фильтрат. Неочищенную 2-(((3R,4S)-3-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)уксусную кислоту сразу использовали на следующей стадии без дополнительной очистки и определения характеристик.

Стадия 3. Пример 369 синтезировали таким же образом, как пример 21, используя 2-(((3R,4S)-3-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)уксусную кислоту. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,74 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,39 (дд, J=8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,18 (дд, J=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,07 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,91 (д, J=8,2 Гц, 1H), 5,93 - 5,64 (м, 2H), 4,98 - 4,77 (м, 1H), 4,35 - 4,20 (м, 2H), 4,15 - 3,97 (м, 4H), 3,88 (п, J=9,4 Гц, 3H), 3,81 - 3,51 (м, 5H), 3,29 (с, 3H), 3,06 - 2,96 (м, 1H), 2,81 - 2,69 (м, 3H), 2,47 - 2,21 (м, 4H), 2,14 - 2,02 (м, 4H), 1,92 (п, J=8,6 Гц, 3H), 1,77 - 1,69 (м, 3H), 1,38 (т, J=12,9 Гц, 2H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{38}H_{47}ClFN_3O_7S$: 744,28; найдено: 744,28.

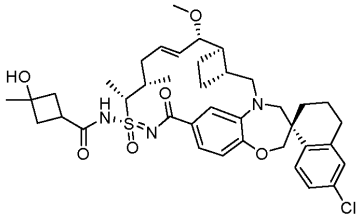
Пример 370



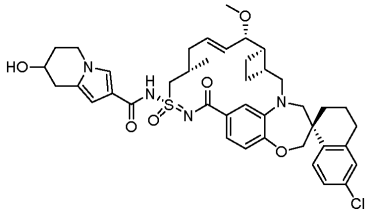
$^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-$d_4$) δ 7,75 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,12 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=8,2, 1,8 Гц, 1H), 6,95 - 6,93 (м, 2H), 5,99 - 5,92 (м, 1H), 5,59 (дд, J=15,2, 9,2 Гц, 1H), 4,54 - 4,49 (м, 1H), 4,13 - 4,07 (м, 2H), 3,84 (д, J=15,2 Гц, 1H), 3,73 (дд, J=9,4, 3,4 Гц, 1H), 3,65 (д, J=14,0 Гц, 1H), 3,37 - 3,29 (м, 2H), 3,24 (с, 3H), 3,16 - 3,06 (м, 1H), 2,88 - 2,73 (м, 3H), 2,50 - 1,72 (м, 10H), 1,57 (д, J=7,2 Гц, 3H), 1,45 (т, J=13,0 Гц, 1H), 1,16 (д, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{35}H_{41}ClF_3N_3O_5S$: 708,25; найдено: 708,2.

Пример 371.

Смесь 3-гидрокси-3-метилциклобутанкарбоновой кислоты (2,6 мг, 0,0196 ммоль) и примера 110 (8,0 мг, 0,0131 ммоль) в ДХМ (1,0 мл) охлаждали до 0°C. Добавляли 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид, HCl соль (5,0 мг, 0,0261 ммоль), затем DMAP (3,2 мг, 0,0261 ммоль). Реакционную смесь убирали с охлаждающей бани и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали для удаления ДХМ, разбавляли ДМФА (1 мл), фильтровали и очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ на системе Gilson (60-100% ACN/$H_2O$ с 0,1% ТФК). Требуемые фракции объединяли и замораживали с получением примера 371. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): рассч. H+ для $C_{39}H_{50}ClN_3O_6S$: 724,31; найдено: 723,99.

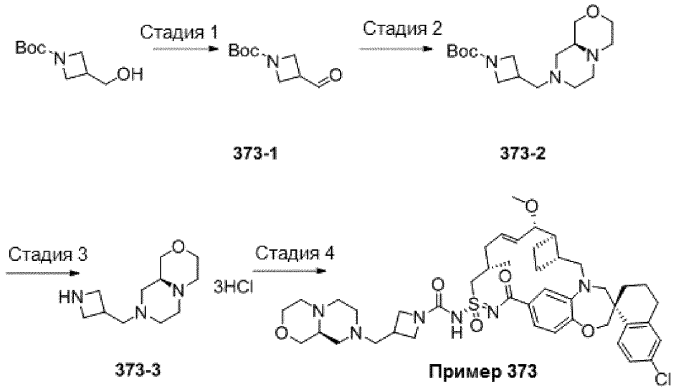


Пример 372



Пример 306 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя гидрокси-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-2-карбоновую кислоту и пример 109. ЖХМ(ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{41}H_{49}ClN_4O_6S$: 761,3; найдено: 761,0.

Пример 373




Стадия 1. Синтез соединения 373-1. трет-Бутил-3-(гидроксиметил)азетидин-1-карбоксилат (139 мг, 0,742 ммоль) растворяли в ДХМ (5,0 мл) и охлаждали до 0°C, добавляли периодинан Десс-Мартина (409 мг, 0,965 ммоль). Реакционную смесь убирали с охлаждающей бани и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем реакционную смесь обрабатывали 1н. тиосульфатом натрия (10,0 мл) и насыщенным раствором $NaHCO_3$ (10,0 мл), энергично перемешивали в течение 15 мин. Затем смесь разбавляли ДХМ (20,0 мл), разделяли слои и промывали органический слой насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением соединения 373-1.

Стадия 2. Синтез соединения 373-2. (9aS)-l,3,4,6,7,8,9,9a-Октагидропиразино[2,1-c][1,4]оксазина дигидрохлорид (713 мг, 3,31 ммоль) суспендировали в ДХМ (10,0 мл) при комнатной температуре, по каплям добавляли 25 мас.% NaOMe в MeOH (1,55 мл). Полученную молочную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, обрабатывали EtOAc при комнатной температуре в течение 1 ч, затем фильтровали. Фильтрат концентрировали и сушили над вакуумной линией в течение ночи. Соединение в форме свободного основания (57,6 мг, 0,405 ммоль) растворяли в ДХМ (4,0 мл) при комнатной температуре. Добавляли соединение 373-1 (50,0 мг, 0,27 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 часов, затем добавляли STAB (85,8 мг, 0,405 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, удаляя ДХМ, снова растворяли в EtOAc и обрабатывали 1н. NaOH, разделяли слои. Водный слой дважды экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением соединения 373-2. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): рассч. H+ для $C_{16}H_{29}N_3O_3$: 312,22; найдено: 312,23.

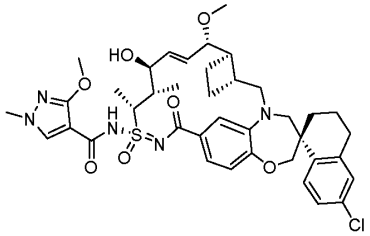
Стадия 3. Синтез соединения 373-3. Соединение 373-2 (84,0 мг, 0,27 ммоль) растворяли в ДХМ (1,0 мл) при комнатной температуре, добавляли 4н. HCl в 1,4-диоксане (0,27 мл, 1,08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, три раза выпаривали вместе с EtOAc, затем сушили над вакуумной линией с получением соединения 373-3.

Стадия 4. Пример 373 синтезировали таким же образом, как пример 75, используя пример 109 и 373-3, и DIEA. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): рассч. H+ для $C_{44}H_{59}ClN_6O_6S$: 835,39; найдено: 835,26.

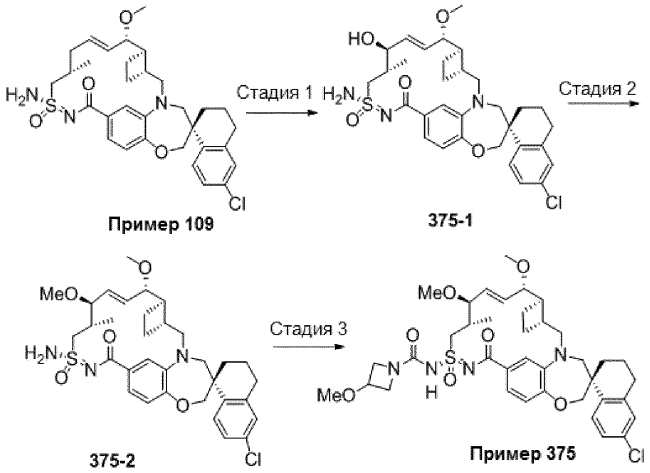
Пример 374.

Пример 374 синтезировали таким же образом, как пример 279, используя пример 188 и диоксид селена (40 экв.). $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-$d_4$) δ 7,97 (с, 1H), 7,75 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,25 - 7,16 (м, 2H), 7,12

(д, J=2,3 Гц, 2H), 6,92 (дд, J=8,2, 2,1 Гц, 1H), 6,18 - 6,06 (м, 1H), 5,82 - 5,74 (м, 1H), 4,43 - 4,26 (м, 2H), 4,10 (с, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,86 -3,76 (м, 6H), 3,70 - 3,61 (м, 1H), 3,27 (с, 3H), 3,18 - 3,08 (м, 1H), 2,91 - 2,72 (м, 2H), 2,57 -2,27 (м, 3H), 2,14 - 2,05 (м, 1H), 1,99 - 1,79 (м, 6H), 1,71 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,53 - 1,41 (м, 1H), 1,27 (д, J=8,8, 7,0 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): рассч. H+ для $C_{39}H_{48}ClN_5O_7S$: 766,30; найдено: 765,05.



Пример 375



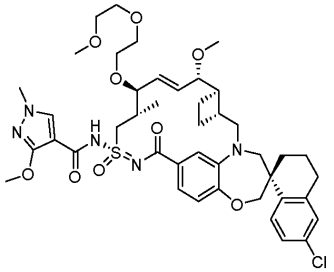

Стадия 1. Пример 109 (445 мг, 0,744 ммоль) растворяли в диоксане (7 мл).

Одной порцией добавляли диоксид селена (330 мг, 4 экв.) добавляли. Смесь нагревали до кипения с обратным холодильником, пока ЖХМС не показала примерно 50% превращение в соответствующий аллиловый спирт. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и очищали остаток обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ на системе Gilson (40-90% ACN/$H_2O$ с 0,1% ТФК) с получением промежуточного соединения 375-1. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-$d_4$) δ 7,76 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,29 (дд, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,18 (дд, J=8,6, 2,3 Гц, 1H), 7,11 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,07 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,84 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,25 (дд, J=15,3, 6,1 Гц, 1H), 5,76 (дд, J=15,5, 9,0 Гц, 1H), 4,38 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,26 (дд, J=15,0, 6,1 Гц, 1H), 4,09 - 4,00 (м, 2H), 3,93 - 3,81 (м, 2H), 3,65 (д, J=14,1 Гц, 1H), 3,30 (м, 6H), 3,10 - 3,03 (м, 1H), 2,87 - 2,70 (м, 3H), 2,57 -2,30 (м, 2H), 2,25 - 2,09 (м, 2H), 2,01 - 1,66 (м, 7H), 1,43 (т, J=12,7 Гц, 1H), 1,21 (д, J=6,9 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{32}H_{40}ClN_3O_5S$: 614,3; найдено: 614,1.

Стадия 2. ди-трет-Бутилдикарбонат (16,9 мг, 77,4 мкмоль) добавляли к перемешанной смеси промежуточного соединения 375-1 (31,7 мг, 51,6 мкмоль), триэтиламина (21,6 мкл, 155 мкмоль), 4-(диметиламино)пиридина (18,9 мг, 155 мкмоль) и воды (4,6 мкл, 260 мкмоль) в тетрагидрофуране (3,0 мл) при 0°C и нагревали полученную смесь до комнатной температуры. Через 40 мин добавляли раствор лимонной кислоты (200 мг) в воде (5 мл). Добавляли этилацетат (60 мл). Органический слой последовательно промывали водой (30 мл) и смесью воды и насыщенного солевого раствора (1:1 об.:об., 30 мл), затем сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в тетрагидрофуране (1,0 мл), перемешивали и охлаждали до -40°C. Через шприц добавляли йодметан (32,2 мкл, 516 мкмоль). Через 1 мин через шприц добавляли раствор бис(триметилсилил)амида калия (1,0 М в тетрагидрофуране) в течение 1 мин. Через 1 мин полученную смесь нагревали до комнатной температуры. Через 30 мин добавляли раствор фосфорной кислоты (260 мг) и дегидрата дигидрофосфата натрия (90 мг) в воде (10 мл). Добавляли этилацетат (60 мл). Органический слой последовательно промывали смесью воды и насыщенного солевого раствора (1:1 об.:об., 30 мл) и насыщенным солевым раствором (2×30 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане (10 мл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре. Добавляли трифторуксусную кислоту (1,0 мл). Через 20 мин добавляли трифторуксусную кислоту (0,55 мл). Через 30 мин добавляли раствор дегидрата дигидрофосфата натрия (6,3 г) в воде (15 мл). Добавляли насыщенный солевой раствор (10 мл) и экстрагировали водный слой дихлорметаном (2×30 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (0 - 70% этилацетата в дихлорметане) с получением соединения 375-2.

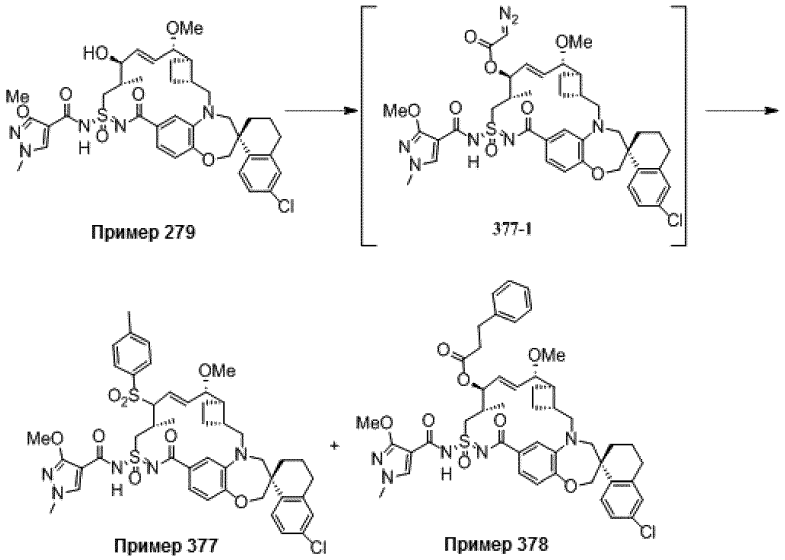
Стадия 2. Пример 375 синтезировали таким же образом, как пример 244, используя соединение 375-2 вместо 240-1. $^1$H ЯМР (400 МГц, ацетон-$d_6$) δ 7,77 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,18 - 7,03 (м, 3H), 6,96 (д, J=8,1 Гц, 1H), 5,94 (дд, J=15,3, 8,1 Гц, 1H), 5,80 (дд, J=15,3, 9,0 Гц, 1H), 4,35 - 4,16 (м, 4H), 4,13 (д, J=12,2 Гц, 1H), 4,08 (д, J=12,1 Гц, 1H), 3,97 - 3,44 (м, 6H), 3,39 (д, J=14,2 Гц, 1H), 3,30 (с, 3H), 3,28 (с, 3H), 3,25 (с, 3H), 3,18 (дд, J=15,3, 10,4 Гц, 1H), 3,05 - 1,38 (м, 14H), 1,23 (д, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: 741,2.

Пример 376



Пример 376 синтезировали таким же образом, как пример 283, используя 1-йод-2-(2-метоксиэтокси)этан и пример 279. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-$d_4$) δ 8,09 (с, 1H), 7,75 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,41 - 7,31 (м, 1H), 7,23 - 7,14 (м, 2H), 7,12 (м, 1H), 6,92 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,05 (дд, J=15,4, 7,3 Гц, 1H), 5,85 (дд, J=15,4, 8,5 Гц, 1H), 4,15 - 4,01 (м, 9H), 3,82 (м, 5H), 3,76 - 3,58 (м, 6H), 3,54 - 3,44 (м, 4H), 3,41 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,35 (с, 3H), 3,30 (с, 3H), 3,19 - 3,06 (м, 1H), 2,89 - 2,73 (м, 2H), 2,51 (ш, 2H), 2,27 (м, 1H), 2,11 (м, 1H), 2,0 - 1,89 (м, 2H), 1,82 (м, 3H), 1,46 (т, J=11,7 Гц, 1H), 1,20 (д, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{43}H_{56}ClN_5O_9S$: 854,3; найдено: 854,1.

Пример 377 и 378

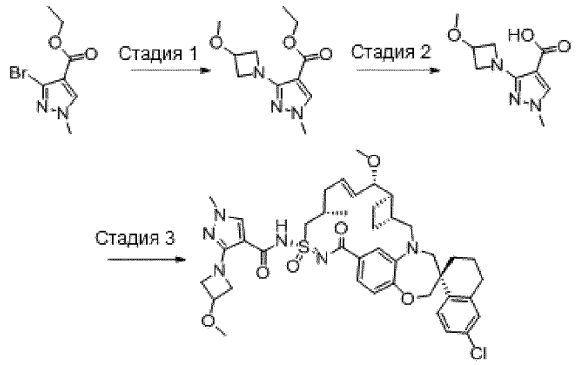



2-(2-Тозилгидразоно)ацетилхлорид (34,4 мг, 132 мкмоль) и N,N-диметиланилин (33,5 мкл, 264 мкмоль) последовательно добавляли к перемешанному раствору примера 279 (33,1 мг, 44,0 мкмоль) в дихлорметане (0,9 мл) при 0°C. Через 7 мин полученную смесь нагревали до комнатной температуры. Через 55 мин последовательно добавляли 2-(2-тозилгидразоно)ацетилхлорид (80,0 мг, 307 мкмоль) и N,N-диметиланилин (80,0 мкл, 630 мкмоль). Через 13 мин полученную смесь охлаждали до 0°C и через шприц добавляли триэтиламин (163 мкл, 1,17 ммоль). Через 20 мин последовательно добавляли толуол (60 мл) и смесь моногидрата дигидрофосфата натрия (160 мг) и гептагидрата гидрофосфата натрия (1,04 г) в воде (100 мл). Двухфазную смесь перемешивали и разделяли слои. Органический слой последовательно промывали смесью моногидрата дигидрофосфата натрия (80 мг) и гептагидрата гидрофосфата натрия (502 мг) в воде (50 мл), раствором лимонной кислоты (100 мг) в воде (50 мл) и водой (50 мл); сушили над безводным сульфатом натрия; фильтровали; и концентрировали при пониженном давлении до объема 8,5 мл. Полученную смесь, содержащую неочищенное соединение 377-1, в течение 90 мин добавляли с помощью шприцевого насоса к энергично перемешиваемой смеси комплекса трифторметансульфоната меди (I) с толуолом (6,7 мг, 22 мкмоль) и толуола (5,0 мл) при 100°C. Через 15 мин полученную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (0,1% трифторуксусной кислоты в смеси ацетонитрил/вода) с получением примера 377 в виде смеси диастереомеров 1:1. $^1$H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6) δ 8,21 - 6,64 (м, 11H), 6,20 - 5,79 (м, 1H), 5,74 - 5,14 (м, 2H), 4,25 - 2,99 (м, 17H), 2,99 - 1,17 (м, 17H), 1,13 (д, J=6,9 Гц, 1,5H), 1,06 (д, J=6,9 Гц, 1,5H). ЖХМС: 890,1. После дополнительного

элюирования получали пример 378. $^1$H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6) δ 8,10 (с, 1H), 7,79 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,53 - 6,32 (м, 10H), 6,32 - 5,21 (м, 3H), 4,29 - 2,84 (м, 8H), 4,08 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 3,23 (с, 3H), 2,83 - 1,21 (м, 18H), 1,15 (д, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: 884,2.

Пример 379.

Стадия 1. Получение этил-3-(3-метоксиазетидин-1-ил)-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксилата. Реакционную смесь этил-3-бром-1-метилпиразол-4-карбоксилата (150 мг, 0,64 ммоль), 3-метоксиазетидина гидрохлорида (119,3 мг, 0,97 ммоль), $Cs_2CO_3$ (629,09 мг, 1,93 ммоль) и XtanTphos Pd G3 (122,07 мг, 0,13 ммоль) в N-метил-2-пирролидоне (3 мл) нагревали при 120°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали, промывали водой, экстрагировали EtOAc, сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и очищали на силикагелевой колонке (элюировали смесью 0-100% EtOAc/гексан) с получением продукта.

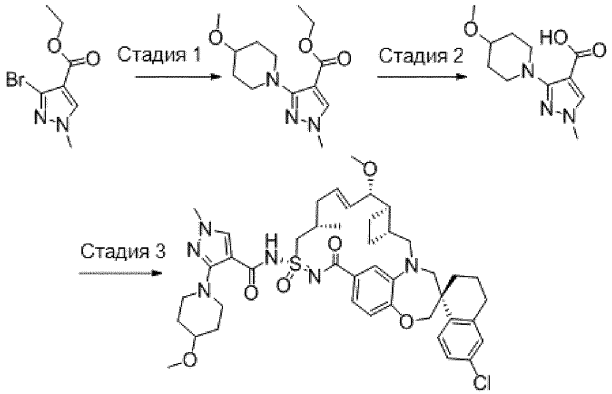



Стадия 2. Получение 3-(3-метоксиазетидин-1-ил)-1-метил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты. Реакционную смесь этил-3-(3-метоксиазетидин-1-ил)-1-метилпиразол-4-карбоксилата (14 мг, 0,06 ммоль), 2 M NaOH (0,06 мл) в EtOH (1,0 мл) и воде (0,5 мл) перемешивали при 45°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали, концентрировали, выпаривали вместе с толуолом для удаления влаги и использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 3. Пример 379 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя пример 109 вместо примера 5 и 3-(3-метоксиазетидин-1-ил)-1-метил-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту вместо 3-метоксипропионовой кислоты. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,82 - 7,70 (м, 2H), 7,29 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=8,6, 2,3 Гц, 1H), 7,14 - 7,04 (м, 2H), 6,91 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,10 (дт, J=14,2, 6,7 Гц, 1H), 5,61 (дд, J=15,4, 8,6 Гц, 1H), 4,56 (дд, J=8,8, 6,3 Гц, 1H), 4,51 - 4,45 (м, 1H), 4,33 - 4,23 (м, 2H), 4,19 (дд, J=8,7, 4,4 Гц, 1H), 4,13 - 4,02 (м, 3H), 4,02 - 3,91 (м, 2H), 3,86 (д, J=15,1 Гц, 1H), 3,78 (дд, J=8,5, 2,8 Гц, 1H), 3,74 (с, 2H), 3,69 (д, J=14,3 Гц, 1H), 3,29 (с, 3H), 3,08 (дд, J=14,9, 9,3 Гц, 2H), 2,92 - 2,70 (м, 3H), 2,49 (д, J=26,9 Гц, 4H), 2,33 - 2,19 (м, 2H), 2,19 -2,05 (м, 2H), 2,02 - 1,73 (м, 6H), 1,46 (д, J=11,8 Гц, 1H), 1,16 (д, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{41}H_{51}ClN_6O_6S$: 791,33; найдено: 791,13.

Пример 380.

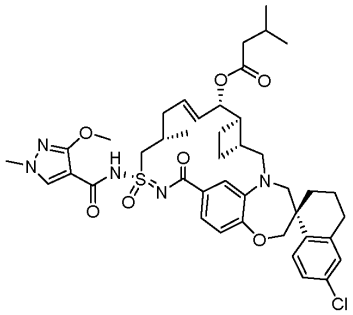
Стадия 1. Получение этил-3-(4-метокси-1-пиперидил)-1-метилпиразол-4-карбоксилата. Реакционную смесь этил-3-бром-1-метилпиразол-4-карбоксилата (200 мг, 0,86 ммоль), 4-метоксипиперидина (197,67 мг, 1,72 ммоль), $Cs_2CO_3$ (838,79 мг, 2,57 ммоль) и XtanTphos Pd G3 (162,76 мг, 0,17 ммоль) в диметилацетамиде (5 мл) нагревали при 120°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали, промывали водой, экстрагировали EtOAc, сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/гексан) с получением продукта (14 мг).




Стадия 2. Получение 3-(4-метокси-1-пиперидил)-1-метилпиразол-4-карбоновой кислоты. Реакционную смесь этил-3-(4-метокси-1-пиперидил)-1-метилпиразол-4-карбоксилата (14 мг, 0,05 ммоль), 2M NaOH (0,05 мл) в EtOH (1 мл) и воде (0,5 мл) нагревали при 45°C в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждали, концентрировали, выпаривали вместе с толуолом для удаления влаги и использовали на следующей стадии без очистки.

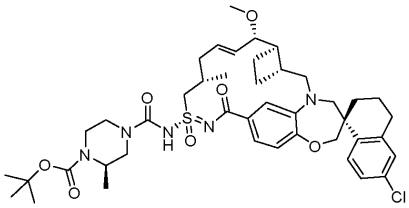
Стадия 3. Пример 380 синтезировали таким же образом, как пример 18, используя пример 109 вместо примера 5 и 3-(4-метокси-1-пиперидил)-1-метилпиразол-4-карбоновую кислоту вместо 3-метоксипропионовой кислоты. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,92 (с, 1H), 7,76 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,27 (дд, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,12 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,91 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,11 (дт, J=14,5, 6,9 Гц, 1H), 5,62 (дд, J=15,3, 8,7 Гц, 1H), 4,32 (дд, J=14,8, 6,4 Гц, 1H), 4,14 - 3,97 (м, 3H), 3,91 - 3,74 (м, 5H), 3,70 (д, J=14,3 Гц, 1H), 3,52 - 3,45 (м, 1H), 3,42 (с, 2H), 3,29 (с, 3H), 3,27 - 3,22 (м, 3H), 3,13 - 3,00 (м, 2H), 2,90 - 2,69 (м, 3H), 2,46 (с, 3H), 2,36 - 2,20 (м, 2H), 2,10 (т, J=17,1 Гц, 4H), 1,94 (д, J=5,1 Гц, 2H), 1,91 - 1,65 (м, 6H), 1,45 (т, J=11,8 Гц, 1H), 1,15 (д, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{43}H_{55}ClN_6O_6S$: 819,36; найдено: 819,20.

Пример 381



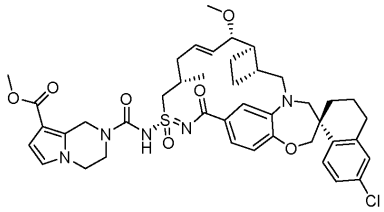
Пример 381 синтезировали таким же образом, как пример 223, используя 3-метилбутановую кислоту и промежуточное соединение 266-2. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,84 (с, 1H), 7,76 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,50 (дд, J=8,3, 1,9 Гц, 1H), 7,36 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,20 (дд, J=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,10 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,94 (д, J=8,3 Гц, 1H), 5,93 (дт, J=13,6, 6,6 Гц, 1H), 5,73 (дд, J=15,7, 6,1 Гц, 1H), 5,33 (т, J=5,7 Гц, 1H), 4,21 -3,97 (м, 6H), 3,96 - 3,62 (м, 6H), 3,32 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,04 (дд, J=15,2, 9,6 Гц, 1H), 2,88 - 2,70 (м, 2H), 2,61 (д, J=18,4 Гц, 1H), 2,55 - 2,23 (м, 3H), 2,20 - 1,99 (м, 4H), 1,97 - 1,60 (м, 5H), 1,34 (д, J=52,1 Гц, 3H), 1,12 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,94 (дд, J=6,4, 5,2 Гц, 6H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{42}H_{52}ClN_5O_7S$: 807,42; найдено: 807,17.

Пример 382



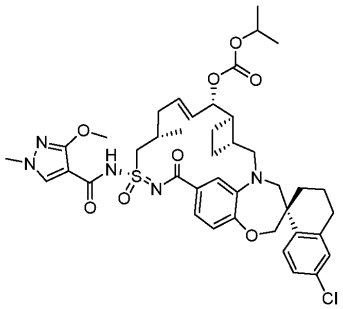
Пример 382 синтезировали таким же образом, как пример 75, используя пример 109 и трет-бутил-(2R)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,74 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,18 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,14 - 7,07 (м, 2H), 6,95 (дд, J=8,1, 1,7 Гц, 1H), 6,88 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,01 - 5,90 (м, 1H), 5,58 (дд, J=15,2, 9,3 Гц, 1H), 4,40 (дд, J=14,8, 6,3 Гц, 1H), 4,35 - 4,23 (м, 1H), 4,18 - 4,02 (м, 3H), 3,85 (д, J=14,6 Гц, 2H), 3,76 (дд, J=9,3, 3,7 Гц, 1H), 3,71 - 3,56 (м, 2H), 3,27 - 3,24 (м, 4H), 3,17 -2,98 (м, 3H), 2,89 - 2,70 (м, 2H), 2,55 - 2,41 (м, 2H), 2,38 - 2,23 (м, 1H), 2,23 - 2,06 (м, 4H), 2,01 - 1,68 (м, 7H), 1,49 (с, 9H), 1,46 - 1,38 (м, 1H), 1,24 - 1,09 (м, 6H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): рассч. H+ для $C_{43}H_{58}ClN_5O_7S$: 824,37; найдено: 823,89.

Пример 383



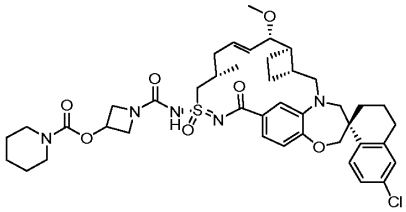
Пример 383 синтезировали таким же образом, как пример 75, используя пример 109 и метил-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-a]пиразин-8-карбоксилат. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,74 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,18 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,14 - 7,06 (м, 2H), 6,94 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,90 - 6,84 (м, 1H), 6,68 (д, J=3,0 Гц, 1H), 6,54 (д, J=3,0 Гц, 1H), 6,02 - 5,89 (м, 1H), 5,58 (дд, J=15,2, 9,3 Гц, 1H), 4,44 - 4,29 (м, 1H), 4,12 - 4,00 (м, 5H), 3,88 - 3,53 (м, 8H), 3,28 - 3,23 (м, 4H), 3,13 - 3,02 (м, 1H), 2,88 - 2,71 (м, 2H), 2,55 - 2,40 (м, 2H), 2,37 - 2,24 (м, 1H), 2,24 - 2,06 (м, 4H), 2,01 - 1,66 (м, 7H), 1,50 - 1,37 (м, 1H), 1,20 - 1,14 (м, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): рассч. H+ для $C_{42}H_{50}ClN_5O_7S$: 804,31; найдено: 803,76.

Пример 384



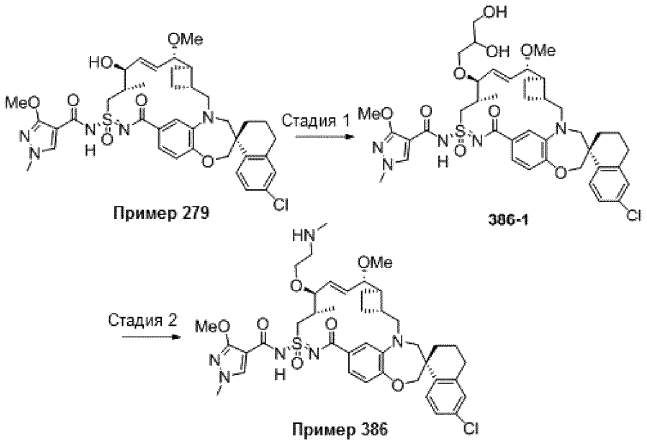
К перемешанному раствору примера 223 (10 мг, 0,014 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли изопропилкарбонохлоридат (16,97 мг, 0,138 ммоль) при 0°С и перемешивали в течение 30 мин и затем при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выпаривали и очищали обращенно-фазовой хроматографией, используя 70-95% ацетонитрила с 0,1% ТФК, с получением примера 384. $^1$Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,84 (с, 1Н), 7,77 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 7,50 (дд, J=8,3, 1,8 Гц, 1Н), 7,20 (дд, J=8,5, 2,5 Гц, 1Н), 7,10 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 6,94 (д, J=8,3 Гц, 1Н), 6,04 (дт, J=14,3, 6,5 Гц, 1Н), 5,74 (дд, J=15,8, 6,8 Гц, 1Н), 5,17 (т, J=5,8 Гц, 1Н), 4,86 (п, J=6,3 Гц, 1Н), 4,21 - 3,96 (м, 5Н), 3,82 (с, 6Н), 3,32 (д, J=14,5 Гц, 1Н), 3,04 (дд, J=15,2, 10,0 Гц, 1Н), 2,86 - 2,24 (м, 9Н), 2,20 -1,58 (м, 8Н), 1,42 (т, J=10,3 Гц, 1Н), 1,30 (дд, J=7,3, 6,2 Гц, 6Н), 1,11 (д, J=6,8 Гц, 2Н). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{41}H_{50}ClN_5O_8S$: 808,31; найдено: 808,60.

Пример 385



Пример 385 синтезировали таким же образом, как пример 75, используя бис-трифторацетатную соль транс-азетидин-3-илпиперидин-1-карбоксилата и пример 109. $^1$Н ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,72 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 7,16 (д, J=9,2 Гц, 1Н), 7,09 (д, J=6,2 Гц, 2Н), 6,91 (д, J=8,4 Гц, 2Н), 5,95 (дт, J=14,2, 6,7 Гц, 1Н), 5,56 (дд, J=15,2, 9,1 Гц, 1Н), 5,14 - 5,02 (м, 1Н), 4,38 - 4,25 (м, 3Н), 4,14 - 4,01 (м, 2Н), 3,97 (с, 1Н), 3,83 (д, J=15,1 Гц, 1Н), 3,74 (дд, J=9,3, 3,6 Гц, 1Н), 3,65 (д, J=14,2 Гц, 1Н), 3,59 (дд, J=15,0, 5,7 Гц, 1Н), 3,55 - 3,35 (м, 4Н), 3,27 (д, J=14,4 Гц, 1Н), 3,24 (с, 3Н), 3,06 (дд, J=15,3, 10,3 Гц, 1Н), 2,85 - 2,65 (д, J=18,2 Гц, 2Н), 2,54 - 2,39 (м, 2Н), 2,39 - 2,25 (м, 1Н), 2,24 - 2,05 (м, 3Н), 1,99 - 1,49 (м, 8Н), 1,44 (д, J=12,8 Гц, 1Н), 1,13 (д, J=6,6 Гц, 3Н). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{42}H_{55}ClN_5O_7S$: 808,34; найдено: 807,90.

Пример 386

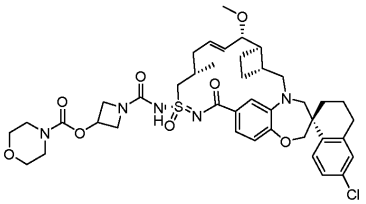



Стадия 1. Раствор бис(триметилсилил)амида калия (1,0 М в тетрагидрофуране, 199 мкл, 199 мкмоль) в течение 1 минуты, через шприц добавляли к перемешанной смеси примера 279 (30 мг, 40 мкмоль) и аллилбромида (20,7 мкл, 239 мкмоль) в тетрагидрофуране (2,0 мл) при -40°С. Через 2 мин полученную смесь нагревали до комнатной температуры. Через 40 мин добавляли раствор лимонной кислоты (100 мг) в воде (10 мл). Добавляли этилацетат (35 мл) и последовательно промывали органический слой водой (10 мл) и смесью воды и насыщенного солевого раствора (1:1 об.:об., 20 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в трет-бутиловом спирте (1,0 мл), воде (0,5 мл) и тетрагидрофуране (0,3 мл). Полученную смесь

перемешивали при комнатной температуре и последовательно добавляли 4-метилморфолин-N-оксид (9,9 мг, 85 мкмоль) и раствор тетраоксида осмия (2,5 мас.% в трет-бутиловом спирте, 50 мкл, 4 мкмоль). Через 90 мин добавляли сульфит натрия (83,2 мг, 808 мкмоль) и энергично перемешивали полученную смесь. Через 10 мин полученную смесь фильтровали через целит и экстрагировали осадок на фильтре этилацетатом (25 мл) и дихлорметаном (10 мл). Объединенные фильтраты последовательно промывали смесью лимонной кислоты (100 мг) в воде (10 мл) и насыщенным солевым раствором (10 мл), и смесью воды и насыщенного солевого раствора (1:1 об.:об., 10 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 386-1.

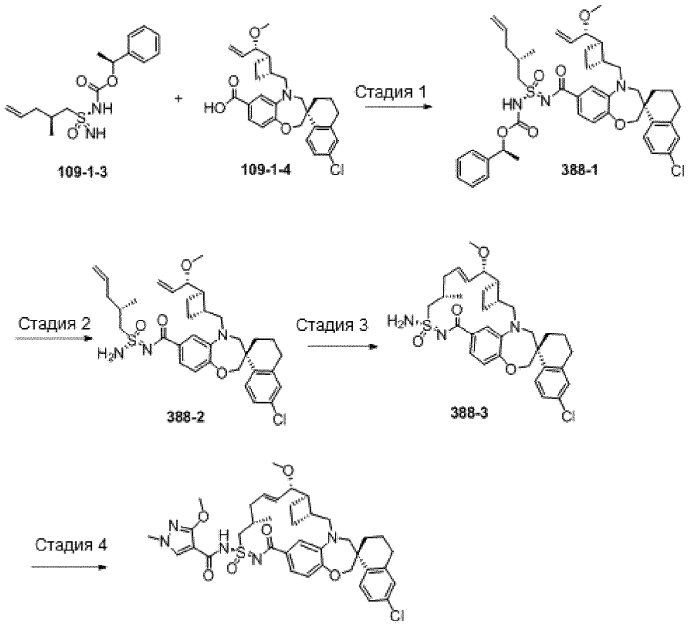
Стадия 2. Периодат натрия (23,3 мг, 109 мкмоль) добавляли к энергично перемешиваемой смеси соединения 386-1 (12 мг, 15 мкмоль), тетрагидрофурана (1,0 мл) и воды (0,5 мл) при комнатной температуре. Через 45 мин последовательно добавляли этилацетат (30 мл) и раствор лимонной кислоты (100 мг) в воде (10 мл). Органический слой промывали смесью воды и насыщенного солевого раствора (1:1 об.:об., 2×15 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в толуоле (3,0 мл), добавляли тонкоизмельченный саркозин (25,9 мг, 290 мкмоль) и энергично перемешивали полученную смесь, и нагревали до 120°C. Через 45 мин полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (0,1% трифторуксусной кислоты в смеси ацетонитрил/вода) с получением примера 386. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,07 (с, 1H), 7,76 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,37 (дд, J=8,3, 1,8 Гц, 1H), 7,26 - 7,16 (м, 2H), 7,13 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,93 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,12 (дд, J=15,4, 8,3 Гц, 1H), 5,92 (дд, J=15,4, 8,6 Гц, 1H), 4,37 - 4,00 (м, 5H), 4,07 (с, 3H), 3,95 - 3,77 (м, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,72 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,56 (ддд, J=10,2, 6,0, 3,8 Гц, 1H), 3,42 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,38 - 3,19 (м, 2H), 3,18 -3,07 (м, 1H), 2,93 - 1,59 (м, 13H), 2,77 (с, 3H), 1,55 - 1,41 (м, 1H), 1,25 (д, J=6,9 Гц, 3H). ЖХМС: 809,3.

Пример 387



Пример 387 синтезировали таким же образом, как пример 75, используя бис-трифторацетатную соль транс-азетидин-3-илморфолин-4-карбоксилата и пример 109. $^1$H ЯМР (400 МГц, MeOH-d4) δ 7,72 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,16 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,09 (дт, J=5,0, 2,1 Гц, 2H), 6,94 - 6,86 (м, 2H), 5,95 (дт, J=14,3, 6,7 Гц, 1H), 5,56 (дд, J=15,3, 9,1 Гц, 1H), 5,12 (тт, J=6,9, 4,0 Гц, 1H), 4,30 (м, 3H), 4,03 (дд, J=25,5, 6,3 Гц, 4H), 3,83 (д, J=15,0 Гц, 1H), 3,74 (дд, J=9,2, 3,6 Гц, 1H), 3,71 - 3,56 (м, 6H), 3,48 (д, J=24,7 Гц, 4H), 3,27 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,24 (с, 3H), 3,05 (дд, J=15,3, 10,3 Гц, 1H), 2,89 - 2,67 (м, 2H), 2,55 - 2,39 (м, 2H), 2,33 (к, J=9,0 Гц, 1H), 2,23 - 2,05 (м, 3H), 1,99 - 1,65 (м, 5H), 1,42 (т, J=13,8 Гц, 1H), 1,13 (д, J=6,6 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{41}H_{53}ClN_5O_8S$: 810,32; найдено: 809,82.

Пример 388




Пример 388

Стадия 1. Синтез промежуточного соединения 388-1. Смесь соединения 109-1-3 (155,0 мг, 0,498 ммоль) и 109-1-4 (200 мг, 0,415 ммоль) в ДХМ (3,0 мл) при комнатной температуре обрабатывали EDCI.HCl (159 мг, 0,830 ммоль), затем DMAP (101 мг, 0,83 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc (100,0 мл), промывали насыщенным раствором $NH_4Cl$, насыщенным раствором $NaHCO_3$, насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением соединения 388-1. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): рассч. H+ для $C_{43}H_{52}ClN_3O_6S$: 774,33; найдено: 774,02.

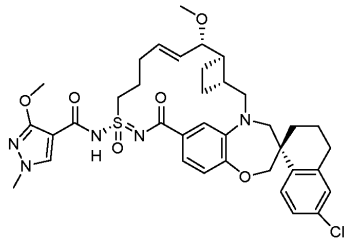
Стадия 2. Синтез соединения 388-2. Соединение 388-1 обрабатывали смесью ТФК (2,0 мл) и ДХМ (4,0 мл) при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc, нейтрализовали насыщенным раствором $NaHCO_3$ до pH~7, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения 388-2, очищали флэш-хроматографией на системе Combiflash (12 г силикагель, 0-50% EtOAc/гексаны).

Требуемые фракции объединяли, концентрировали и обрабатывали MeOH с получением соединения 388-2. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,67 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,55 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,44 (дд, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,17 - 7,05 (м, 2H), 6,84 (д, J=8,2 Гц, 1H), 5,78 (ддт, J=16,1, 10,8, 6,9 Гц, 1H), 5,57 (ддд, J=17,1, 10,5, 7,9 Гц, 1H), 5,21 - 5,02 (м, 4H), 4,10 - 3,96 (м, 2H), 3,62 (дд, J=14,3, 4,4 Гц, 1H), 3,58 - 3,48 (м, 3H), 3,37 - 3,34 (м, 1H), 3,31 (с, 1H), 2,84 - 2,66 (м, 2H), 2,53 (пд, J=8,0, 4,0 Гц, 1H), 2,35 - 2,21 (м, 2H), 2,21 - 2,09 (м, 2H), 2,08 - 1,92 (м, 3H), 1,91 - 1,81 (м, 2H), 1,81 - 1,47 (м, 4H), 1,13 (д, J=6,3 Гц, 3H).

Стадия 3. Синтез соединения 388-3. Раствор соединения 388-2 (173 мг, 0,277 ммоль) в ДХЭ (35,0 мл) дегазировали азотом. Добавляли катализатор Ховейды-Граббса II (26,0 мг, 0,0415 ммоль), полученную смесь продували азотом еще 3 мин и затем закрывали и нагревали при 80°C в течение ночи в атмосфере азота из баллона. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, смешивали с силикагелем, концентрировали досуха и очищали флэш-хроматографией на системе Combiflash (12 г силикагель, 0-60% EtOAc/гексаны, сухая загрузка). Требуемые фракции объединяли и концентрировали с получением соединения 388-3. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,77 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,26 (дд, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,12 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,06 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,86 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,02 (дт, J=14,1, 6,7 Гц, 1H), 5,56 (дд, J=15,4, 8,7 Гц, 1H), 4,21 (дд, J=14,1, 6,8 Гц, 1H), 4,11 - 3,98 (м, 2H), 3,85 (д, J=14,9 Гц, 1H), 3,77 (дд, J=8,8, 3,3 Гц, 1H), 3,69 (д, J=14,2 Гц, 1H), 3,27 (с, 3H), 3,19 - 3,11 (м, 1H), 3,11 - 3,03 (м, 1H), 2,89 - 2,71 (м, 2H), 2,58 - 2,37 (м, 3H), 2,29 - 2,20 (м, 1H), 2,17 -2,08 (м, 2H), 2,00 - 1,87 (м, 4H), 1,84 - 1,70 (м, 3H), 1,50 - 1,39 (м, 1H), 1,14 (д, J=6,8 Гц,3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): рассч. H+ для $C_{32}H_{40}ClN_3O_4S$: 598,24; найдено: 598,03.

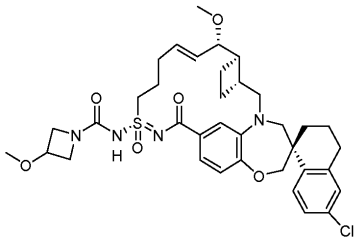
Стадия 4. К смеси 388-3 (70,0 мг, 0,117 ммоль) и 3-метокси-1-метилпиразол-4-карбоновой кислоты (36,5 мг, 0,234 ммоль) в ДХМ (2,0 мл) при комнатной температуре добавляли EDCI.HCl (44,7 мг, 0,234 ммоль), затем DMAP (28,6 мг, 0,234 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь концентрировали, снова растворяли в ДМФА (3,6 мл), фильтровали и очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ на системе Gilson. Требуемые фракции объединяли и концентрировали, сушили замораживанием, растирали с ацетонитрилом и фильтровали с получением примера 388. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,04 (с, 1H), 7,76 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,33 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,19 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,13 (с, 1H), 6,90 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,16 - 6,04 (м, 1H), 5,64 (дд, J=15,5, 8,1 Гц, 1H), 4,25 -4,13 (м, 1H), 4,11 - 3,99 (м, 6H), 3,83 - 3,74 (м, 6H), 3,30 (с, 3H), 3,17 - 3,13 (м, 1H), 2,91 - 2,76 (м, 2H), 2,66 - 2,40 (м, 5H), 2,30 - 2,21 (м, 1H), 2,17 - 2,08 (м, 1H), 1,99 - 1,91 (м, 3H), 1,84 - 1,73 (м, 3H), 1,53 - 1,41 (м, 1H), 1,20 (д, J=6,9 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): рассч. H+ для $C_{38}H_{46}ClN_5O_6S$: 736,29; найдено: 735,97.

Пример 389



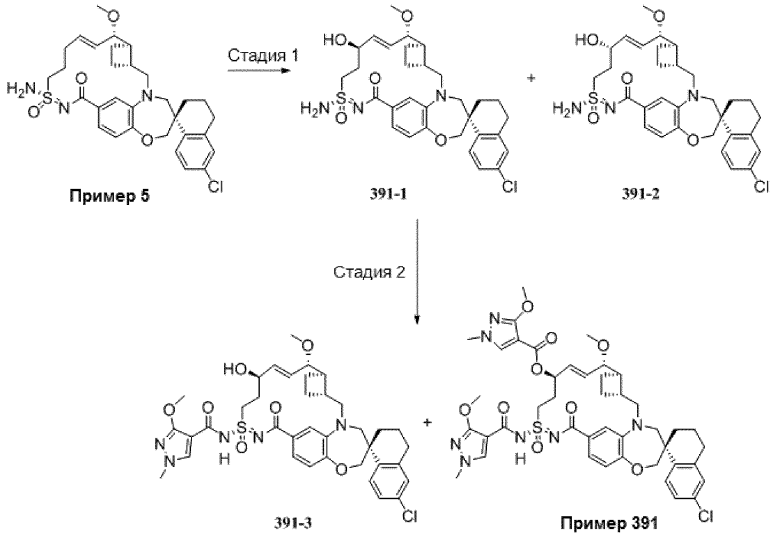
Пример 389 синтезировали таким же образом, как пример 106, используя 3-метокси-1-метил-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту вместо 2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)уксусной кислоты и пример 5 вместо соединения 106-4. $^1$H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6) δ 8,11 (с, 1H), 7,79 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,48 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,42 (дд, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,26 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,14 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,93 (д, J=8,2 Гц, 1H), 5,97 (дт, J=15,7, 5,1 Гц, 1H), 5,85 (дд, J=15,9, 8,0 Гц, 1H), 4,13 (д, J=12,1 Гц, 1H), 4,07 (с, 3H), 4,05 - 3,93 (м, 2H), 3,89 (д, J=13,5 Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,80 (д, J=14,3 Гц, 1H), 3,59 (дд, J=7,9, 3,2 Гц, 1H), 3,49 (д, J=14,3 Гц, 1H), 3,27 (с, 3H), 3,23 - 3,14 (м, 1H), 3,01 -1,55 (м, 16H), 1,54 - 1,41 (м, 1H). ЖХМС: 722,1.

Пример 390



Пример 390 синтезировали таким же образом, как пример 244, используя пример 5 вместо соединения 240-1. $^1$H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6) δ 7,78 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,32 - 7,21 (м, 3H), 7,14 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,94 (д, J=8,1 Гц, 1H), 5,98 - 5,87 (м, 1H), 5,79 - 5,69 (м, 1H), 4,36 - 4,16 (м, 3H), 4,12 (д, J=12,1 Гц, 1H), 4,03 (д, J=12,1 Гц, 1H), 3,99 - 3,22 (м, 7H), 3,30 (с, 3H), 3,24 (с, 3H), 3,17 (дд, J=15,2, 10,8 Гц, 1H), 2,95 - 1,55 (м, 16H), 1,52 - 1,41 (м, 1H). ЖХМС: 697,1.

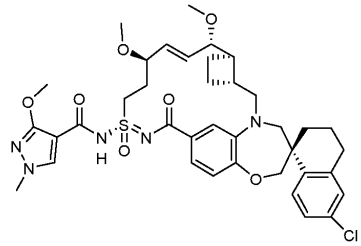
Пример 391




Стадия 1. Диоксид селена (261 мг, 2,36 ммоль) добавляли к энергично перемешиваемому раствору примера 5 (393 мг, 673 мкмоль) в 1,4-диоксане (6,7 мл) при комнатной температуре и нагревали полученную смесь до 80°C. Через 10 мин полученную смесь нагревали до 100°C. Через 60 мин полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит. Осадок на фильтре экстрагировали дихлорметаном (10 мл) и концентрировали объединенные фильтраты при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (0,1% трифторуксусной кислоты в смеси ацетонитрил/вода) с получением соединений 391-1 и 391-2.

Стадия 2. Пример 391 синтезировали таким же образом, как пример 106, используя 3-метокси-1-метил-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту вместо 2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)уксусной кислоты и соединение 391-1 вместо 106-4. $^1$H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6) δ 8,11 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,79 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,51 - 7,43 (м, 2H), 7,25 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,14 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,94 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,17-6,01 (м, 2H), 5,72 (д, J=4,8 Гц, 1H), 4,26 (дд, J=14,2, 7,0 Гц, 1H), 4,13 (д, J=12,1 Гц, 1H), 4,10 - 3,70 (м, 4H), 4,08 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 3,69 (с, 3H), 3,48 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,27 (с, 3H), 3,15 (дд, J=15,0, 10,9 Гц, 1H), 2,93 - 1,54 (м, 14H), 1,54 - 1,43 (м, 1H). ЖХМС: 898,0 (M+Na)+.

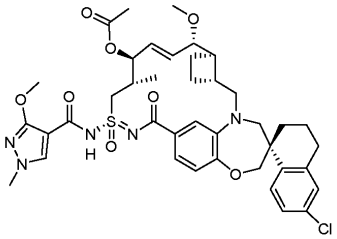
Пример 392



Раствор бис(триметилсилил)амида калия (1,0 М в тетрагидрофуране, 27 мкл, 27 мкмоль) в течение 1 мин, через шприц добавляли к перемешиваемой смеси промежуточного соединения 391-3 (4,0 мг, 5,4 мкмоль) и йодметана (3,4 мкл, 54 мкмоль) в тетрагидрофуране (1,0 мл) при -40°C. Через 2 мин полученную смесь нагревали до комнатной температуры. Через 7 мин добавляли трифторуксусную кислоту (50 мкл) и концентрировали полученную смесь при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (0,1% трифторуксусной кислоты в смеси ацетонитрил/вода) с получением

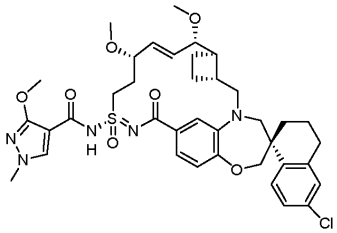
примера 392. $^1$H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6) δ 8,11 (с, 1H), 7,77 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,42 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,23 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,14 (д, J=1,3 Гц, 1H), 6,91 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,00 (дд, J=15,7, 7,2 Гц, 1H), 5,89 (дд, J=15,7, 8,0 Гц, 1H), 4,14 (д, J=11,9 Гц, 1H), 4,11 - 4,04 (м, 1H), 4,06 (с, 3H), 4,01 (д, J=12,1 Гц, 1H), 3,94 - 3,43 (м, 5H), 3,30 (с, 3H), 3,26 (с, 3H), 3,16 (дд, J=14,8, 10,9 Гц, 1H), 2,96 -1,63 (м, 14H), 1,56 - 1,46 (м, 1H). ЖХМС: 752,2.

Пример 393



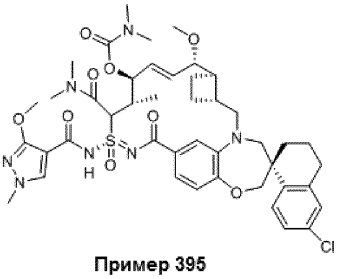
Уксусный ангидрид (5,0 мкл, 53 мкмоль) через шприц добавляли к перемешанной смеси примера 279 (4 мг, 5 мкмоль) и 4-(диметиламино)пиридина (7,8 мг, 64 мкмоль) в дихлорметане (0,6 мл) при комнатной температуре и нагревали полученную смесь до 45°C. Через 30 мин полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (0,1% трифторуксусной кислоты в смеси ацетонитрил/вода) с получением примера 393. $^1$H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6) δ 8,14 (с, 1H), 7,79 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,48 (дд, J=8,3, 1,9 Гц, 1H), 7,36 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,14 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,93 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,13 (дд, J=15,8, 5,4 Гц, 1H), 5,90 (дд, J=15,7, 7,4 Гц, 1H), 5,72 (с, 1H), 4,18 (дд, J=15,2, 6,8 Гц, 1H), 4,11 - 4,03 (м, 2H), 4,09 (с, 3H), 4,01 - 3,88 (м, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,77 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,49 (д, J=14,3 Гц, 1H), 3,23 (с, 2H), 3,18 (дд, J=15,2, 10,4 Гц, 1H), 2,96 - 1,18 (м, 17H), 1,12 (д, J=6,9 Гц, 3H). ЖХМС: 794,1.

Пример 394

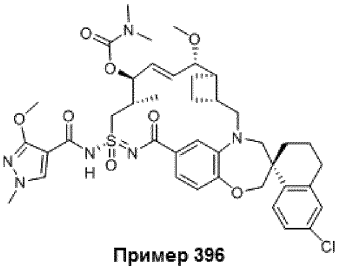


Пример 394 синтезировали таким же образом, как пример 106, используя 3-метокси-1-метил-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту вместо 2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)уксусной кислоты и соединение 391-2 вместо 106-4. $^1$H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6) δ 8,09 (с, 1H), 7,78 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,45 - 7,39 (м, 2H), 7,24 (дд, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,12 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,91 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,05 (дд, J=16,3, 7,9 Гц, 1H), 5,83 (дд, J=15,9, 5,0 Гц, 1H), 4,31 - 3,68 (м, 6H), 4,05 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 3,58 (дд, J=8,3, 3,0 Гц, 1H), 3,45 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,36 (с, 3H), 3,28 (с, 3H), 3,23 - 3,14 (м, 1H), 2,85 - 1,54 (м, 14H), 1,53 - 1,39 (м, 1H). ЖХМС: 752,1.

Пример 395 и 396



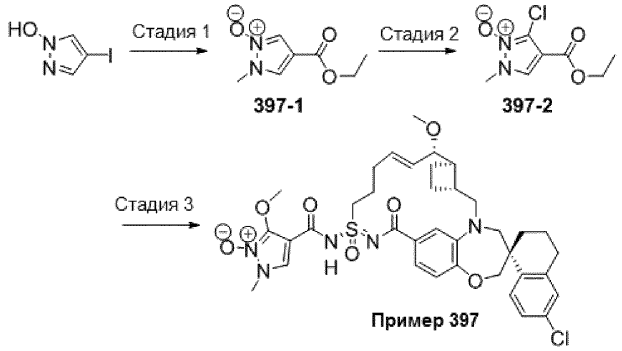
Пример 395



Пример 396

Получение примера 395 и примера 396. Раствор бис(триметилсилил)амида калия (1,0 М в тетрагидрофуране, 66,5 мкл, 66,5 мкмоль) в течение 1 мин, через шприц добавляли к перемешанному раствору примера 279 (5,0 мг, 6,6 мкмоль) в тетрагидрофуране (0,6 мл) при -40°C. Через 1 мин через шприц добавляли N,N-диметилкарбамилхлорид (12,2 мкл, 133 мкмоль). Через 2 мин полученную смесь нагревали до комнатной температуры. Через 40 мин последовательно добавляли уксусную кислоту (50 мкл) и метанол (100 мкл) и концентрировали полученную смесь при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (0,1% трифторуксусной кислоты в смеси ацетонитрил/вода) с получением примера 395. $^1$H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6) δ 8,43 - 7,66 (м, 2H), 7,48 - 7,05 (м, 4H), 7,04 - 6,82 (м, 1H), 6,13 - 5,42 (м, 2H), 5,38 - 5,15 (м, 1H), 4,34 - 3,10 (м, 17H), 3,10 - 1,18 (м, 28H). ЖХМС: 894,6. В результате дополнительного элюирования получали пример 396. $^1$H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6) δ 8,20 - 6,65 (м, 7H), 6,34 - 5,38 (м, 3H), 4,51 - 3,22 (м, 17H), 3,22 - 1,12 (м, 20H), 1,05 (д, J=7,1 Гц, 3H). ЖХМС: 823,0.

Пример 397

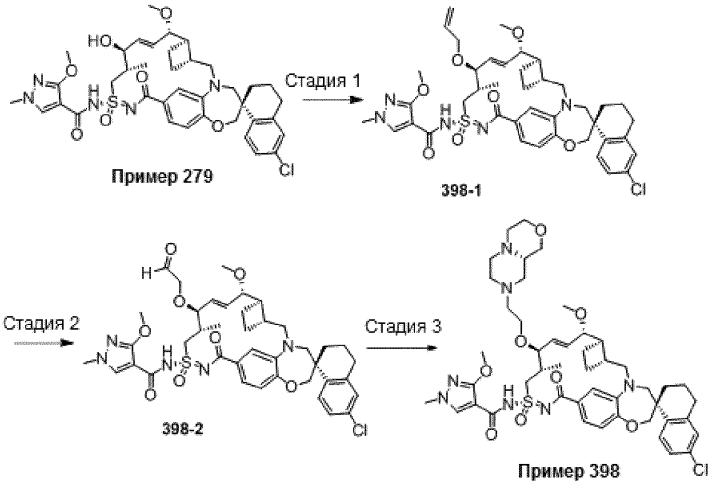



Стадия 1. Диметилсульфат (8,54 мл, 90,2 ммоль) через шприц добавляли к перемешанному раствору 4-йод-1Н-пиразол-1-ола (3,79 г, 18,0 ммоль) в хлороформе (20 мл) при комнатной температуре. Через 16 ч полученную смесь выливали в диэтиловый эфир (150 мл) и энергично перемешивали полученную неоднородную смесь. Надосадочный раствор декантировали, а оставшийся гель растворяли в этаноле (19 мл) и перемешивали при комнатной температуре. Последовательно добавляли триэтиламин (8,33 мл, 59,8 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (375 мг, 512 мкмоль). Полученную смесь помещали в атмосферу монооксида углерода (1 атм.) и нагревали до 90°C. Через 28 ч полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит. Осадок на фильтре экстрагировали смесью метанола (25 мл) и дихлорметана (50 мл). К объединенным фильтратам добавляли фосфат калия (14,5 г, 68,3 ммоль) и энергично перемешивали полученную неоднородную смесь. Через 15 мин полученную смесь фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в смеси дихлорметана (50 мл) и толуола (25 мл), добавляли основной оксид алюминия (30 г) и концентрировали полученную взвесь при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (0 - 6% метанола в дихлорметане) с получением соединения 397-1.

Стадия 2. Раствор комплекса хлорида 2,2,6,6-тетраметилпиперидинилмагния и хлорида лития (1,0 М в смеси тетрагидрофуран/толуол, 3,85 мл, 3,85 ммоль) через шприц добавляли к перемешанному раствору соединения 397-1 (131 мг, 770 мкмоль) в тетрагидрофуране (40 мл) при -40°C. Через 3 ч через канюлю добавляли раствор гексахлорэтана (1,28 г, 5,39 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл). Через 3 мин полученную смесь нагревали до комнатной температуры. Через 4,5 ч добавляли силикагель (12 г) и концентрировали полученную суспензию при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (0-5% метанола в дихлорметане) с получением неочищенного соединения 397-2. Неочищенный материал очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (0,1% трифторуксусной кислоты в смеси ацетонитрил/вода) с получением соединения 397-2.

Стадия 3. Раствор метоксида натрия (25 мас.% в метаноле, 121 мкл, 528 мкмоль) через шприц добавляли к перемешанному раствору соединения 397-2 (21,6 мг, 106 мкмоль) в метаноле (0,5 мл) при комнатной температуре и нагревали полученную смесь до 70°C. Через 22 мин через шприц добавляли водный раствор гидроксида натрия (2,0 М, 158 мкл, 317 мкмоль). Через 15 мин полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и через шприц добавляли раствор хлороводорода (4,0 М в 1,4-диоксане, 211 мкл, 844 мкмоль). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане (1,0 мл) и перемешивали при комнатной температуре. Последовательно добавляли соединение 106-4 (10,0 мг, 16,7 мкмоль), 4-(диметиламино)пиридин (20,4 мг, 167 мкмоль) и 3-(((этилимино)метилен)амино)-N,N-диметилпропан-1-амина гидрохлорид (12,8 мг, 66,9 мкмоль) и нагревали полученную смесь до 45°C. Через 1 ч полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (0,1% трифторуксусной кислоты в смеси ацетонитрил/вода) с получением примера 397. $^1$H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6) δ 7,96 - 7,61 (м, 2H), 7,42 - 6,87 (м, 5H), 6,15 - 6,00 (м, 1H), 5,69 - 5,50 (м, 1H), 4,27 (с, 3H), 4,25 - 3,24 (м, 7H), 3,23 (с, 3H), 3,21 - 3,10 (м, 1H), 2,94 - 1,19 (м, 16H), 1,14 (д, J=6,1 Гц, 3H). ЖХМС: 752,2.

Пример 398



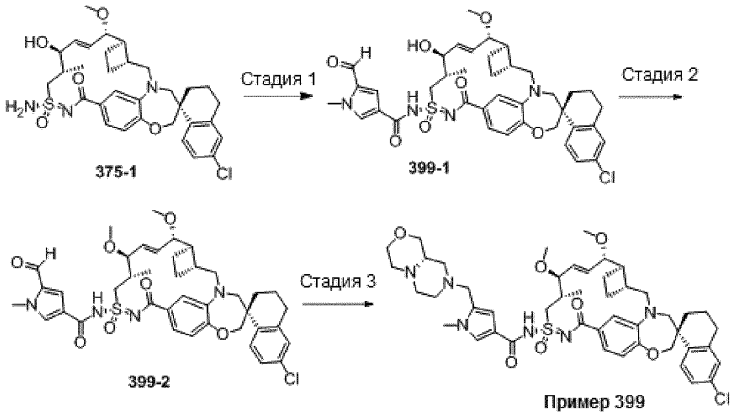

Стадия 1. Синтез соединения 398-1. К раствору примера 279 (20,0 мг, 0,0266 ммоль) в ДМФА (1,0 мл) при комнатной температуре добавляли аллилбромид (19,3 мг, 0,16 ммоль), затем 60% дисперсию NaH в минеральном масле (6,38 мг, 0,16 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 90 мин. ЖХМС показала примерно ~50% превращение. Добавляли дополнительное количество аллилбромида (19,3 мг, 0,16 ммоль) и 60% дисперсии NaH в минеральном масле (6,38 мг, 0,16 ммоль), нагревали при 50°C еще 90 мин. Реакцию гасили насыщенным раствором $NH_4Cl$, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением соединения 398-1. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): рассч. H+ для $C_{41}H_{50}ClN_5O_7S$: 792,31; найдено: 792,03.

Стадия 2. Синтез соединения 398-2: Соединение 398-1 (21,0 мг, 0,0265 ммоль) растворяли в смеси tBuOH (1,0 мл), ТГФ (0,3 мл) и воды (0,5 мл) при комнатной температуре. Добавляли $NaIO_4$ (42,5 мг, 0,199 ммоль), затем 2,5% раствор $OsO_4$ в tBuOH (33,2 мкл, 0,0027 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 90 мин. Реакцию гасили 1н. раствором тиосульфата натрия, энергично перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением соединения 398-2. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): рассч. H+ для $C_{40}H_{48}ClN_5O_8S$: 794,29; найдено: 793,96.

Стадия 3. Синтез примера 398. К смеси соединения 398-2 и (9aS)-1,3,4,6,7,8,9,9a-октагидропиразино[2,1-c][1,4]оксазина дигидрохлорида (11,4 мг, 0,053 ммоль) в ДХЭ (1,0 мл) при комнатной температуре добавляли DIEA (6,83 мг, 0,053 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин, добавляли STAB (11,2 мг, 0,053 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, снова растворяли в ДМФА (1,2 мл) и воде (0,6 мл), фильтровали и очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (40-90% ACN/$H_2O$ с 0,1% ТФК). Требуемые фракции объединяли и сушили замораживанием с получением примера 398. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,08 (с, 1H), 7,76 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,38 (дд, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,24 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,13 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,93 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,18 (дд, J=15,4, 8,5 Гц, 1H), 5,92 (дд, J=15,4, 8,8 Гц, 1H), 4,26 (дд, J=15,0, 5,1 Гц, 1H), 4,13 - 4,04 (м, 7H), 3,94 - 3,78 (м, 9H), 3,75 - 3,59 (м, 4H), 3,46 -3,36 (м, 4H), 3,31 (с, 3H), 3,23 - 3,09 (м, 3H), 2,90 - 2,76 (м, 4H), 2,70 - 2,47 (м, 5H), 2,36 -2,25 (м, 1H), 2,12 (д, J=13,6 Гц, 1H), 2,02 - 1,88 (м, 3H), 1,83 (д, J=7,4 Гц, 3H), 1,53 - 1,41 (м, 1H), 1,24 (д, J=6,9 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): рассч. H+ для $C_{47}H_{62}ClN_7O_8S$: 920,41; найдено: 920,45.

Пример 399.

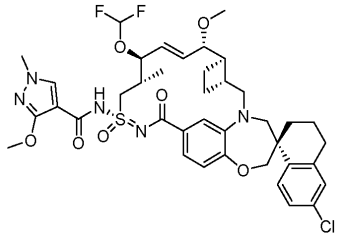
Стадия 1. Синтез соединения 399-1. Промежуточное соединение 399-1 (22,0 мг, 0,0358 ммоль) и 5-формил-1-метилпиррол-3-карбоновую кислоту (11,0 мг, 0,0716 ммоль) растворяли в ДХМ (2,0 мл) при комнатной температуре, добавляли EDCI.HCl (13,7 мг, 0,0716 ммоль), затем DMAP (8,75 мг, 0,0716 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, снова растворяли в EtOAc, органический слой последовательно промывали насыщенным раствором $NH_4Cl$, насыщенным раствором $NaHCO_3$ и насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением соединения 399-1. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): рассч. H+ для $C_{39}H_{45}ClN_4O_7S$: 749,27; найдено: 748,96.




Стадия 2. Синтез соединения 399-2. Соединение 399-1 растворяли в ДМФА (1,0 мл) при комнатной температуре; добавляли MeI (21,4 мг, 0,151 ммоль), затем 60% дисперсию NaH в минеральном масле (6,02 мг, 0,151 ммоль). Полученную смесь нагревали при 50°C в течение 30 мин и затем охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры, разбавляли ДМФА (0,5 мл), фильтровали и очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ. Требуемые фракции объединяли и сушили замораживанием с получением соединения 399-2. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): рассч. H+ для $C_{40}H_{47}ClN_4O_7S$ 763,29; найдено: 762,98.

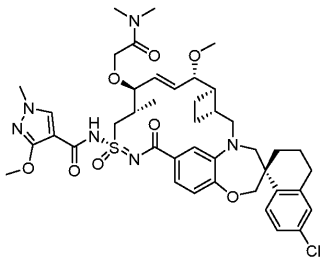
Стадия 3. К перемешанной смеси соединения 399-2 (28 мг, 0,037 ммоль) и (9aS)-l,3,4,6,7,8,9,9a-октагидропиразино[2,1-c][1,4]оксазина дигидрохлорида (11,8 мг, 0,055 ммоль) в ДХЭ (1,0 мл) при комнатной температуре добавляли DIEA (16,6 мг, 0,128 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин, затем добавляли STAB (11,7 мг, 0,055 ммоль). Затем перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение ночи и затем концентрировали, снова растворяли в ДМФА (1,2 мл), фильтровали и очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ. Требуемые фракции объединяли и сушили замораживанием с получением примера 399. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): рассч. H+ для $C_{47}H_{61}ClN_6O_7S$: 889,40; найдено: 889,19. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,69 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,60 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,34 (дд, J=8,3, 1,8 Гц, 1H), 7,05 (дд, J=9,9, 2,1 Гц, 2H), 6,91 - 6,78 (м, 3H), 6,21 - 6,11 (м, 1H), 5,68 (дд, J=15,3, 8,3 Гц, 1H), 4,14 (дд, J=14,7, 6,7 Гц, 1H), 4,06 - 3,88 (м, 7H), 3,84 - 3,72 (м, 7H), 3,64 (д, J=14,5 Гц, 1H), 3,47 - 3,42 (м, 1H), 3,25 - 3,09 (м, 5H), 3,06 - 2,65 (м, 8H), 2,58 - 2,34 (м, 3H), 2,34 - 2,14 (м, 4H), 2,08 (д, J=13,6 Гц, 1H), 2,02 - 1,78 (м, 6H), 1,42 - 1,35 (м, 1H), 1,16 (д, J=6,2 Гц, 3H).

Пример 400



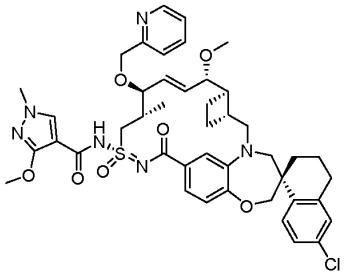
Пример 279 (10 мг, 0,014 ммоль) растворяли в 1:1 смеси дихлорметана и $H_2O$ (0,15 мл: 0,15 мл). Добавляли твердый бифторид калия (15 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 мин, затем добавляли (бромдифторметил)триметилсилан (50 мкл). Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 8 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ на системе Gilson (60-100% ACN/$H_2O$ с 0,1% ТФК) с получением примера 400. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-$d_4$) δ 8,09 (с, 1H), 7,77 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,43 - 7,37 (м, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,21-7,14 (м, 1H), 7,12 (д, J=2,2 Гц, 2H), 6,92 (т, J=7,9 Гц, 1H), 6,44 (с, 1H), 6,18 (дд, J=15,5, 6,1 Гц, 1H), 5,93 (дд, J=15,2, 8,2 Гц, 1H), 4,16 - 3,99 (м, 8H), 3,89 (м, 2H), 3,82 (м, 4H), 3,73 (д, J=13,9 Гц, 1H), 3,41 (д, J=14,3 Гц, 1H), 3,28 (с, 3H), 3,15 (м, 1H), 2,83 (м, 2H), 2,52 (м, 1H), 2,40 (м, 1H), 2,08 (м, 1H), 1,92 (м, 2H), 1,79 (м, 3H), 1,33 (м, 1H), 1,19 (д, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{39}H_{45}ClF_2N_5O_7S$: 802,3; найдено: 802,5.

Пример 401



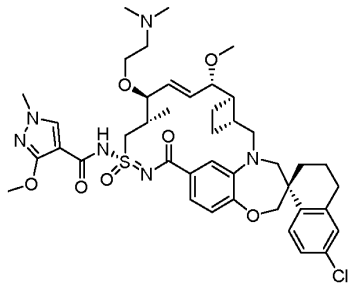
Пример 401 синтезировали таким же образом, как пример 283, используя 2-бром-N,N-диметилацетамид и пример 279. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-$d_4$) δ 8,11 (с, 1H), 7,75 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,36 (дд, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,23 - 7,08 (м, 3H), 6,91 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,06 (дд, J=15,5, 7,6 Гц, 1H), 5,89 (дд, J=15,5, 8,5 Гц, 1H), 4,26 (д, J=13,9 Гц, 1H), 4,19 - 4,00 (м, 9H), 3,92 - 3,84 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,72 (д, J=14,3 Гц, 1H), 3,41 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,35 (м, 2H), 3,31 (с, 3H), 3,17 - 3,07 (м, 1H), 2,99 (с, 3H), 2,88 (с, 3H), 2,86 -2,71 (м, 1H), 2,52 (м, 2H), 2,36 (м, 1H), 2,11 (д, J=13,6 Гц, 1H), 1,96 (м, 2H), 1,82 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,47 (д, J=13,6 Гц, 1H), 1,23 (д, J=6,9 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{42}H_{53}ClN_6O_8S$: 837,3; найдено: 837,9.

Пример 402



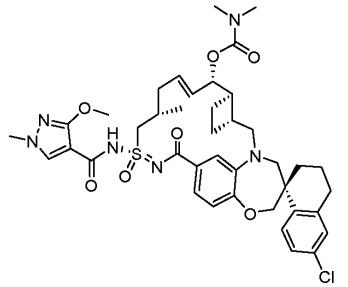
Пример 402 синтезировали таким же образом, как пример 283, используя 2-(хлорметил)пиридин и пример 279. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-$d_4$) δ 8,71 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,37 (т, J=8,4 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,94 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,85 - 7,80 (м, 1H), 7,77 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,40 - 7,35 (м, 1H), 7,23 - 7,11 (м, 4H), 6,94 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,15 (дд, J=15,6, 7,6 Гц, 1H), 5,99 (дд, J=15,5, 8,3 Гц, 1H), 4,82 - 4,69 (м, 1H), 4,32 - 4,10 (м, 4H), 4,07 (с, 3H), 3,92 - 3,84 (м, 3H), 3,83 (с, 3H), 3,79 - 3,68 (м, 2H), 3,41 (д, J=14,3 Гц, 1H), 3,28 (с, 3H), 3,21 - 3,01 (м, 2H), 2,87 - 2,75 (м, 2H), 2,66-2,34 (м, 3H), 2,11 (м, 1H), 1,96 (м, 2H), 1,83 (м, 3H), 1,47 (с, 1H), 1,26 (д, J=6,9 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{44}H_{51}ClN_6O_7S$: 843,3; найдено: 843,2.

Пример 403



Пример 279 (10 мг, 0,014 ммоль) растворяли в ДМФА (0,15 мл). Добавляли твердый гидроксид натрия (избыток, 1 гранула). Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 8 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь напрямую очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ на системе Gilson (40-90% ACN/$H_2O$ с 0,1% ТФК) с получением примера 403. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-$d_4$) δ 8,08 (с, 1H), 7,76 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,37 (дд, J=8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,25 - 7,17 (м, 2H), 7,13 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,93 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,15 (дд, J=15,4, 8,7 Гц, 1H), 5,94 (дд, J=15,3, 8,7 Гц, 1H), 4,23 (дд, J=14,9, 4,3 Гц, 1H), 4,16 - 4,02 (м, 8H), 3,86 (д, J=9,8 Гц, 6H), 3,82 (с, 3H), 3,75 - 3,61 (м, 2H), 3,46 - 3,38 (м, 2H), 3,33 - 3,28 (м, 2H), 3,20 - 3,09 (м, 1H), 2,96 (м, 6H), 2,89 - 2,75 (м, 2H), 2,62 - 2,46 (м, 2H), 2,29 (м, 1H), 2,12 (д, J=13,7 Гц, 1H), 1,96 (м, 2H), 1,84 (м, 3H), 1,46 (д, J=10,5 Гц, 1H), 1,26 (д, J=6,9 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{42}H_{55}ClN_6O_7S$: 823,4; найдено: 823,4.

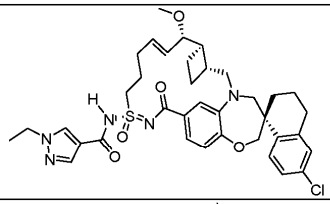
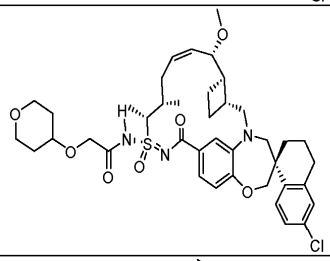
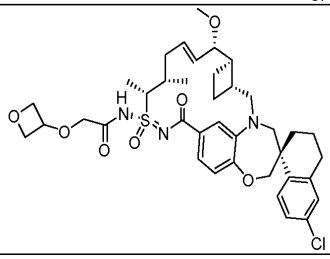
Пример 404

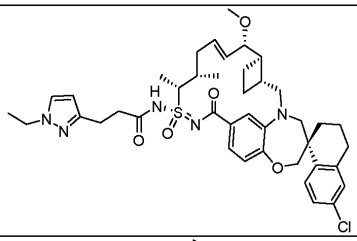
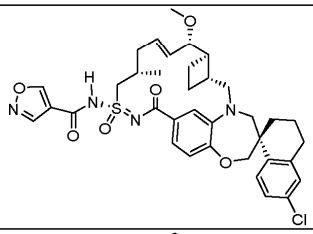
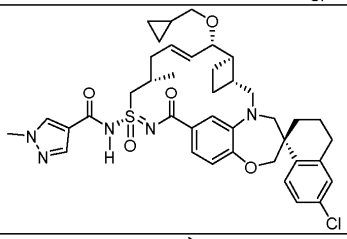
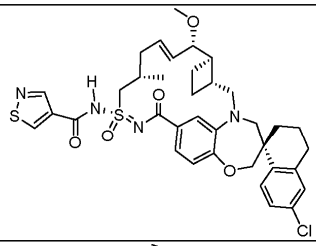
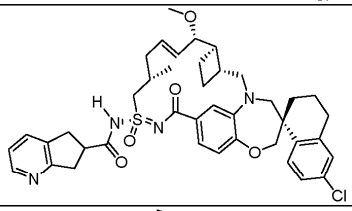
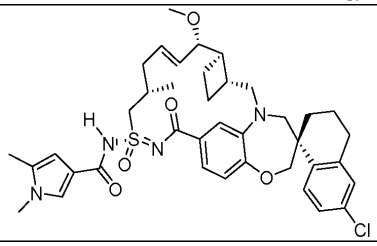


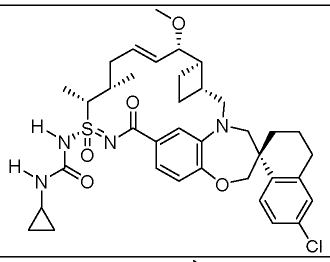
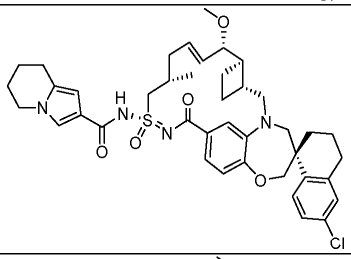
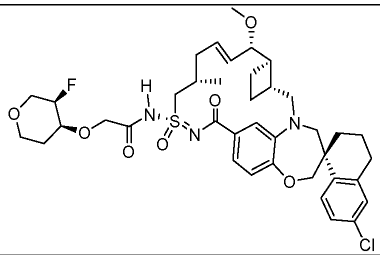
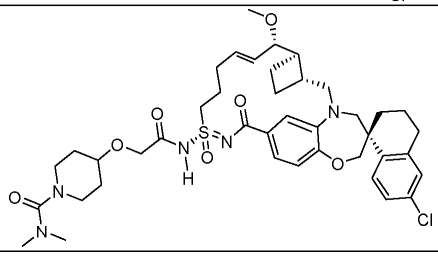
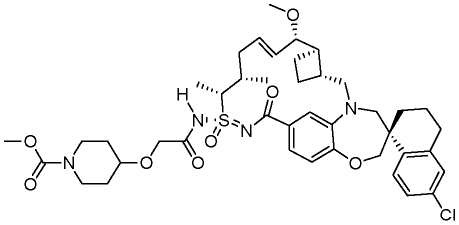
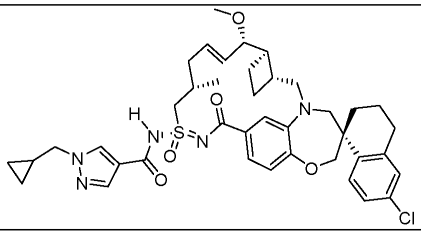
К перемешанному раствору примера 223 (10 мг, 0,014 ммоль) в хлорангидриде диметилкарбаминовой кислоты (2 мл) добавляли DMAP (16 мг, 0,138 ммоль) и перемешивали при 80°C в течение ночи. Растворитель выпаривали и очищали реакционную смесь обращенно-фазовой хроматографией, используя 70-95% ацетонитрила с 0,1% ТФК, с получением примера 404 $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,83 (с, 1H), 7,75 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,49 (дд, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,43 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=8,5, 2,3 Гц, 1H),

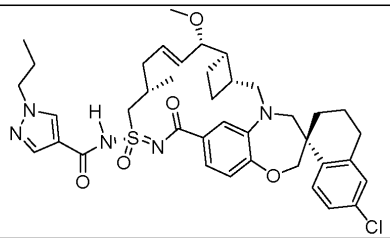
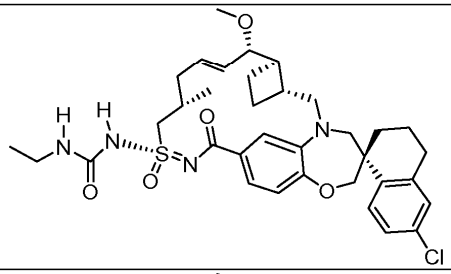
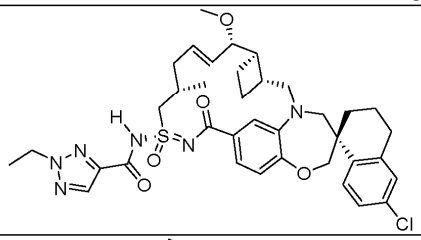
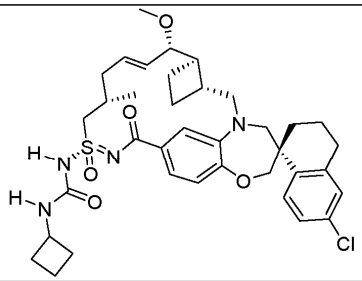
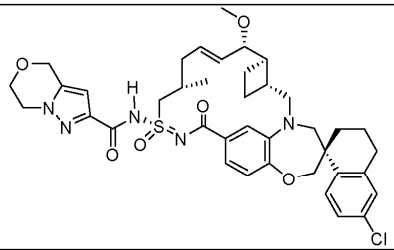
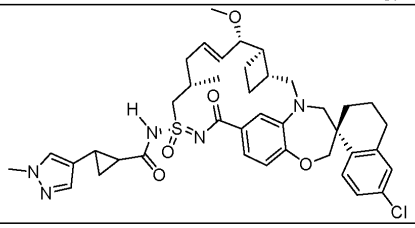
7,10 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,93 (д, J=8,2 Гц, 1H), 5,89 (дт, J=13,3, 6,4 Гц, 1H), 5,73 (дд, J=15,7, 5,4 Гц, 1H), 5,26 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,18 - 3,97 (м, 5H), 3,82 (с, 3H), 3,71 (д, J=14,5 Гц, 2H), 3,33 (д, J=14,6 Гц, 1H), 3,06 (дд, J=15,3, 9,0 Гц, 1H), 2,93 - 2,63 (м, 7H), 2,61 - 2,47 (м, 2H), 2,43 - 1,55 (м, 11H), 1,41 (дд, J=23,1, 10,6 Гц, 2H), 1,28 (с, 1H), 1,14 (д, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]+ рассч. для $C_{40}H_{49}ClN_6O_7S$: 793,31; найдено: 792,58.

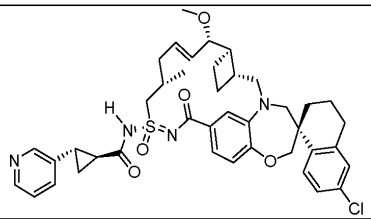
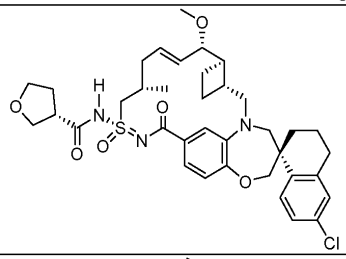
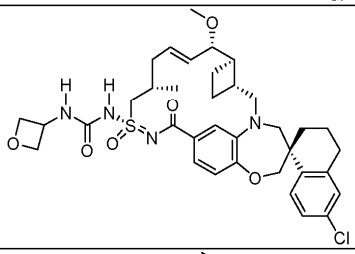
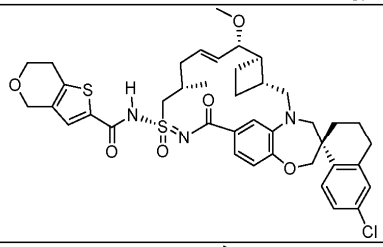
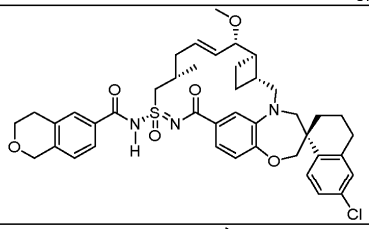
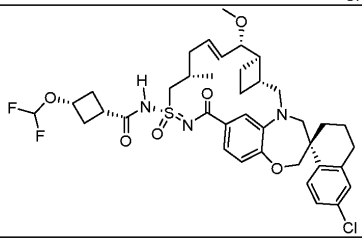
Примеры 405-464 синтезировали способами, описанными в настоящем документе.

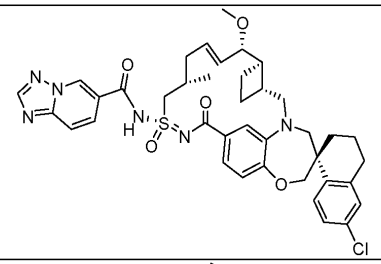
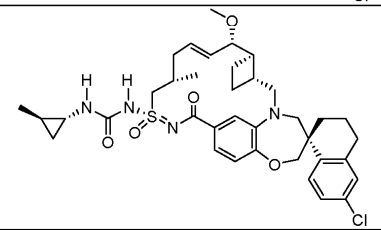
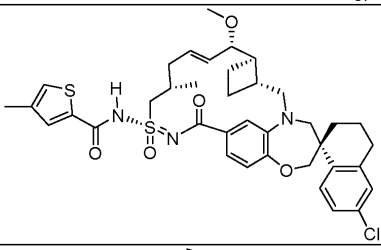
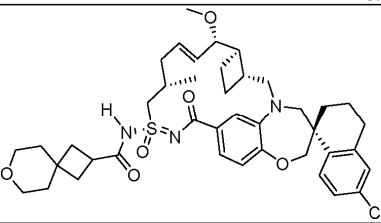
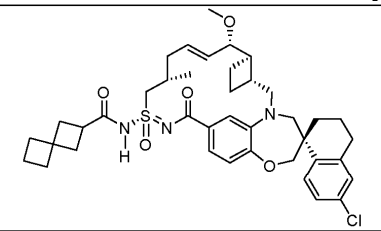
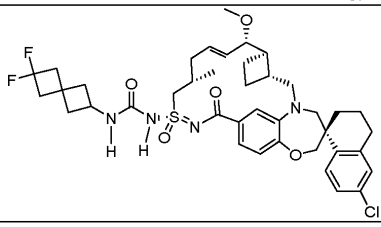
| Пример | Структура | ЖХМС-ИЭР+ (m/z): расч. [M+H]+ | ЖХМС-ИЭР+ (m/z): найдено [M+H]+ |
|---|---|---|---|
| **405** |  | 706,28 | 706,19 |
| **406** |  | 754,3 | 754,3 |
| **407** |  | 726,3 | 726,1 |

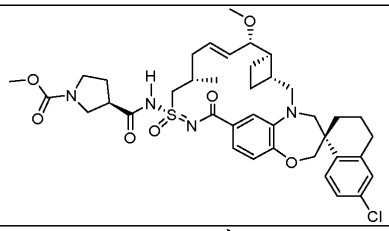
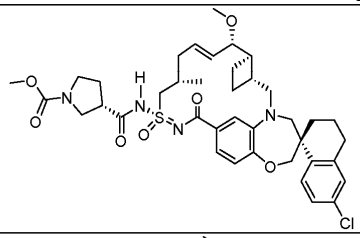
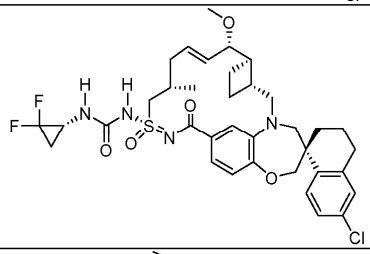
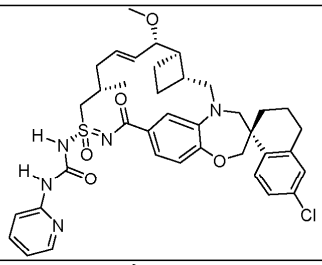
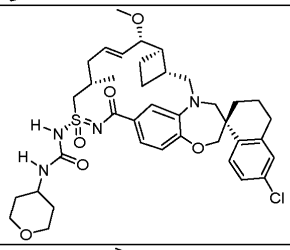
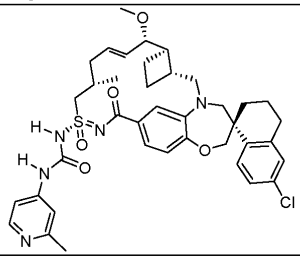
| | | | |
|---|---|---|---|
| **408** |  | 762,3 | 762,1 |
| **409** |  | 693,24 | 692,92 |
| **410** |  | 746,3 | 746,1 |
| **411** |  | 709,22 | 708,96 |
| **412** |  | 743,3 | 743,15 |
| **413** |  | 719,3 | 719 |

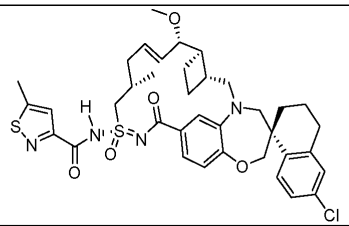
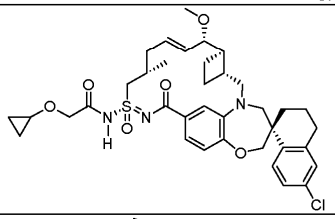
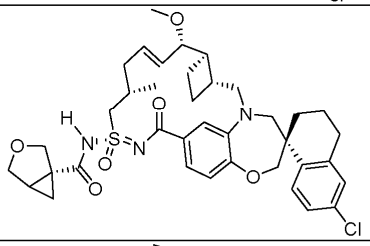
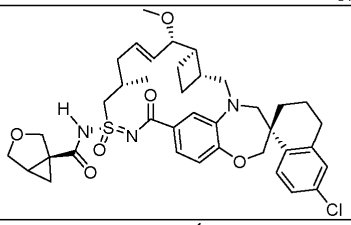
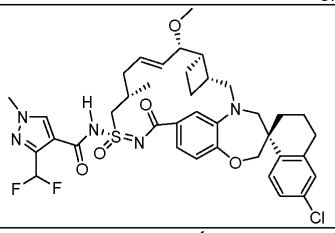
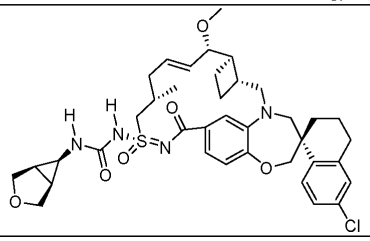
| | | | |
|---|---|---|---|
| **414** |  | 695,3 | 694,7 |
| **415** |  | 745,31 | 745,31 |
| **416** |  | 758,34 | 758,82 |
| **417** |  | 796,34 | 796,2 |
| **418** |  | 811,34 | 811,05 |
| **419** |  | 746,3 | 746,1 |

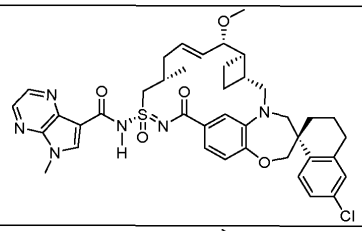
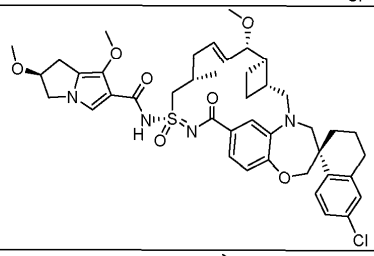
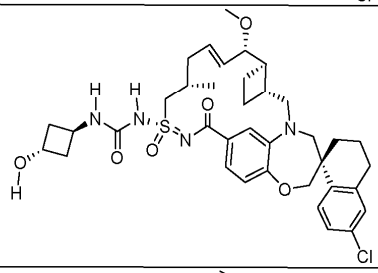
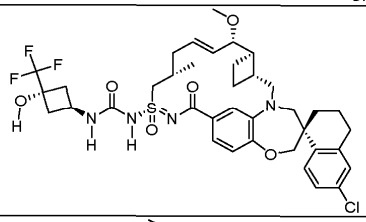
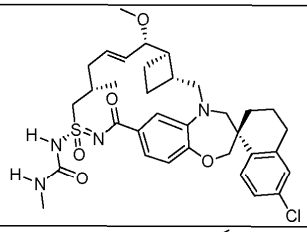
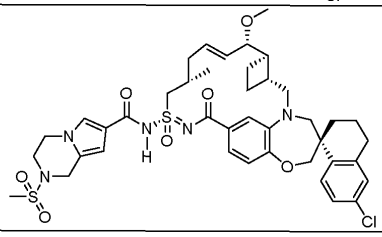
| | | | |
|---|---|---|---|
| **420** |  | 733,31 | 734,33 |
| **421** |  | 669,28 | 668,76 |
| **422** |  | 721,3 | 720,98 |
| **423** |  | 695,3 | 694,78 |
| **424** |  | 748,293 | 747,68 |
| **425** |  | 746,31 | 746,03 |

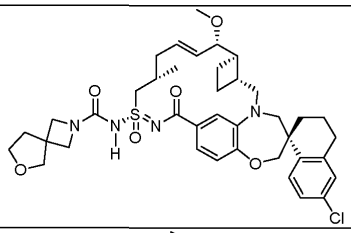
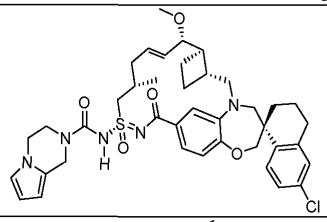
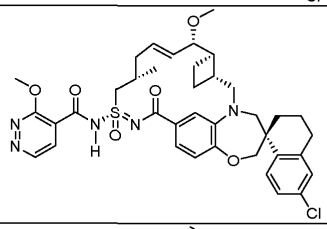
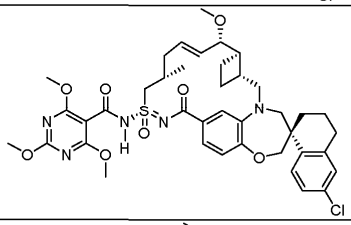
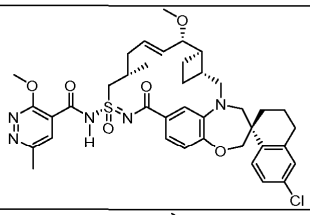
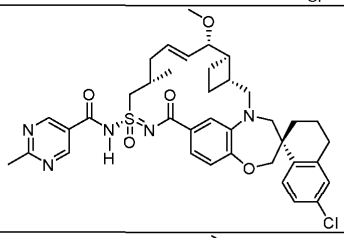
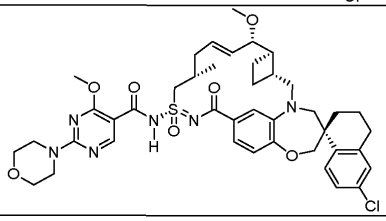
| | | | |
|---|---|---|---|
| **426** |  | 743,3 | 743,11 |
| **427** |  | 696,2869 | 695,95 |
| **428** |  | 697,2821 | 696,92 |
| **429** |  | 764,25 | 763,93 |
| **430** |  | 758,3 | 758,2 |
| **431** |  | 746,28 | 745,97 |

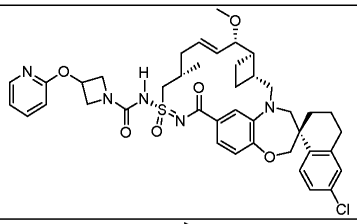
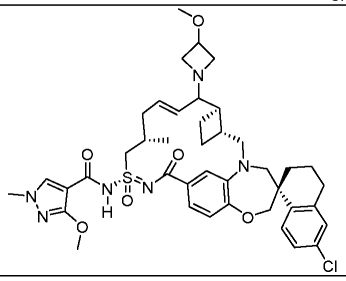
| | | | |
|---|---|---|---|
| **432** |  | 743,29 | 743,24 |
| **433** |  | 695,3 | 695,2 |
| **434** |  | 722,24 | 721,86 |
| **435** |  | 750,33 | 750,14 |
| **436** |  | 720,3 | 720,4 |
| **437** |  | 771,31 | 770,75 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **438** |  | 753,3083 | 753,02 |
| **439** |  | 753,3083 | 753,07 |
| **440** |  | 717,2684 | 716,71 |
| **441** |  | 718,28 | 718,01 |
| **442** |  | 725,31 | 724,69 |
| **443** |  | 732,29 | 732,21 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **444** |  | 722,24 | 723,209 |
| **445** |  | 696,3 | 695,9 |
| **446** |  | 708,28 | 708,23 |
| **447** |  | 708,28 | 708,23 |
| **448** |  | 756,3 | 756,9 |
| **449** |  | 723,3 | 723,6 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **450** |  | 757,2933 | 757,1 |
| **451** |  | 791,32 | 791,2 |
| **452** |  | 711,3 | 710,66 |
| **453** |  | 779,28 | 778,68 |
| **454** |  | 655,26 | 655,79 |
| **455** |  | 846,2732 | 846,1 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **456** |  | 737,31 | 736,79 |
| **457** |  | 746,31 | 745,82 |
| **458** |  | 734,2774 | 734,1 |
| **459** |  | 794,2985 | 794,1 |
| **460** |  | 748,293 | 748,2 |
| **461** |  | 718,2824 | 718,1 |
| **462** |  | 819,3301 | 819,1 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **463** |  | 774,3087 | 774,61 |
| **464** |  | 791,33 | 791,28 |

Анализ AlphaLISA связывания MCL-1/Bim.

Ингибирование взаимодействия MCL-1 и Bim измеряли в следующем анализе AlphaLISA.

Материалы.

Рекомбинантный человеческий белок MCL-1 (С-концевой Mcl-1 с меткой 6xHis, содержащий остатки 171-327) получали в компании Gilead Sciences, Inc. (Фостер Сити, штат Калифорния). Биотинилированный пептид, полученный из человеческого Bim (остатки 51-76), приобретали у компании CPC Scientific (Саннивейл, штат Калифорния). (CPC 834113). Анти-6His-акцепторные гранулы для AlphaLISA (AL128R), донорные стрептавидиновые гранулы для AlphaScreen (6760002B) и Proxiplate-384 Plus (6008289) приобретали у компании PerkinElmer.

Способы.

Анализ AlphaLISA проводили в 384-луночном планшете в общем объеме 40 мкл. Реакционная смесь содержала 0,0625 нМ 6x His-Mcl-1 (171-327), 0,0625 нМ биотинилированного пептида Bim, 10 мкг/мл анти-6xHis-AlphaLISA акцепторных гранул для AlphaLISA, 40 мкг/мл стрептавидиновых донорных гранул для AlphaScreen и серийно разбавленные экспериментальные соединения в буфере для связывания (20 мМ Hepes, pH 7,5 (Teknova H1035); 150 мМ NaCl (Promega V4221); 0,002% Brij 35 (Thermo Scientific 20150); 1 мМ раствор дитиотреитола (DTT) (Affymetrix 70726); 0,01% BSA (BioLabs B9000S)). Предварительно наносили 1000 x экспериментальных соединений на 384-луночный планшет Proxiplate (Labcyte Echo) с помощью жидкостного манипулятора Echo 555 (Labcyte Inc., Сан-Хосе, штат Калифорния), затем инкубировали 5 мкл Mcl-1 (171-327) в течение 1 ч. Затем добавляли 5 мкл Bim (51-76) и инкубировали в течение 2 ч. Затем добавляли пять мкл анти-6His-AlphaLISA акцепторных гранул для AlphaLISA на 1 час, после чего добавляли 5 мкл стрептавидиновых донорных гранул для AlphaScreen на 1 час. Затем реакционные планшеты считывали на многорежимном ридере Envision (PerkinElmer), используя настройки для AlphaScreen. Рассчитывали значения $IC_{50}$ и записывали в табл. 1. Сравнительный пример 1 представляет собой пример 4 из международной публикации № WO 2016/033486). Процентное ингибирование рассчитывали следующим образом:

% ингибирование=100% * (лунка - отриц.) / (полож. - отриц.)

Отриц.: отрицательный контроль, ДМСО.

Полож.: положительный контроль, без белка Mcl-1, без биотинилированного пептида Bim.

Таблица 1. $IC_{50}$ MCL-1/Bim (нМ)

| Пример | $IC_{50}$ (нМ) | Пример | $IC_{50}$ (нМ) | Пример | $IC_{50}$ (нМ) | Пример | $IC_{50}$ (нМ) | Пример | $IC_{50}$ (нМ) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **1** | 0,9 | **94** | 0,9 | **187** | 0,107 | **280** | 0,044 | **373** | |
| **2** | 1,5 | **95** | 1,1 | **188** | 0,069 | **281** | 0,154 | **374** | 0,058 |
| **3** | 4,1 | **96** | 0,4 | **189** | 0,033 | **282** | 0,086 | **375** | 0,046 |
| **4** | 0,7 | **97** | 0,6 | **190** | 0,055 | **283** | 0,029 | **376** | 0,031 |
| **5** | 60,2 | **98** | 0,3 | **191** | 0,103 | **284** | 0,061 | **377** | 0,106 |
| **6** | 27,3 | **99** | 0,2 | **192** | 0,054 | **285** | 0,131 | **378** | 1,152 |
| **7** | 1,2 | **100** | 0,2 | **193** | 0,046 | **286** | 0,037 | **379** | 0,834 |
| **8** | 0,7 | **101** | 1,4 | **194** | 0,030 | **287** | 0,029 | **380** | 4,539 |
| **9** | 6,6 | **102** | 0,3 | **195** | 0,036 | **288** | 0,144 | **381** | 0,769 |
| **10** | 3,6 | **103** | 1,0 | **196** | 0,040 | **289** | 0,053 | **382** | 1,400 |
| **11** | 6,5 | **104** | 0,1 | **197** | 0,041 | **290** | 0,030 | **383** | 0,659 |
| **12** | 1,7 | **105** | 0,1 | **198** | 0,043 | **291** | 0,039 | **384** | 0,340 |
| **13** | 1,8 | **106** | 0,1 | **199** | 0,117 | **292** | 0,020 | **385** | 0,128 |
| **14** | 0,3 | **107** | 0,1 | **200** | 0,064 | **293** | 0,058 | **386** | 0,048 |
| **15** | 7,4 | **108** | 0,1 | **201** | 0,042 | **294** | 0,129 | **387** | 0,102 |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **16** | 4,2 | **109** | 10,643 | **202** | 0,082 | **295** | 0,040 | **388** | 1,065 |
| **17** | 11,3 | **110** | 2,634 | **203** | 0,073 | **296** | 0,053 | **389** | 0,075 |
| **18** | 0,3 | **111** | 0,093 | **204** | 0,048 | **297** | 0,033 | **390** | 0,061 |
| **19** | 1,1 | **112** | 0,047 | **205** | 0,075 | **298** | 0,016 | **391** | 0,702 |
| **20** | 0,5 | **113** | 0,046 | **206** | 0,047 | **299** | 0,039 | **392** | 0,070 |
| **21** | 0,8 | **114** | 0,043 | **207** | 0,162 | **300** | 0,026 | **393** | 0,062 |
| **22** | 0,1 | **115** | 0,068 | **208** | 0,136 | **301** | 0,040 | **394** | 1,718 |
| **23** | 0,8 | **116** | 0,08 | **209** | 0,202 | **302** | 0,091 | **395** | 5,267 |
| **24** | 0,2 | **117** | 0,113 | **210** | 0,071 | **303** | 0,045 | **396** | |
| **25** | 0,6 | **118** | 0,103 | **211** | 0,082 | **304** | 0,129 | **397** | 0,045 |
| **26** | 1,8 | **119** | 0,145 | **212** | 0,040 | **305** | 0,088 | **398** | |
| **27** | 1,6 | **120** | 0,167 | **213** | 0,076 | **306** | 0,057 | **399** | 0,070 |
| **28** | 0,2 | **121** | 0,163 | **214** | 0,185 | **307** | 0,120 | **400** | 0,058 |
| **29** | 0,6 | **122** | 0,161 | **215** | 0,203 | **308** | 0,031 | **401** | 0,044 |
| **30** | 0,6 | **123** | 0,071 | **216** | 0,196 | **309** | 0,029 | **402** | 0,098 |
| **31** | 3,1 | **124** | 0,066 | **217** | 0,065 | **310** | 0,074 | **403** | 0,059 |
| **32** | 1,4 | **125** | 0,074 | **218** | 0,345 | **311** | 0,024 | **404** | 0,092 |
| **33** | 2,9 | **126** | 0,099 | **219** | 0,099 | **312** | 0,039 | **405** | 0,113 |
| **34** | 2,0 | **127** | 0,085 | **220** | 0,122 | **313** | 0,064 | **406** | 0,103 |
| **35** | 0,2 | **128** | 0,068 | **221** | 0,046 | **314** | 0,054 | **407** | 0,113 |
| **36** | 8,1 | **129** | 0,077 | **222** | 0,044 | **315** | 0,127 | **408** | 0,054 |
| **37** | 1,4 | **130** | 0,18 | **223** | 0,039 | **316** | 0,056 | **409** | 0,147 |
| **38** | 0,2 | **131** | 0,046 | **224** | 0,195 | **317** | 0,034 | **410** | 0,194 |
| **39** | 0,1 | **132** | 0,038 | **225** | 0,043 | **318** | 0,066 | **411** | 0,178 |
| **40** | 0,1 | **133** | 0,051 | **226** | 0,095 | **319** | 0,038 | **412** | 0,072 |
| **41** | 0,1 | **134** | 0,072 | **227** | 0,076 | **320** | 0,035 | **413** | 0,478 |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **42** | 0,1 | **135** | 0,213 | **228** | 0,069 | **321** | 0,037 | **414** | 0,217 |
| **43** | 1,6 | **136** | 0,183 | **229** | 0,030 | **322** | 0,057 | **415** | 0,526 |
| **44** | 0,1 | **137** | 0,491 | **230** | 0,027 | **323** | 0,158 | **416** | 0,047 |
| **45** | 0,1 | **138** | 0,112 | **231** | 0,051 | **324** | 0,058 | **417** | 0,092 |
| **46** | 0,1 | **139** | 0,116 | **232** | 0,052 | **325** | 0,100 | **418** | 0,197 |
| **47** | 0,1 | **140** | 0,043 | **233** | 0,016 | **326** | 0,076 | **419** | 0,186 |
| **48** | 3,7 | **141** | 0,086 | **234** | 0,053 | **327** | 0,051 | **420** | 0,237 |
| **49** | 0,1 | **142** | 0,097 | **235** | 0,035 | **328** | 0,049 | **421** | 0,081 |
| **50** | 1,4 | **143** | 0,173 | **236** | 0,055 | **329** | 0,087 | **422** | 0,035 |
| **51** | 0,1 | **144** | 0,05 | **237** | 0,044 | **330** | 0,030 | **423** | 0,056 |
| **52** | 0,9 | **145** | 0,037 | **238** | 0,033 | **331** | 0,075 | **424** | 0,037 |
| **53** | 0,2 | **146** | 0,062 | **239** | 0,042 | **332** | 0,071 | **425** | 0,078 |
| **54** | 0,2 | **147** | 0,051 | **240** | 0,018 | **333** | 0,039 | **426** | 0,091 |
| **55** | 0,2 | **148** | 0,043 | **241** | 0,087 | **334** | 0,041 | **427** | 0,104 |
| **56** | 0,6 | **149** | 0,109 | **242** | 0,074 | **335** | 0,235 | **428** | 0,069 |
| **57** | 0,2 | **150** | 0,071 | **243** | 0,059 | **336** | 0,100 | **429** | 0,129 |
| **58** | 0,2 | **151** | 0,036 | **244** | 0,032 | **337** | 0,050 | **430** | 0,170 |
| **59** | 0,1 | **152** | 0,057 | **245** | 0,066 | **338** | 0,090 | **431** | 0,121 |
| **60** | 0,2 | **153** | 0,086 | **246** | 0,096 | **339** | 0,070 | **432** | 0,070 |
| **61** | 0,1 | **154** | 0,05 | **247** | 0,042 | **340** | 0,031 | **433** | 0,133 |
| **62** | 0,4 | **155** | 0,060 | **248** | 0,042 | **341** | 0,032 | **434** | 0,446 |
| **63** | 1,4 | **156** | 0,111 | **249** | 0,140 | **342** | 0,029 | **435** | 0,114 |
| **64** | 5,2 | **157** | 0,234 | **250** | 0,029 | **343** | 0,019 | **436** | 0,886 |
| **65** | 1,8 | **158** | 0,135 | **251** | 0,037 | **344** | 0,049 | **437** | 0,301 |
| **66** | 2,7 | **159** | 0,087 | **252** | 0,043 | **345** | 0,037 | **438** | 0,187 |
| **67** | 1,2 | **160** | 0,031 | **253** | 0,037 | **346** | 0,031 | **439** | 0,138 |
| **68** | 46,9 | **161** | 0,025 | **254** | 0,126 | **347** | 0,084 | **440** | 0,051 |
| **69** | 4,0 | **162** | 0,180 | **255** | 0,096 | **348** | 0,041 | **441** | 0,223 |
| **70** | 0,2 | **163** | 0,263 | **256** | 0,162 | **349** | 0,026 | **442** | 0,134 |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **71** | 0,7 | **164** | 0,141 | **257** | 0,083 | **350** | 0,055 | **443** | 0,187 |
| **72** | 0,1 | **165** | 0,035 | **258** | 0,117 | **351** | 0,035 | **444** | 0,101 |
| **73** | 0,3 | **166** | 0,067 | **259** | 0,098 | **352** | 0,046 | **445** | 0,091 |
| **74** | 7,3 | **167** | 0,141 | **260** | 0,061 | **353** | 0,103 | **446** | 0,149 |
| **75** | 0,3 | **168** | 0,222 | **261** | 0,053 | **354** | 0,039 | **447** | 0,132 |
| **76** | 10,5 | **169** | 0,048 | **262** | 0,056 | **355** | 0,062 | **448** | 0,117 |
| **77** | 5,3 | **170** | 0,060 | **263** | 0,073 | **356** | 0,081 | **449** | 0,131 |
| **78** | 0,8 | **171** | 0,033 | **264** | 0,263 | **357** | 0,113 | **450** | 0,234 |
| **79** | 0,4 | **172** | 0,022 | **265** | 0,046 | **358** | 0,114 | **451** | 0,520 |
| **80** | 0,3 | **173** | 0,087 | **266** | 0,085 | **359** | 0,038 | **452** | 0,045 |
| **81** | 0,5 | **174** | 0,153 | **267** | 0,030 | **360** | 0,052 | **453** | 0,092 |
| **82** | 1,1 | **175** | 0,140 | **268** | 0,058 | **361** | 0,055 | **454** | 0,098 |
| **83** | 0,1 | **176** | 0,138 | **269** | 0,081 | **362** | 0,024 | **455** | 0,147 |
| **84** | 0,1 | **177** | 0,129 | **270** | 0,041 | **363** | 0,042 | **456** | 0,099 |
| **85** | 0,6 | **178** | 0,141 | **271** | 0,100 | **364** | 0,064 | **457** | 0,085 |
| **86** | 1,8 | **179** | 0,102 | **272** | 0,018 | **365** | 0,040 | **458** | 0,079 |
| **87** | 3,2 | **180** | 0,092 | **273** | 0,077 | **366** | 0,086 | **459** | 0,085 |
| **88** | 1,5 | **181** | 0,146 | **274** | 0,043 | **367** | 0,063 | **460** | 0,089 |
| **89** | 0,5 | **182** | 0,144 | **275** | 0,053 | **368** | | **461** | 0,087 |
| **90** | 0,5 | **183** | 0,132 | **276** | 0,068 | **369** | | **462** | 0,251 |
| **91** | 0,1 | **184** | 0,108 | **277** | 0,061 | **370** | | **463** | 0,219 |
| **92** | 0,1 | **185** | 0,041 | **278** | 0,089 | **371** | | **464** | 0,209 |
| **93** | 51,0 | **186** | 0,066 | **279** | 0,041 | **372** | | **Сравнительный пример 1** | 0,5 |

Анализ жизнеспособности клеток SKBR3.

Материалы.

Клетки SKBR3 (ATCC HTB-30) приобретали в Американской коллекции типовых культур (ATCC, Манассас, штат Вирджиния) и выращивали в среде McCoy 5A (ATCC 30-2007) + 10% эмбриональной бычьей сыворотки (SH30071,03, HyClone, Питтсбург, штат Пенсильвания) с добавлением 1x пенициллина-стрептомицина L-глутамина (Corning 30-009-Cl, Корнинг, штат Нью-Йорк)).

Способы.

Анализ жизнеспособности клеток проводили в 384-луночном планшете для выращивания тканей (Grenier 781086, Монро, штат Северная Каролина) в общем объеме 70 мкл. Экспериментальные соединения получали в концентрации 1000 x, серийно разбавляли и предварительно наносили на 384-луночный планшет для выращивания тканей с помощью жидкостного манипулятора Echo 555 (Labcyte Inc., Сан-Хосе, штат Калифорния). В каждую лунку планшета помещали семьдесят мкл с 6000 клеток SKBR3 и инкубировали при 37°C с 5% $CO_2$ в течение 72 ч. По окончании инкубации получали 2X реагенты CellTiter Glo (CTG) (1 часть буфера с 2 частями субстрата) (Promega, Мэдисон, штат Висконсин) и уравновешивали планшет и реагент до комнатной температуры в течение 30 мин. В каждый планшет добавляли реагент CTG с помощью Biomek FX в количестве 20 мкл на лунку, всасывая пипеткой и перемешивая 5 раз для инициации лизиса клеток. Люминесценцию считывали на многорежимном ридере Envision (PerkinElmer). Рассчитывали значения $EC_{50}$ и записывали в табл. 2. Сравнительный пример 1 представляет собой пример 4 из международной публикации № WO 2016/033486). Процентное ингибирование рассчитывали следующим образом:

% ингибирование=100% * (лунка - отриц.) / (полож. - отриц.)

Отриц., отрицательный контроль, ДМСО.

Полож., положительный контроль, 10 мкМ пуромицина.

Таблица 2. $EC_{50}$ MCL-1 CV SKBR3 (нМ)

| Пример | $EC_{50}$ (нМ) | Пример | $EC_{50}$ (нМ) | Пример | $EC_{50}$ (нМ) | Пример | $EC_{50}$ (нМ) | Пример | $EC_{50}$ (нМ) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **1** | 1701,8 | **94** | 901,6 | **187** | 43,096 | **280** | 50 | **373** | |
| **2** | 792,2 | **95** | 1103,0 | **188** | 78,259 | **281** | 183,521 | **374** | 47,482 |
| **3** | Н.О. | **96** | 603,6 | **189** | 64,255 | **282** | 28,657 | **375** | 22,367 |
| **4** | 899,1 | **97** | 787,7 | **190** | | **283** | 84,797 | **376** | 26,706 |
| **5** | 10000,0 | **98** | 2188,5 | **191** | 123,213 | **284** | 54,672 | **377** | 33,992 |
| **6** | 8731,8 | **99** | 2091,9 | **192** | 39,714 | **285** | 79,68 | **378** | 1182,46 |
| **7** | 4800,1 | **100** | 2260,5 | **193** | | **286** | 65,07 | **379** | 1663,07 |
| **8** | Н.О. | **101** | 2586,5 | **194** | | **287** | 25,014 | **380** | 3401,06 |
| **9** | 7776,1 | **102** | 891,3 | **195** | 29,64 | **288** | 169,57 | **381** | 534,464 |
| **10** | Н.О. | **103** | 10000,0 | **196** | 99,186 | **289** | 588,134 | **382** | 562,153 |
| **11** | 10000,0 | **104** | Н.О. | **197** | 129,808 | **290** | 26,375 | **383** | 1195,62 |
| **12** | 4464,8 | **105** | 351,4 | **198** | 103,987 | **291** | | **384** | 153,799 |
| **13** | 3274,3 | **106** | Н.О. | **199** | 58,219 | **292** | 45,095 | **385** | 221,972 |
| **14** | 356,3 | **107** | Н.О. | **200** | | **293** | 69,205 | **386** | 83,761 |
| **15** | 7734,0 | **108** | Н.О. | **201** | 103,304 | **294** | 260,141 | **387** | 161,643 |
| **16** | 10000,0 | **109** | | **202** | 90,982 | **295** | 21,969 | **388** | 1395,31 |

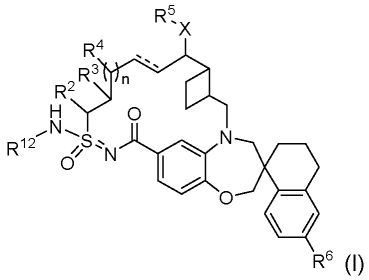
| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **17** | 10000,0 | **110** | | **203** | 76,148 | **296** | 64,086 | **389** | 303,742 |
| **18** | 894,5 | **111** | 721,43 | **204** | 136,301 | **297** | 68,966 | **390** | 86,369 |
| **19** | 1084,8 | **112** | 73,25 | **205** | 58,879 | **298** | 71,896 | **391** | 4557,45 |
| **20** | 2060,5 | **113** | | **206** | | **299** | 59,742 | **392** | 142,343 |
| **21** | 1303,0 | **114** | 154,23 | **207** | 43,957 | **300** | 26,776 | **393** | 33,351 |
| **22** | 259,4 | **115** | | **208** | 45,025 | **301** | 41,854 | **394** | 4745,65 |
| **23** | 1451,0 | **116** | 141,46 | **209** | | **302** | 301,941 | **395** | 6177,74 |
| **24** | 891,2 | **117** | 82,89 | **210** | 43,444 | **303** | 22,84 | **396** | |
| **25** | 2005,9 | **118** | 184,35 | **211** | 54,2 | **304** | 21,302 | **397** | |
| **26** | 1685,9 | **119** | 93,75 | **212** | 37,619 | **305** | 139,57 | **398** | |
| **27** | 2080,3 | **120** | 106,06 | **213** | 56,973 | **306** | 43,594 | **399** | 19,98 |
| **28** | 8407,1 | **121** | 71,54 | **214** | 55,876 | **307** | 96,799 | **400** | 530,34 |
| **29** | 1838,6 | **122** | 112,69 | **215** | | **308** | 16,109 | **401** | 117,941 |
| **30** | 1835,7 | **123** | 114,49 | **216** | | **309** | 10,548 | **402** | 90,153 |
| **31** | 2585,3 | **124** | 95,85 | **217** | 83,199 | **310** | 230,419 | **403** | 13,758 |
| **32** | 1478,8 | **125** | 88,65 | **218** | 85,531 | **311** | 13,432 | **404** | 196,712 |
| **33** | 7436,2 | **126** | 122,98 | **219** | 145,684 | **312** | 43,55 | **405** | 195,953 |
| **34** | 3354,6 | **127** | 157,55 | **220** | 97,761 | **313** | 94,474 | **406** | 332,427 |
| **35** | 265,7 | **128** | 96,44 | **221** | 103,725 | **314** | 32,934 | **407** | |
| **36** | 10000,0 | **129** | 64,66 | **222** | 80,097 | **315** | 164,107 | **408** | 240,875 |
| **37** | 1612,6 | **130** | 152,35 | **223** | 37,34 | **316** | 115,522 | **409** | 297,308 |
| **38** | 280,0 | **131** | 161,74 | **224** | 83,461 | **317** | 48,506 | **410** | 145,606 |
| **39** | 261,6 | **132** | 71,99 | **225** | 51,277 | **318** | 74,379 | **411** | 174,67 |
| **40** | 328,0 | **133** | 130,07 | **226** | 71,326 | **319** | 19,879 | **412** | 179,346 |
| **41** | 255,5 | **134** | 59,56 | **227** | 21,252 | **320** | 36,615 | **413** | 129,529 |
| **42** | 3338,7 | **135** | 131,91 | **228** | 69,861 | **321** | 47,093 | **414** | 153,743 |
| **43** | 2410,8 | **136** | 76,42 | **229** | | **322** | 64,447 | **415** | 104,739 |
| **44** | 375,6 | **137** | 103,58 | **230** | 47,091 | **323** | 169,714 | **416** | 130,943 |
| **45** | 191,2 | **138** | 60,54 | **231** | 39,981 | **324** | 37,906 | **417** | 403,335 |
| **46** | 512,3 | **139** | 94,07 | **232** | 242,625 | **325** | 50,295 | **418** | 335,297 |
| **47** | 758,2 | **140** | 38,59 | **233** | 47,175 | **326** | 52,579 | **419** | 135,182 |
| **48** | 8453,2 | **141** | 65,32 | **234** | 73,857 | **327** | 28,609 | **420** | 124,328 |
| **49** | 207,2 | **142** | 416,33 | **235** | 39,785 | **328** | 72,183 | **421** | 152,44 |
| **50** | 3320,5 | **143** | 218,95 | **236** | 151,512 | **329** | 56,983 | **422** | 187,244 |
| **51** | 705,4 | **144** | 50,76 | **237** | 120,97 | **330** | 56,423 | **423** | 168,533 |
| **52** | 1951,8 | **145** | 147,42 | **238** | 23,352 | **331** | 68,944 | **424** | 147,23 |
| **53** | 388,1 | **146** | 184,91 | **239** | | **332** | 51,133 | **425** | 170,703 |
| **54** | 3809,1 | **147** | 110,61 | **240** | 91,536 | **333** | 38,306 | **426** | 316,412 |
| **55** | 685,2 | **148** | 37,17 | **241** | | **334** | 48,609 | **427** | 331,872 |
| **56** | 1180,4 | **149** | 95,28 | **242** | 83,993 | **335** | 66,239 | **428** | 164,693 |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **57** | 596,5 | **150** | 39,26 | **243** | 41,72 | **336** | 60,424 | **429** | 260,617 |
| **58** | 663,5 | **151** | | **244** | 116,254 | **337** | 86,397 | **430** | 139,281 |
| **59** | 873,9 | **152** | 55,70 | **245** | 60,739 | **338** | 123,754 | **431** | 233,147 |
| **60** | 1090,8 | **153** | 69,50 | **246** | 176,397 | **339** | 53,182 | **432** | 171,684 |
| **61** | 774,8 | **154** | 24,1 | **247** | 84,985 | **340** | 37,086 | **433** | 394,987 |
| **62** | 2427,2 | **155** | 43,01 | **248** | 55,287 | **341** | 39,429 | **434** | 402,832 |
| **63** | 9713,3 | **156** | 145,374 | **249** | 221,575 | **342** | 33,638 | **435** | 167,159 |
| **64** | 5825,9 | **157** | 64,776 | **250** | 44,38 | **343** | 17,328 | **436** | 752,744 |
| **65** | 1971,3 | **158** | 47,436 | **251** | 39,574 | **344** | 18,544 | **437** | 122,588 |
| **66** | 5828,7 | **159** | 144,479 | **252** | 82,721 | **345** | 22,56 | **438** | 278,341 |
| **67** | 1040,8 | **160** | 35,036 | **253** | 39,167 | **346** | 30,944 | **439** | 789,246 |
| **68** | 6299,0 | **161** | 168,251 | **254** | 154,781 | **347** | 79,756 | **440** | 284,088 |
| **69** | 7800,5 | **162** | 136,473 | **255** | | **348** | 84,676 | **441** | 373,917 |
| **70** | 373,6 | **163** | 98,741 | **256** | 160,518 | **349** | 33,724 | **442** | 122,053 |
| **71** | 1385,7 | **164** | 106,452 | **257** | 89,674 | **350** | 75,591 | **443** | 161,763 |
| **72** | 262,0 | **165** | 45,503 | **258** | 194,681 | **351** | 58,806 | **444** | 171,572 |
| **73** | 2449,3 | **166** | 79,778 | **259** | | **352** | 54,429 | **445** | 209,764 |
| **74** | 10000,0 | **167** | 58,568 | **260** | | **353** | 256,743 | **446** | 175,783 |
| **75** | 691,7 | **168** | 74,154 | **261** | 72,01 | **354** | 36,948 | **447** | 161,434 |
| **76** | 6330,5 | **169** | 60,981 | **262** | 85,774 | **355** | 67,355 | **448** | 250,704 |
| **77** | 6036,1 | **170** | 209,553 | **263** | 62,236 | **356** | 233,261 | **449** | 146,579 |
| **78** | 4068,4 | **171** | 129,805 | **264** | | **357** | 206,237 | **450** | 167,379 |
| **79** | 3031,6 | **172** | 125,128 | **265** | 96,236 | **358** | 95,129 | **451** | 160,647 |
| **80** | 1059,2 | **173** | 67,868 | **266** | 53,788 | **359** | 19,022 | **452** | 282,052 |
| **81** | 612,3 | **174** | 102,675 | **267** | 184,308 | **360** | 139,487 | **453** | 96,749 |
| **82** | 2315,0 | **175** | 33,867 | **268** | 88,772 | **361** | 44 | **454** | 146,083 |
| **83** | 460,5 | **176** | 79,254 | **269** | 264,075 | **362** | 17,259 | **455** | 145,824 |
| **84** | 783,2 | **177** | 46,373 | **270** | 61,679 | **363** | 46,531 | **456** | 174,228 |
| **85** | 3092,7 | **178** | 143,607 | **271** | 175,649 | **364** | 258,689 | **457** | 391,672 |
| **86** | 4913,7 | **179** | 82,519 | **272** | 47,923 | **365** | 145,67 | **458** | 376,136 |
| **87** | 10000,0 | **180** | 134,333 | **273** | 81,006 | **366** | 53,129 | **459** | 194,159 |
| **88** | 2571,9 | **181** | 37,915 | **274** | 82,551 | **367** | 100,501 | **460** | |
| **89** | 854,8 | **182** | 136,147 | **275** | 90,367 | **368** | | **461** | 151,118 |
| **90** | 4557,9 | **183** | 195,116 | **276** | 64,262 | **369** | | **462** | 344,509 |
| **91** | 616,1 | **184** | 47,24 | **277** | 60,866 | **370** | 5795,45 | **463** | |
| **92** | 245,0 | **185** | 99,209 | **278** | 80,523 | **371** | | **464** | 222,449 |
| **93** | 4822,2 | **186** | 167,95 | **279** | | **372** | | **Сравнительный пример 1** | 2190,4 |

Все упоминаемые документы, включая публикации, патенты и патентные документы, включены в настоящий документ посредством ссылки, как если бы каждый из них был включен посредством ссылки. В изобретении ссылаются на различные варианты реализации и методики. Однако следует понимать, что возможны многочисленные варианты и модификации без выхода за рамки сущности и объема настоящего изобретения. Описание составлено с учетом того, что его следует рассматривать как пример заявленного объекта изобретения, и его не следует толковать как ограничение прилагаемой формулы изобретения до конкретных представленных вариантов реализации. Заголовки, использованные в настоящем документе, приведены для удобства, и их никоим образом не следует понимать как ограничение формулы изобретения. Варианты реализации, описанные под любым заголовком, можно комбинировать с вариантами реализации, описанными под любым другим заголовком.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



(I)

где ---- представляет собой одинарную или двойную связь;

X представляет собой O или $NR^7$;

$R^{12}$ представляет собой водород или $-C(O)R^1$;

$R^1$ представляет собой $C_{1-6}$алкил, $C_{1-6}$галогеналкил, $C_{2-6}$алкенил, $C_{2-6}$алкинил, $C_{3-10}$циклоалкил, $C_{6-10}$арил, 3-12-членный гетероциклил, 5-10-членный гетероарил, $-OR^7$ или $-NR^8R^9$, где

указанный $C_{1-6}$алкил, $C_{2-6}$алкинил, $C_{3-10}$циклоалкил, $C_{6-10}$арил, 3-12-членный гетероциклил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-5 группами $R^{10}$;

$R^2$ представляет собой водород, $C_{1-6}$алкил, $C_{1-6}$гетероалкил, $C_{3-10}$циклоалкил или 3-12-членный гетероциклил, где

указанный $C_{1-6}$алкил, $C_{1-6}$гетероалкил, $C_{3-10}$циклоалкил и 3-12-членный гетероциклил необязательно замещен 1-5 группами $R^{10}$;

$R^3$ и $R^4$ независимо представляют собой водород, $C_{1-6}$алкил, $-OR^7$, $C_{1-6}$гетероалкил, $-NR^8R^9$, $NR^8C(O)R^9$, $-NR^8C(O)OR^9$, $C_{6-10}$арил, $C_{3-10}$циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 3-12-членный гетероциклил, $-C(O)R^7$, $-C(O)OR^7$, $-C(O)NR^8R^9$, $-OC(O)NR^8R^9$, -CN или $-SO_2R^7$, где

указанный $C_{1-6}$алкил, $C_{1-6}$гетероалкил, $C_{6-10}$арил, $C_{3-10}$циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероциклил необязательно замещен 1-5 группами $R^{10}$;

$R^5$ представляет собой водород, $C_{1-6}$алкил, $-(CH_2CH_2O)_pR^7$, $C_{1-6}$гетероалкил, $C_{6-10}$арил, $C_{3-10}$циклоалкил, 5-10-членный гетероарил или 3-12-членный гетероциклил, где

указанный $C_{1-6}$алкил, $C_{1-6}$гетероалкил, $C_{6-10}$арил, $C_{3-10}$циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероциклил необязательно замещен 1-5 группами $R^{10}$;

$R^6$ представляет собой водород или галоген;

каждый $R^7$ независимо представляет собой водород, $C_{1-6}$алкил, $C_{3-10}$циклоалкил, $C_{1-6}$гетероалкил, 3-12-членный гетероциклил, $C_{6-10}$арил или 5-10-членный гетероарил, где

указанный $C_{1-6}$алкил, $C_{3-10}$циклоалкил, $C_{1-6}$гетероалкил, 3-12-членный гетероциклил, $C_{6-10}$арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-5 группами $R^{10}$;

каждый $R^8$ и $R^9$ независимо представляет собой водород, $C_{1-6}$алкил, $C_{3-10}$циклоалкил, $C_{1-6}$гетероалкил, 3-12-членный гетероциклил, $C_{6-10}$арил или 5-10-членный гетероарил, или $R^8$ и $R^9$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-12-членный гетероцикл, где

указанный $C_{1-6}$алкил, $C_{3-10}$циклоалкил, $C_{1-6}$гетероалкил, 3-12-членный гетероциклил, $C_{6-10}$арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-5 группами $R^{10}$;

каждый $R^{10}$ независимо представляет собой $C_{1-6}$алкил, $C_{3-10}$циклоалкил, $C_{1-6}$гетероалкил, 3-12-членный гетероциклил, $C_{6-10}$арил, 5-10-членный гетероарил, галоген, оксо, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-S(O)_qR^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-N_3$, -CN или $-NO_2$, или две группы $R^{10}$ образуют конденсированный, спироциклический или мостиковый $C_{3-10}$циклоалкил или 3-12-членный гетероциклил, где

каждый $C_{1-6}$алкил, $C_{1-6}$гетероалкил, $C_{2-6}$алкинил, $C_{3-10}$циклоалкил, $C_{6-10}$арил, 3-12-членный гетероцикл и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-5 группами $R^{20}$;

каждый $R^a$ и $R^b$ независимо представляет собой водород, $C_{1-6}$алкил, $C_{2-6}$алкенил, $C_{3-10}$циклоалкил, $C_{1-6}$гетероалкил, 3-12-членный гетероциклил, $C_{6-10}$арил, 5-10-членный гетероарил, или $R^a$ и $R^b$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-12-членный гетероциклил, где

указанный $C_{1-6}$алкил, $C_{2-6}$лкенил, $C_{3-10}$циклоалкил, $C_{1-6}$гетероалкил, 3-12-членный гетероциклил, $C_{6-10}$арил, 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-5 группами $R^{20}$;

каждый $R^{20}$ независимо представляет собой $C_{1-6}$алкил, $C_{3-10}$циклоалкил, $C_{1-6}$гетероалкил, 3-12-членный гетероциклил, $C_{6-10}$арил, 5-10-членный гетероарил, гидроксил, $C_{1-6}$алкокси, амино, -CN, -C(O)H, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-6}$алкил), $-C(O)N(C_{1-6}$алкил$)_2$, -COOH, $-C(O)C_{1-6}$алкил, $-C(O)OC_{1-6}$алкил или галоген;

n равен 0, 1 или 2;

p равен 0, 1 или 2;

q равен 0, 1 или 2;

указанный $C_{1-6}$гетероалкил представляет собой алкильную группу, в которой один или более атомов углерода каждый независимо заменены одинаковыми или разными гетероатомными группами; при этом указанный $C_{1-6}$гетероалкил содержит 1-6 атомов углерода; и при этом указанная гетероатомная группа независимо выбрана из азота, серы, фосфора, кислорода, -N(O)-, -S(O)- и -$S(O)_2$-;

указанный 3-12-членный гетероциклил представляет собой неароматическую группу, содержащую одно или несколько колец, при этом указанный 3-12-членный гетероциклил содержит один или более гетероатомов, независимо выбранных из азота, серы, фосфора, -N(O)-, -S(O)- и -$S(O)_2$-; где указанные несколько колец могут быть конденсированными, мостиковыми или спироциклическими; и

указанный 5-10-членный гетероарил представляет собой ароматическую группу, содержащую одно кольцо или несколько колец; при этом указанный 5-10-членный гетероарил содержит один или более кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода, серы, -N(O)-, -S(O)- и -$S(O)_2$-,

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее формулу (IV)

(IV);

где $R^1$ представляет собой $C_{3-10}$циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, $C_{6-10}$арил или 5-10-членный гетероарил;

где $R^1$ независимо необязательно замещен 1-4 группами $R^{10}$;

где каждый $R^{10}$ независимо выбран из галогена, гидроксила, -CN, $C_{1-6}$алкила, $C_{1-6}$гетероалкила, $C_{3-10}$циклоалкила и 3-12-членного гетероциклила;

где $C_{1-6}$алкил, $C_{1-6}$гетероалкил, $C_{3-10}$циклоалкил и 3-12-членный гетероциклил для $R^{10}$ независимо необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, $C_{1-4}$алкила, $C_{1-4}$галогеналкила и $C_{1-4}$гетероалкила;

$R^2$ представляет собой водород, $C_{1-6}$алкил или $C_{1-6}$гетероалкил;

причем $C_{1-6}$алкил и $C_{1-6}$гетероалкил для $R^2$ необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, оксо и гидроксила;

$R^3$ и $R^4$ независимо представляют собой водород, $C_{1-6}$алкил, $C_{1-6}$гетероалкил, -$OR^7$ или -$SO_2R^7$;

причем $C_{1-6}$алкил и $C_{1-6}$гетероалкил для $R^3$ и $R^4$ независимо необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, оксо, $C_{3-6}$циклоалкила, 4-6-членного гетероциклила, $C_{6-10}$арила и 5-10-членного гетероарила;

и $C_{3-6}$циклоалкил, 4-6-членный гетероциклил, $C_{6-10}$арил и 5-10-членный гетероарил независимо необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, $C_{1-4}$алкила и $C_{1-4}$гетероалкила;

$R^5$ представляет собой водород, $C_{1-6}$алкил или $C_{1-6}$гетероалкил;

причем $C_{1-6}$алкил и $C_{1-6}$гетероалкил для $R^5$ необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, оксо, $C_{3-6}$циклоалкила и 4-6-членного гетероциклила; и

$R^7$ независимо представляет собой водород, $C_{1-6}$алкил, $C_{1-6}$гетероалкил, $C_{3-10}$циклоалкил, 3-10-членный гетероциклил, $C_{6-10}$арил или 5-10-членный гетероарил;

где $C_{1-6}$алкил, $C_{1-6}$гетероалкил, $C_{3-10}$циклоалкил, 3-10-членный гетероциклил, $C_{6-10}$арил и 5-10-членный гетероарил для $R^7$ независимо необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, оксо, $C_{1-4}$алкила, $C_{1-4}$галогеналкила и $C_{1-4}$гетероалкила.

3. Соединение по п.1 или 2, отличающееся тем, что

$R^2$ представляет собой водород или $C_{1-3}$алкил;

$R^3$ представляет собой водород или $C_{1-3}$алкил;

$R^4$ представляет собой водород;

$R^5$ представляет собой $C_{1-3}$алкил, причем

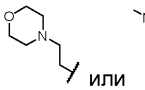
указанный $C_{1-3}$алкил необязательно замещен 5-6-членным гетероциклилом; или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по любому из пп.1-3, отличающееся тем, что

$R^2$ представляет собой водород, метил или этил;

$R^3$ представляет собой водород или метил;

$R^4$ представляет собой водород; и

$R^5$ представляет собой водород, метил,  или ;

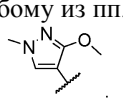
или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по любому из пп.1-4, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что $R^3$ представляет собой метил.

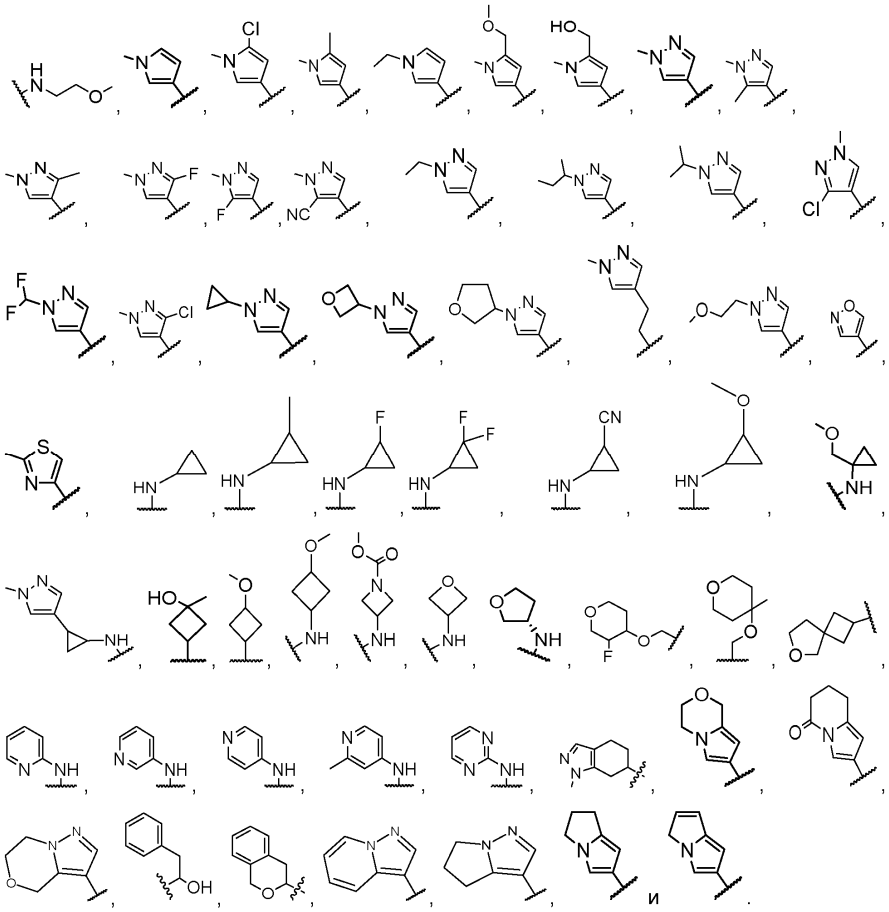
6. Соединение по любому из пп.1-5, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что $R^4$ представляет собой водород.

7. Соединение по любому из пп.1-6, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что $R^5$ представляет собой метил.

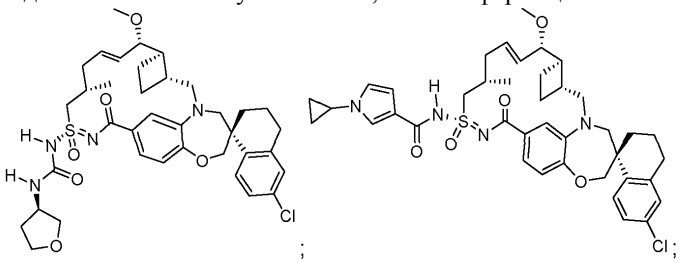
8. Соединение по любому из пп.1-7, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что $R^1$ представляет собой , замещенный двумя группами, выбранными из $C_{1-4}$алкила и $C_{1-4}$алкоксила.

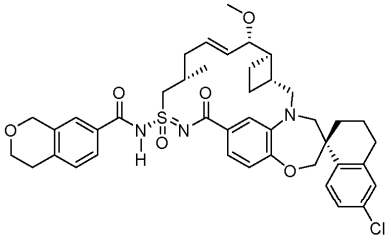
9. Соединение по любому из пп.1-8, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что $R^1$ представляет собой  .

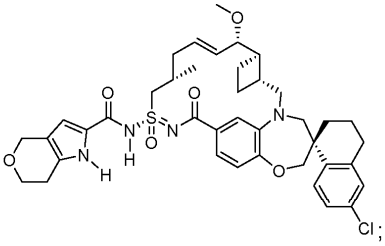
10. Соединение по любому из пп.1-7, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что $R^1$ выбран из

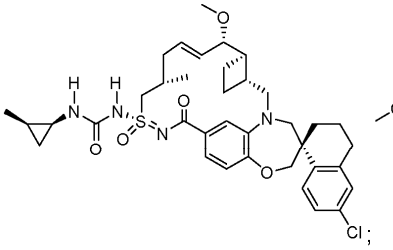


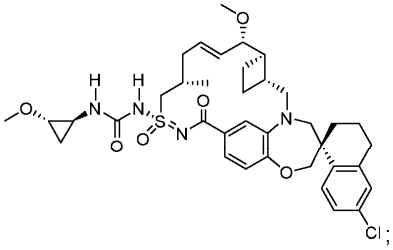
11. Соединение по любому из пп.1-10, или его фармацевтически приемлемая соль, выбранные из

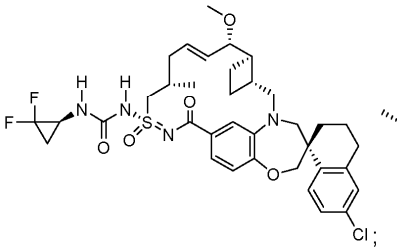


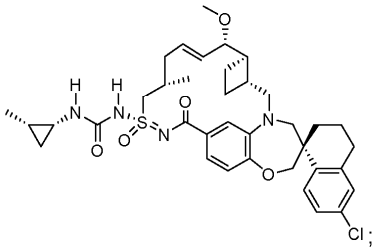


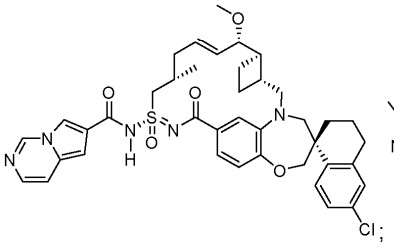


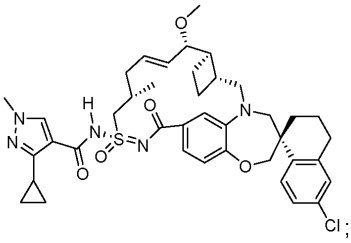


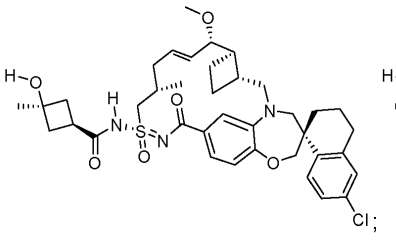


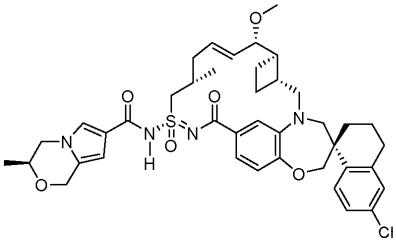


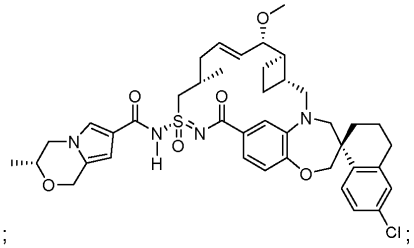


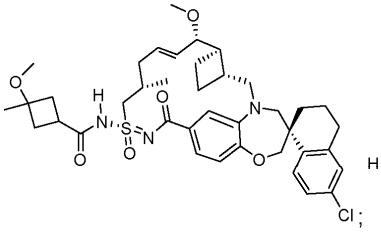


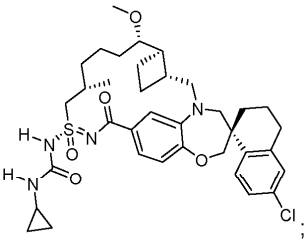


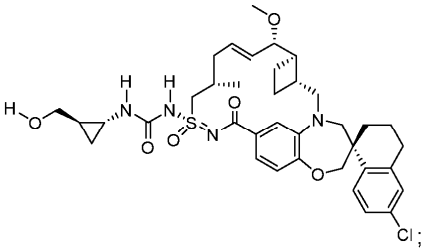


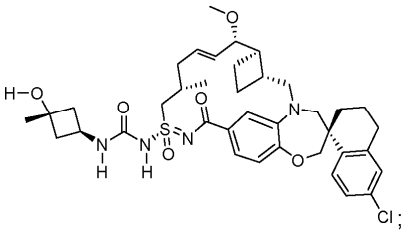


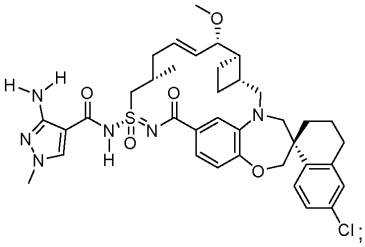


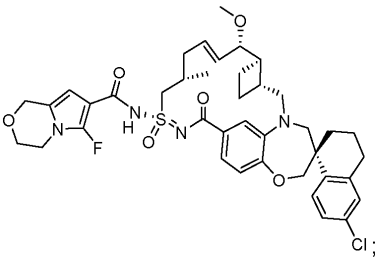


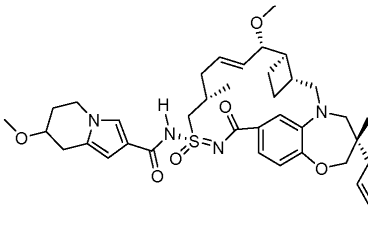


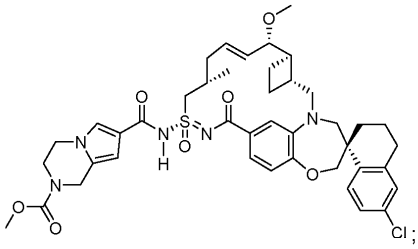


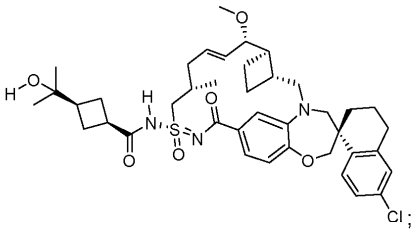


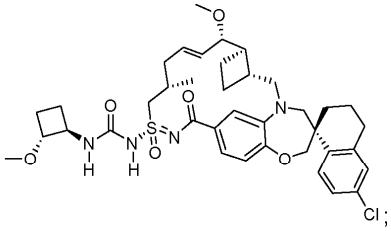


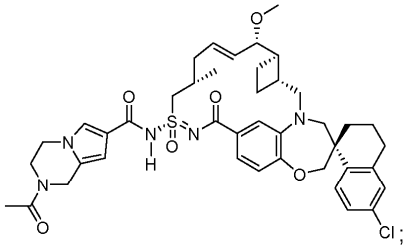


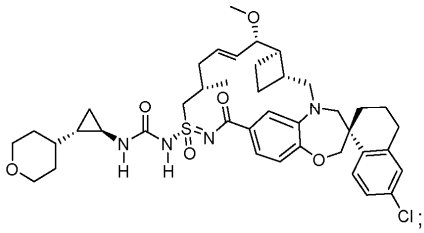


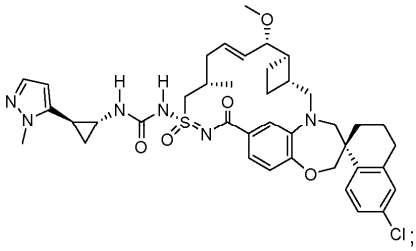


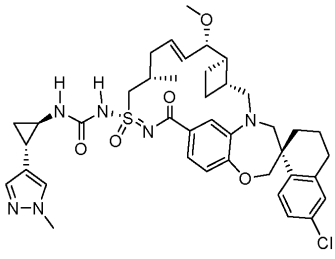


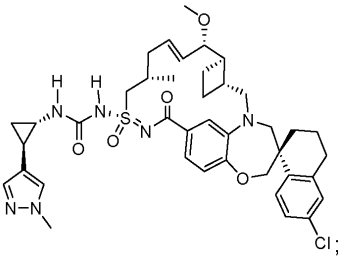


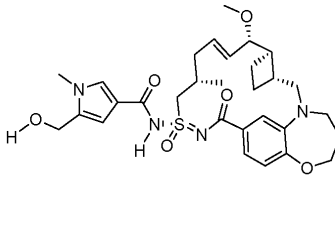


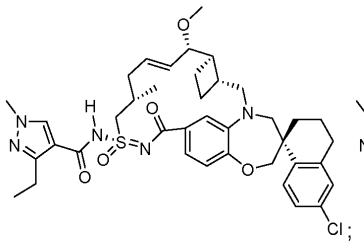


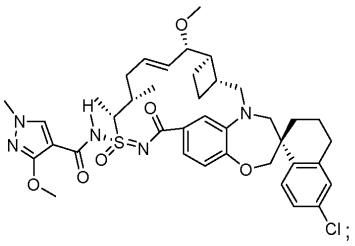


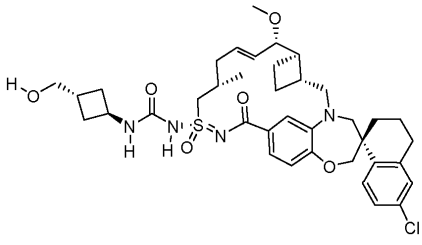


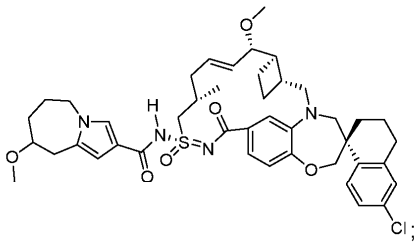


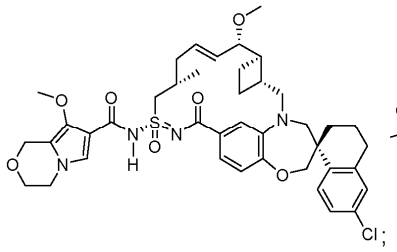


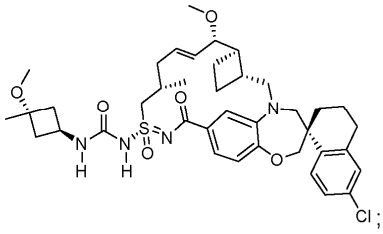


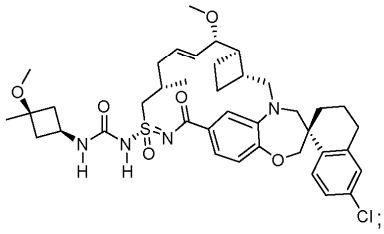


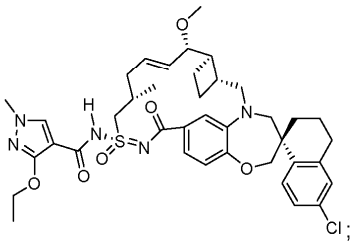


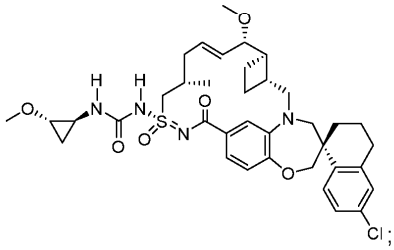


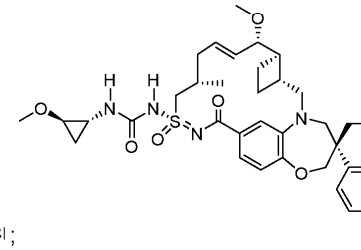


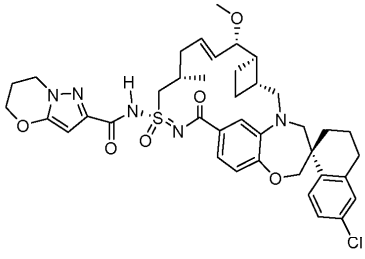


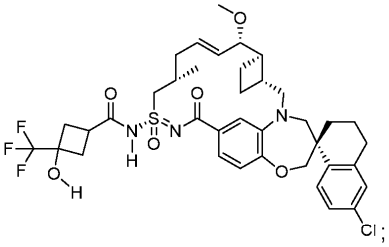


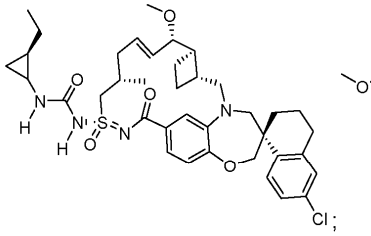


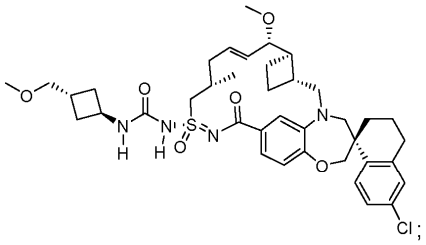


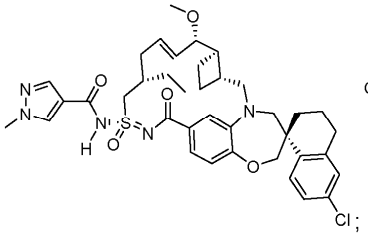


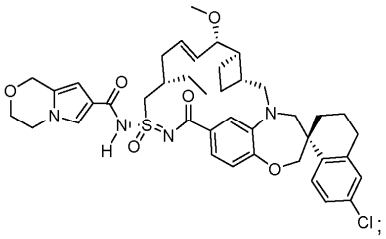


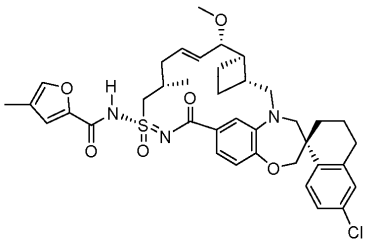


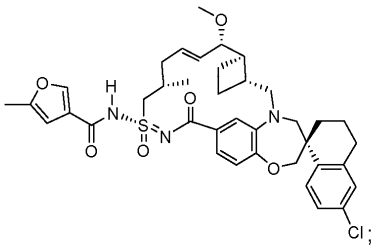


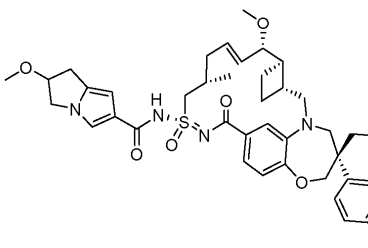


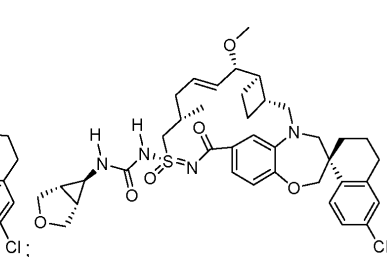


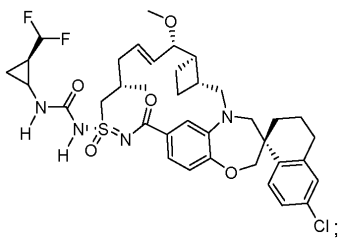


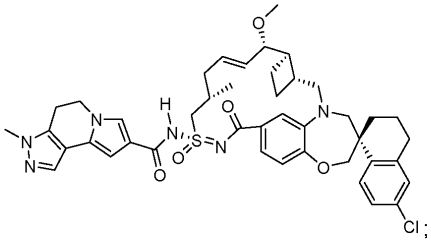


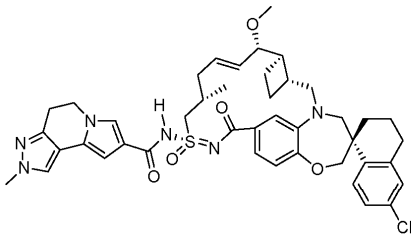


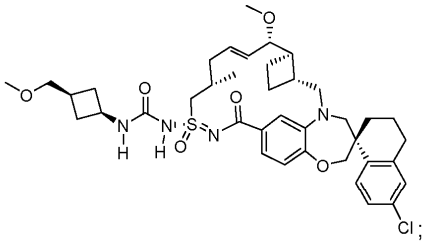


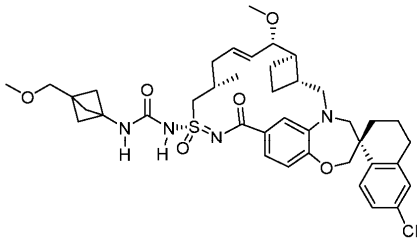


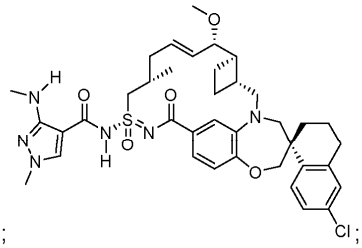


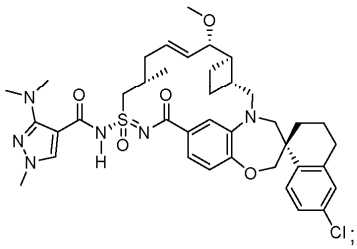


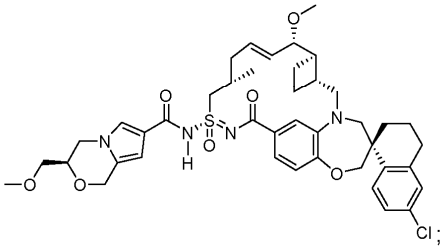




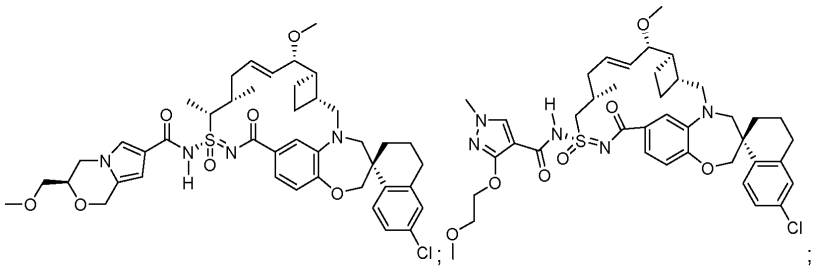


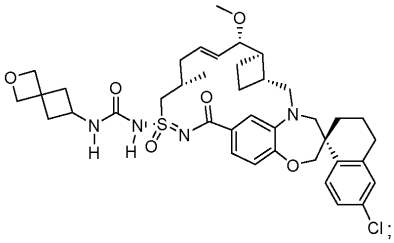


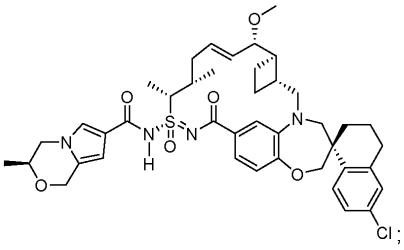


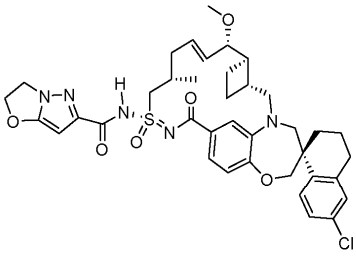


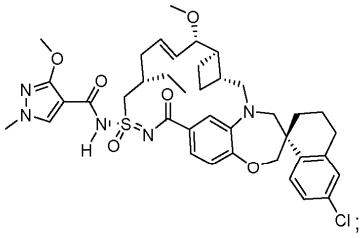


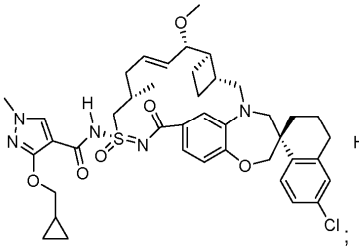


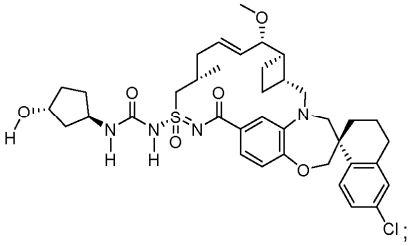


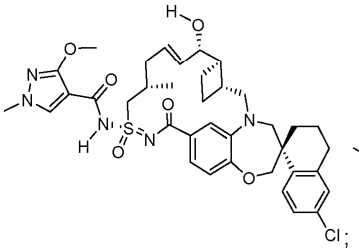


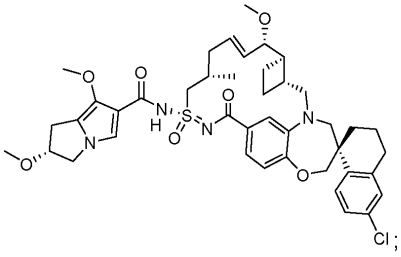


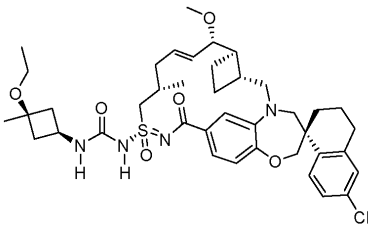


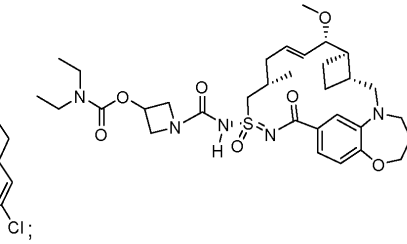


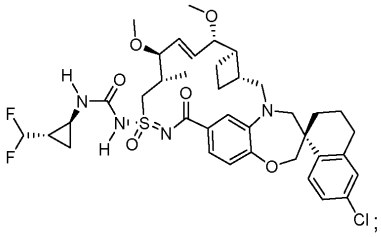


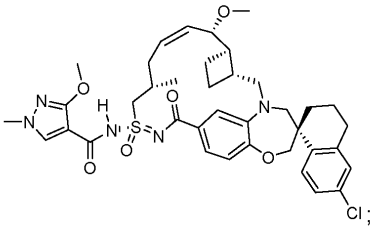


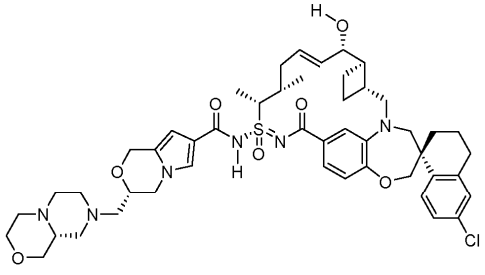


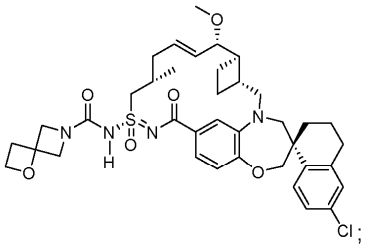


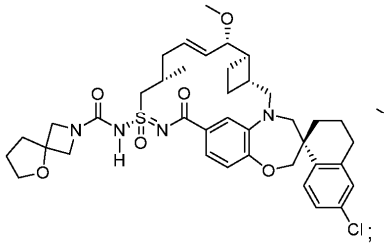


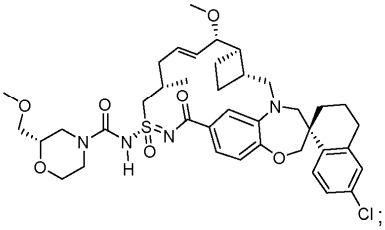


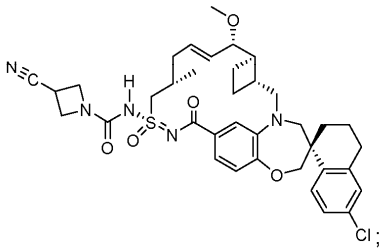


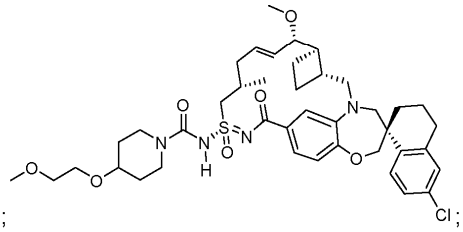


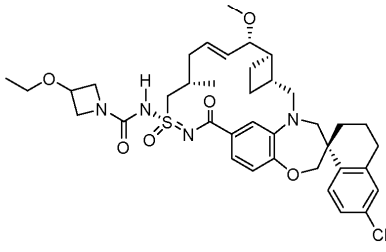


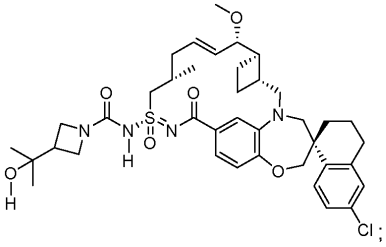


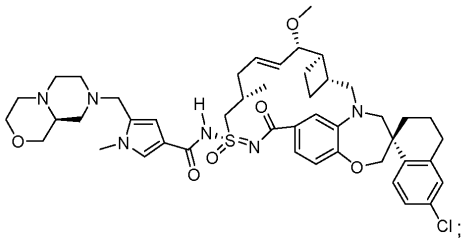


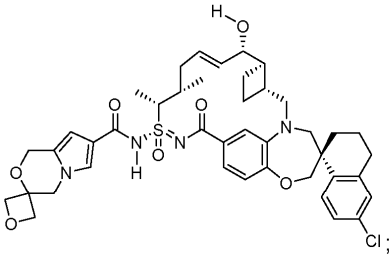


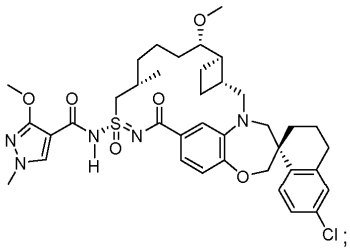


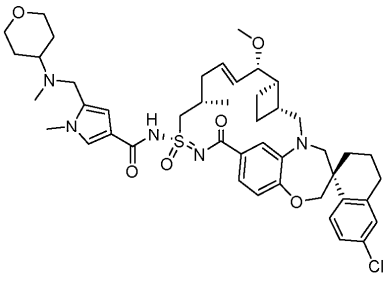


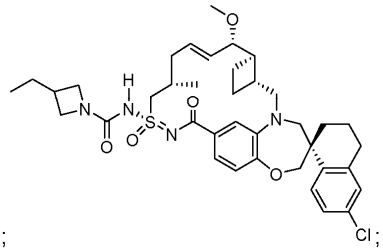


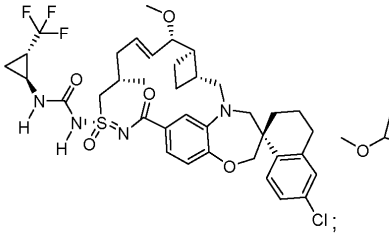


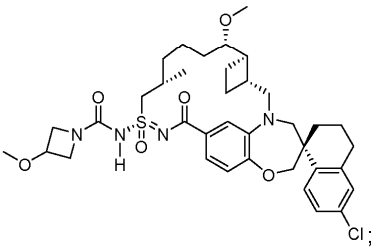


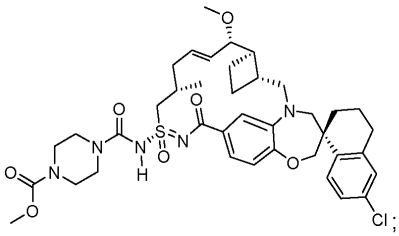


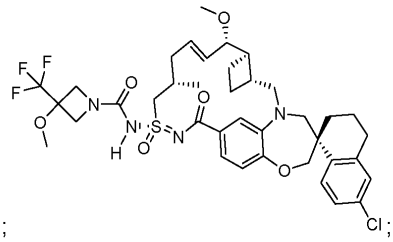


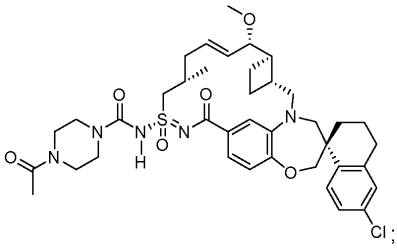


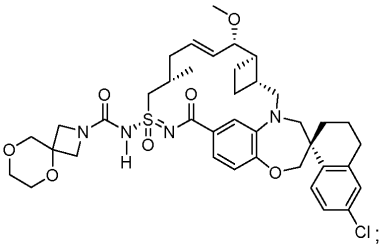


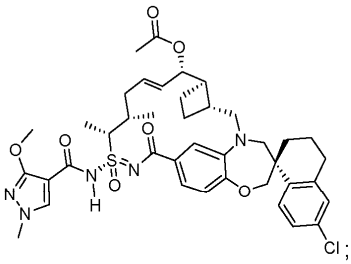


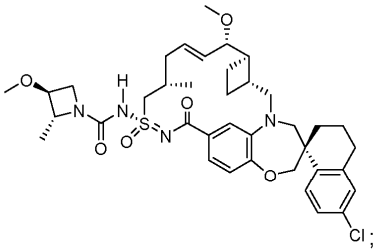


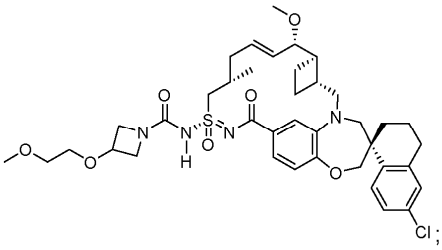


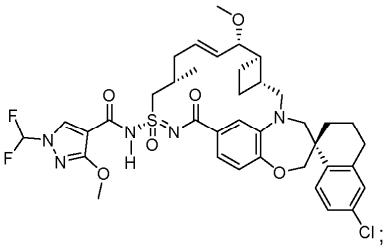


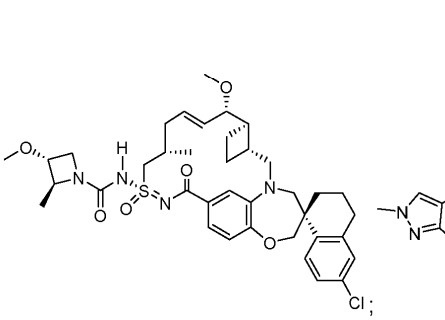


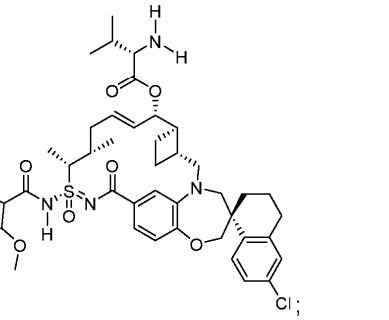


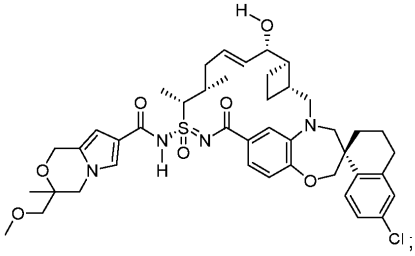


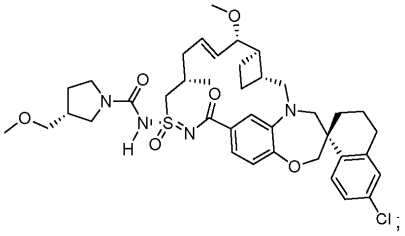


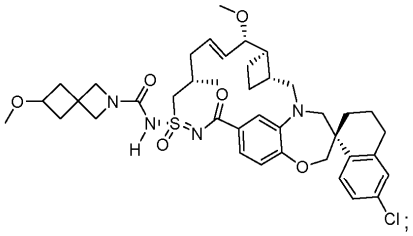


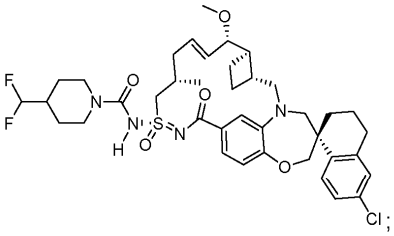


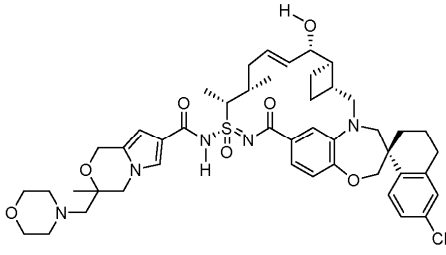


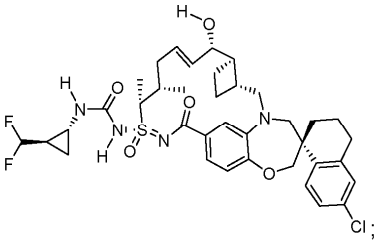


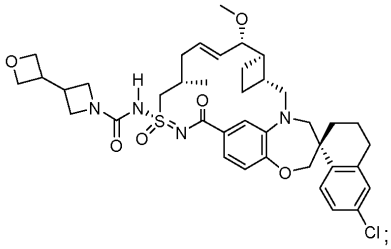


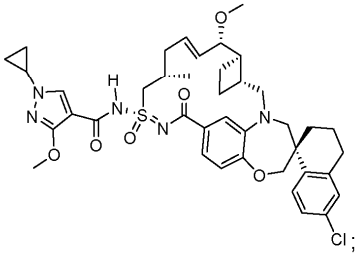


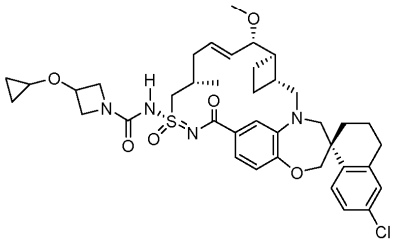


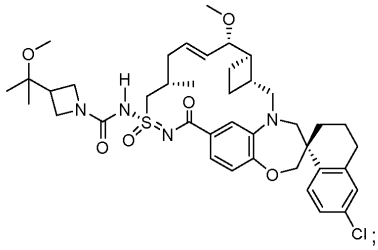


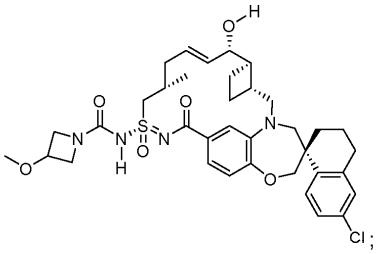


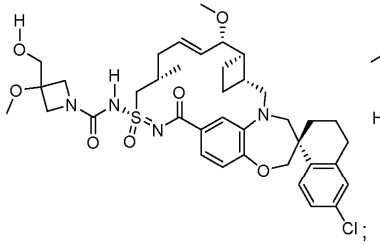


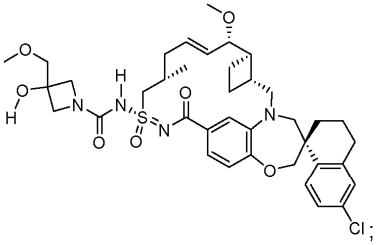


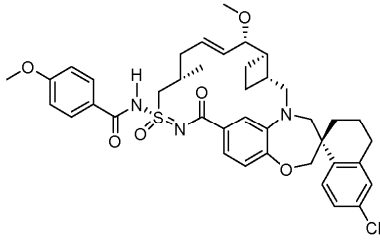


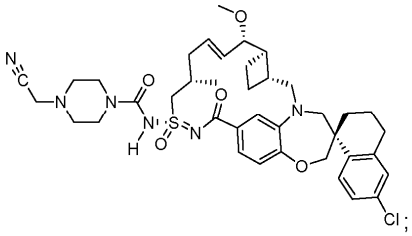


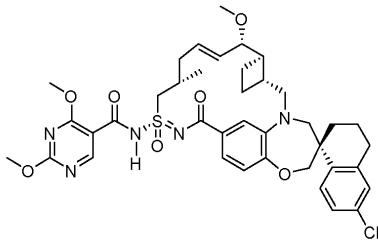


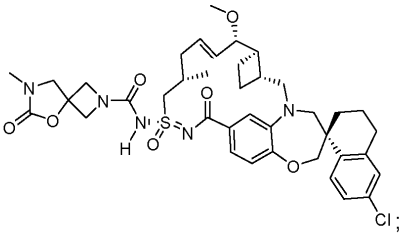


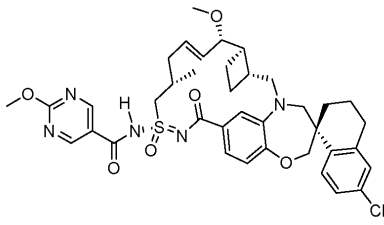


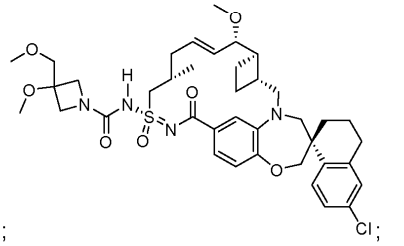


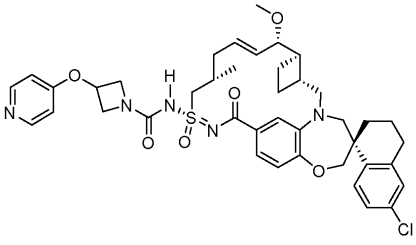


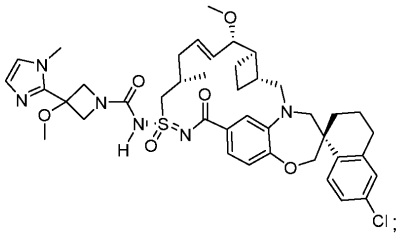


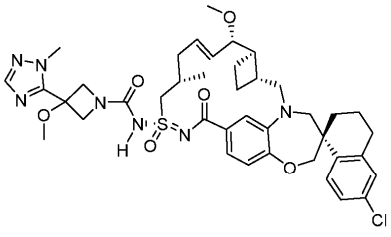


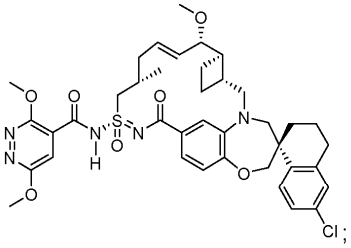


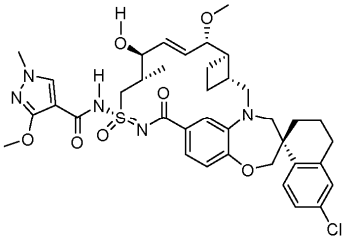


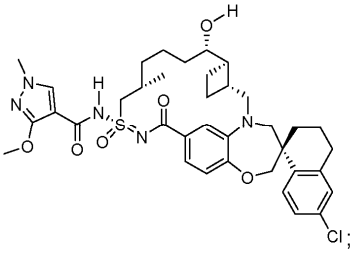


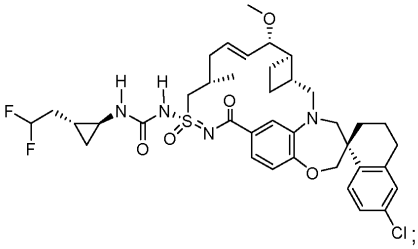


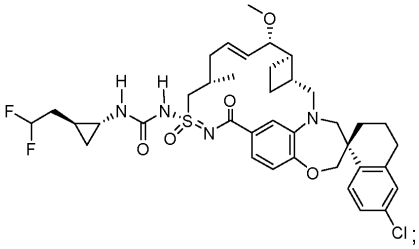


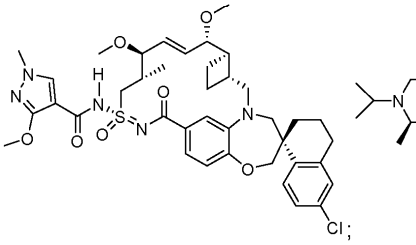


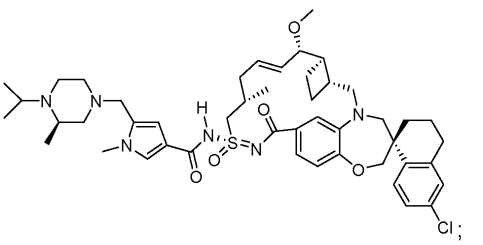


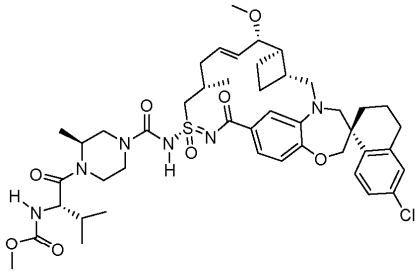


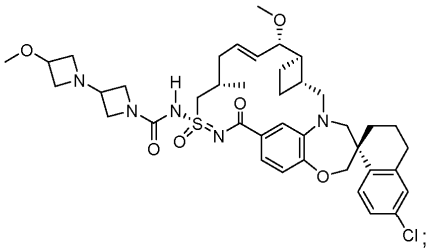


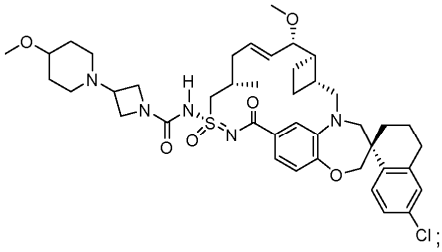


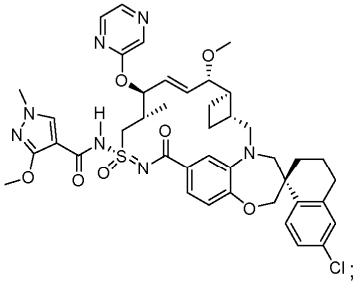


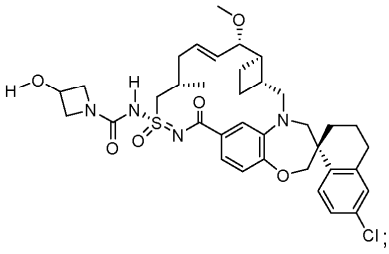


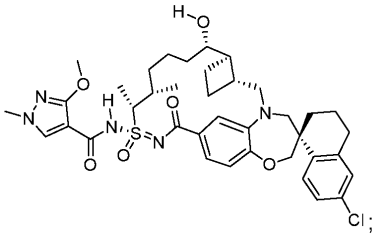

;

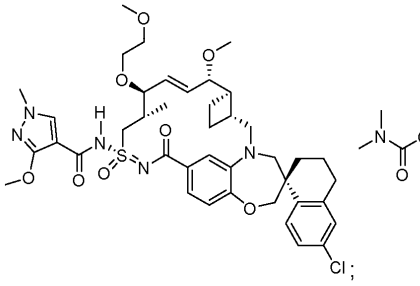

;


;

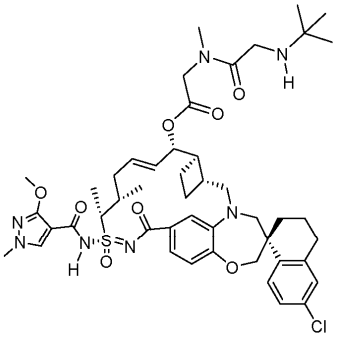

;

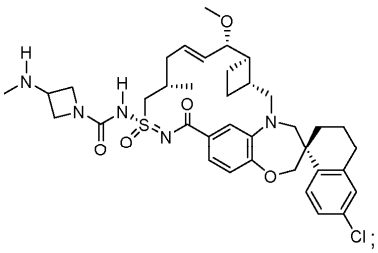

;

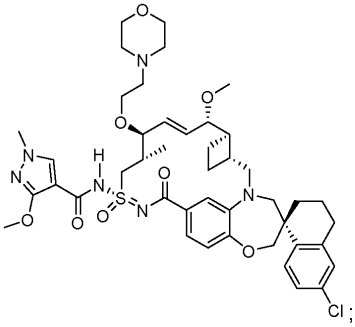

;

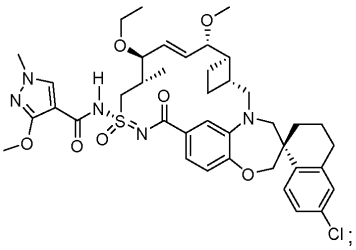

;

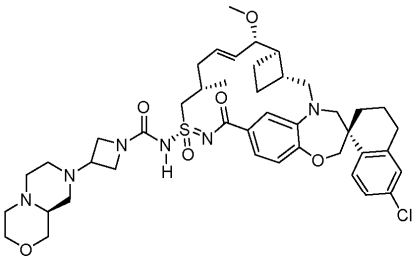

;

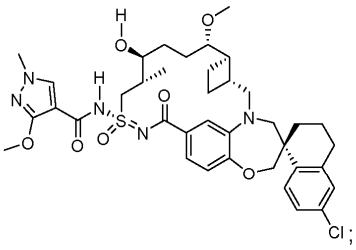

;

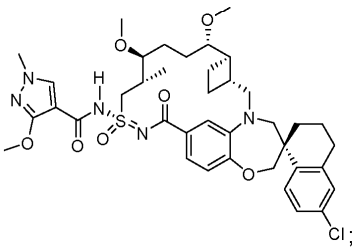

;

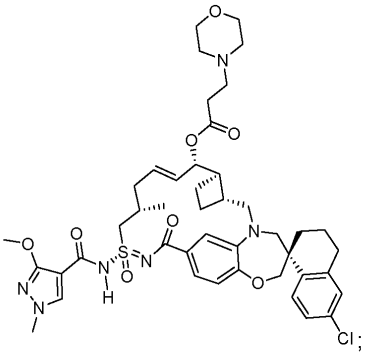

;

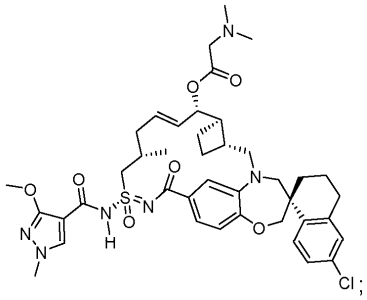

;

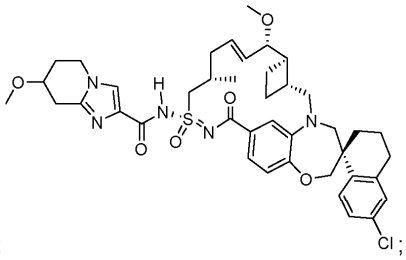

;

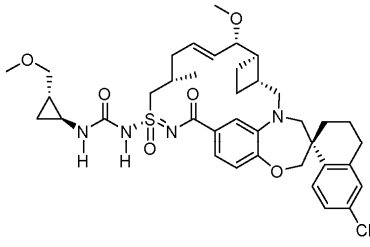

;

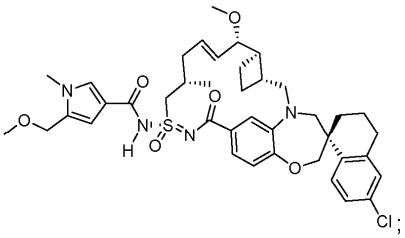

;

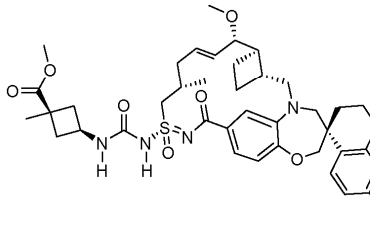

;

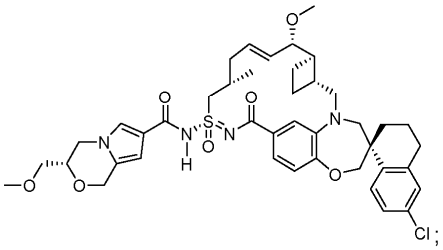


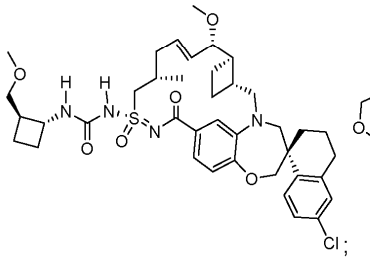


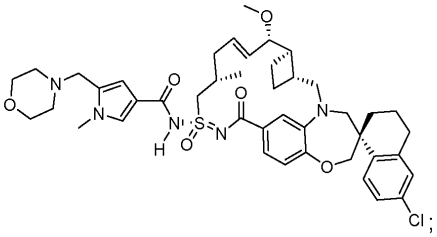


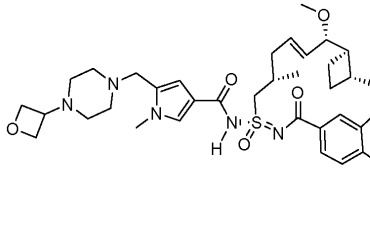


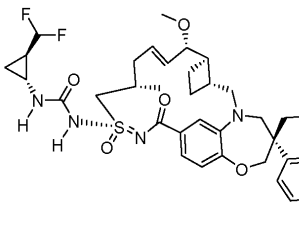


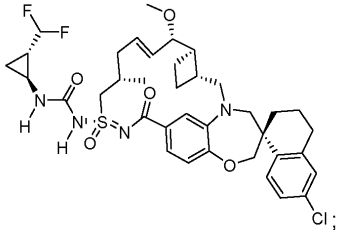


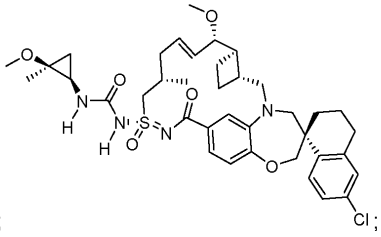


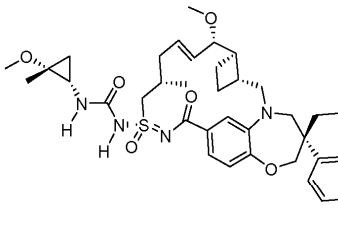


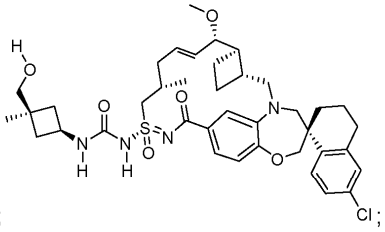


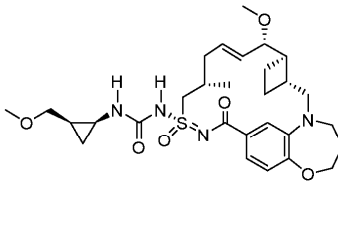


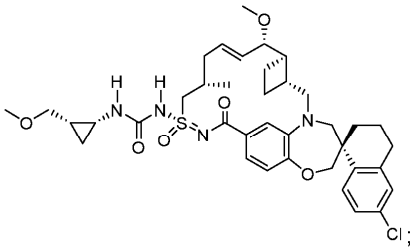


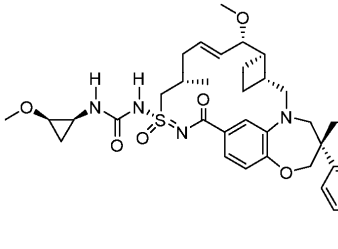


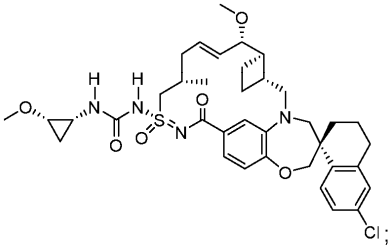


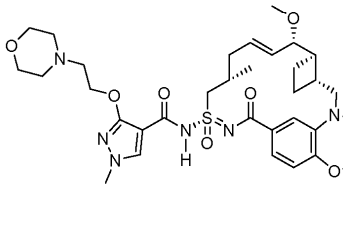


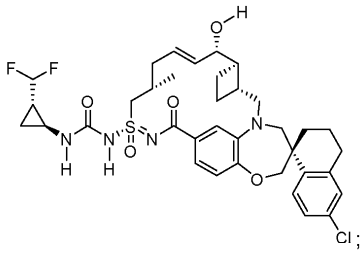


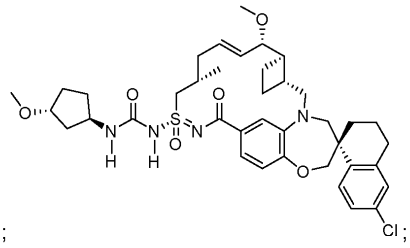


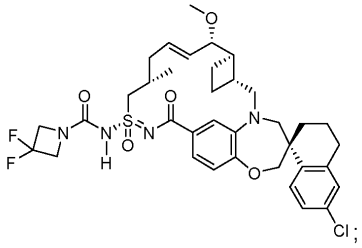


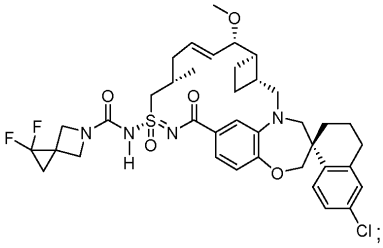


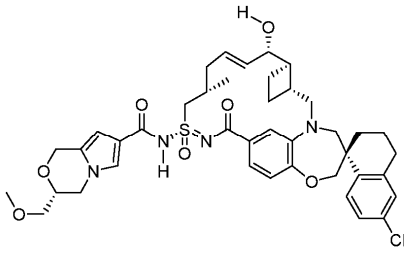


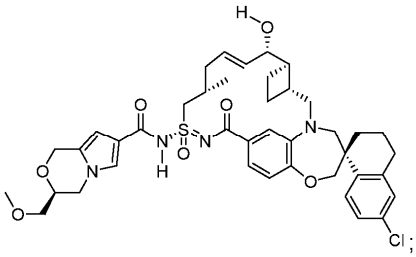


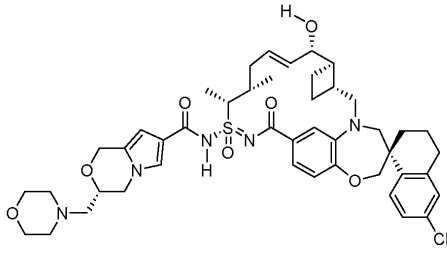


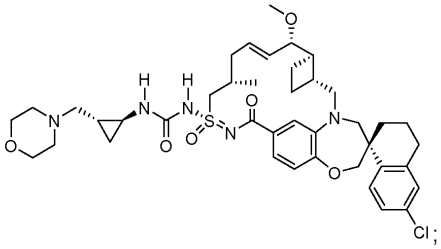


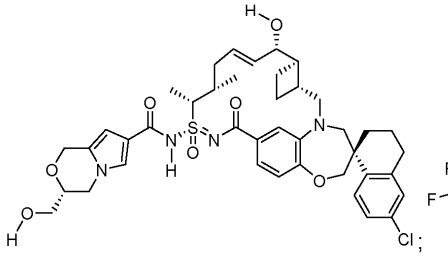


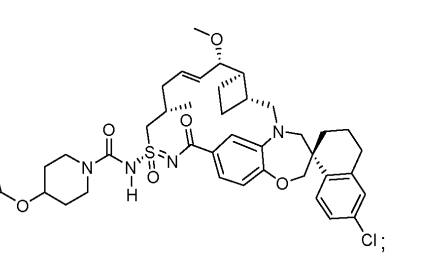


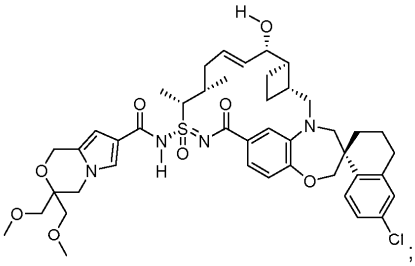


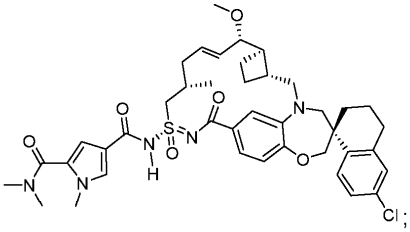


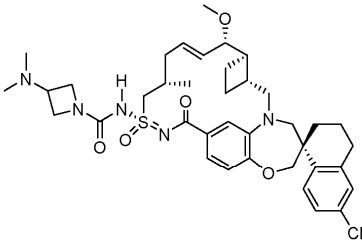


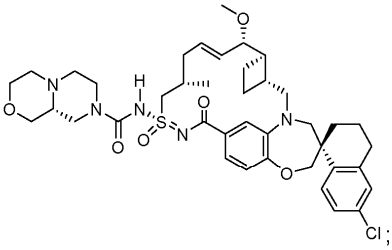


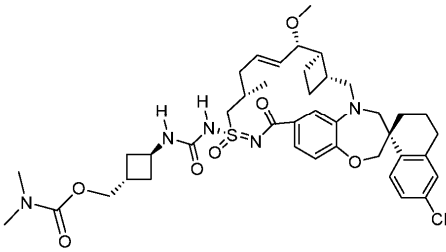


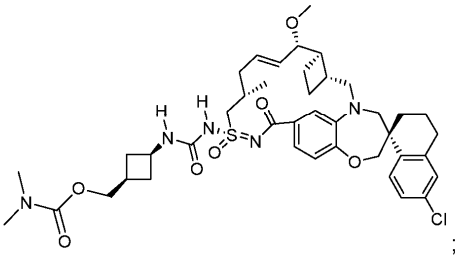


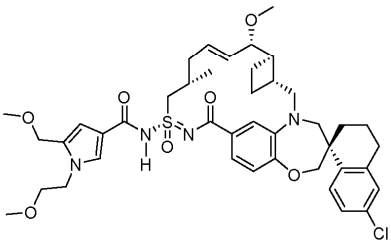


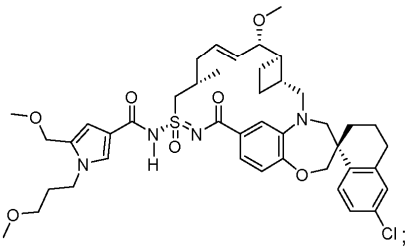


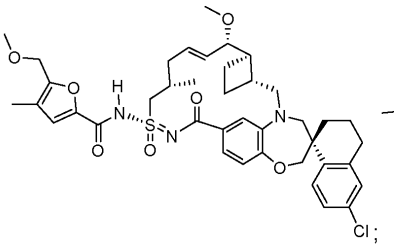


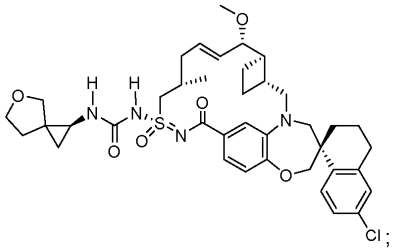


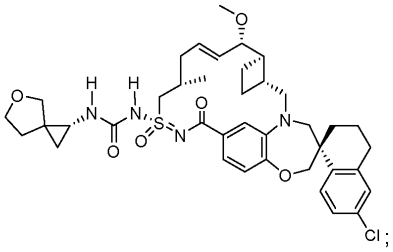


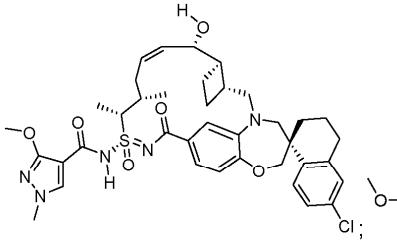


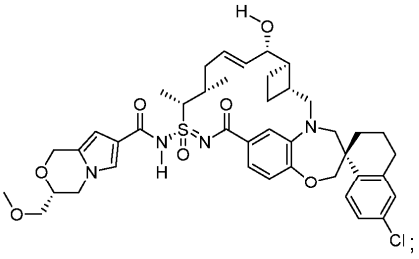


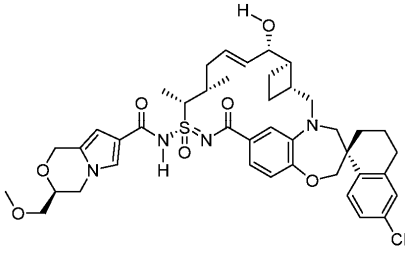


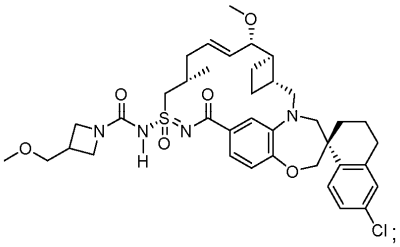


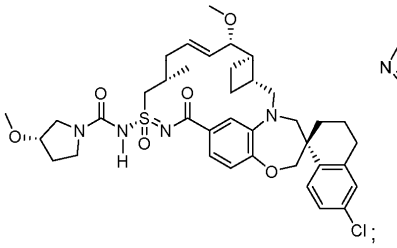


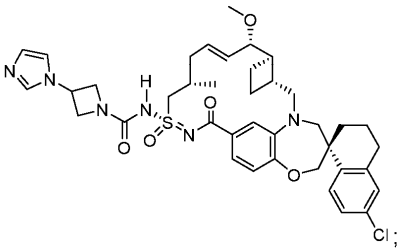


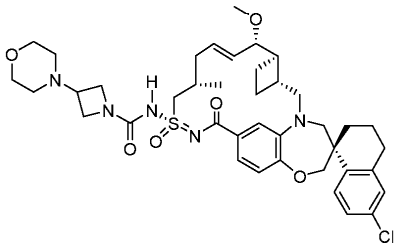


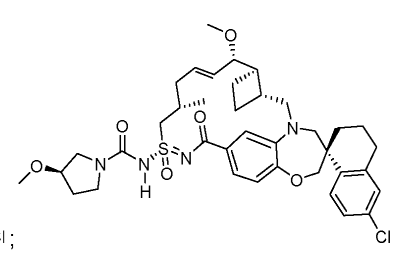


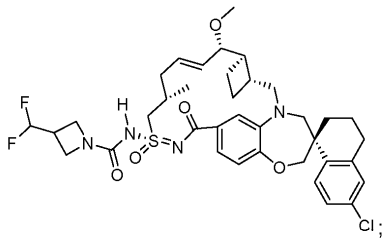


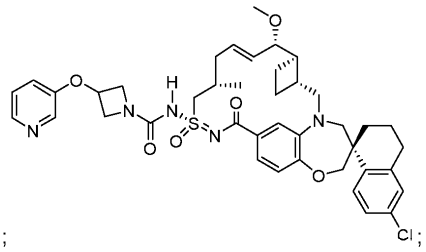


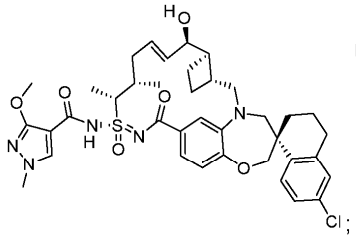


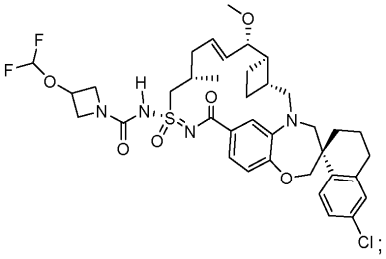


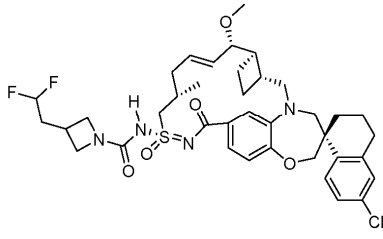


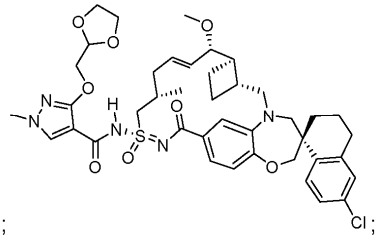


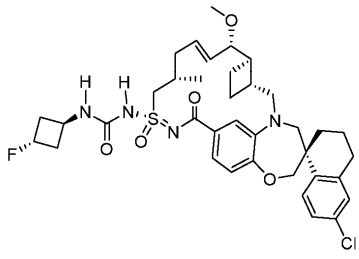


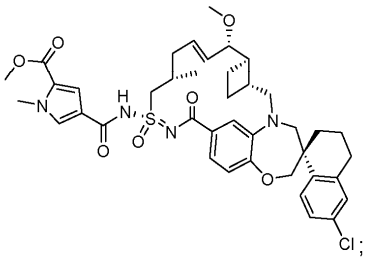


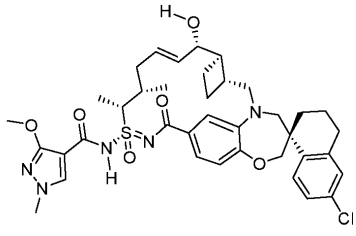


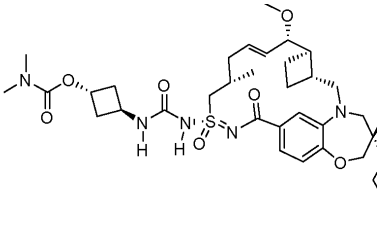


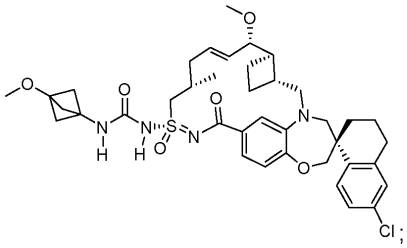


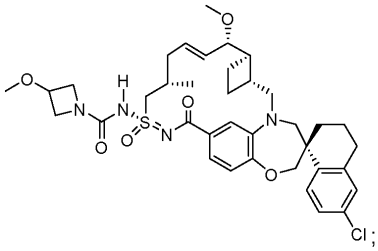


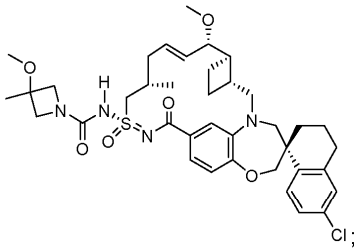


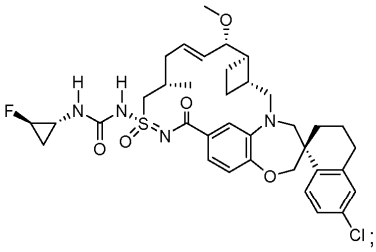


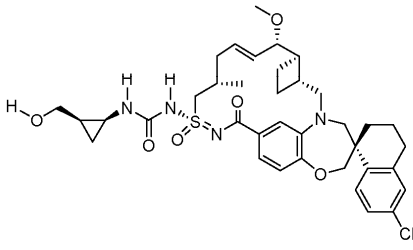


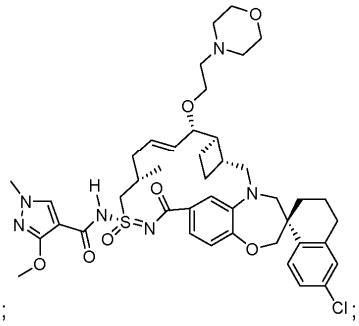


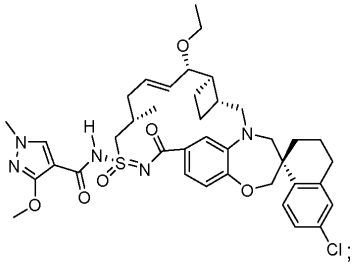


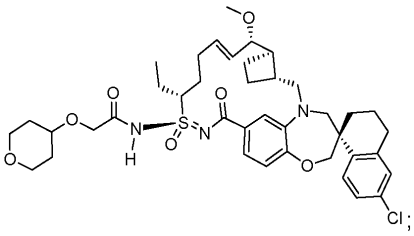


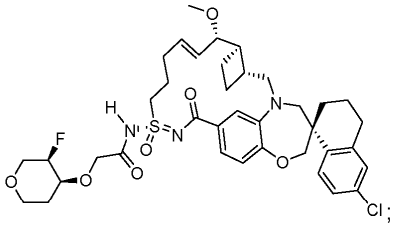


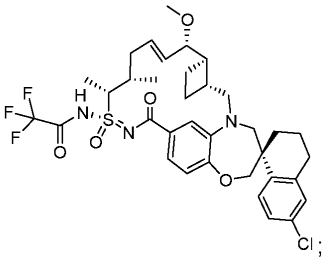


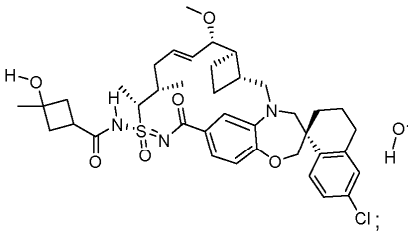


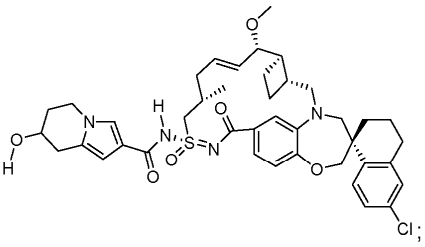


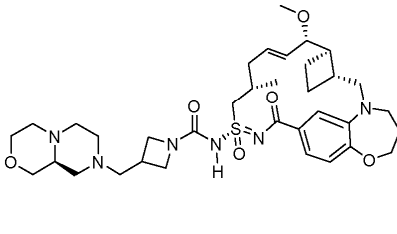


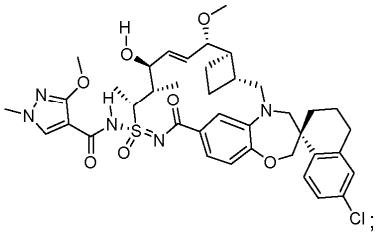


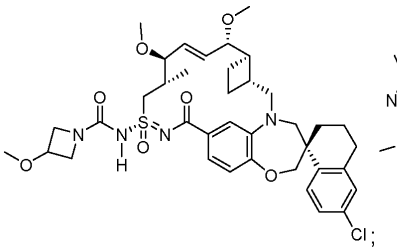


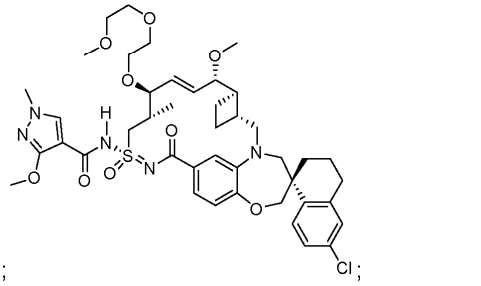


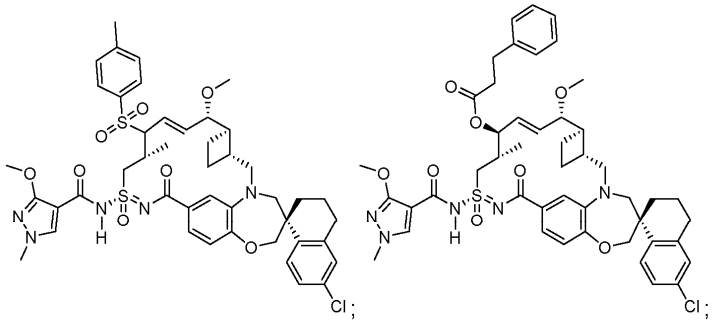


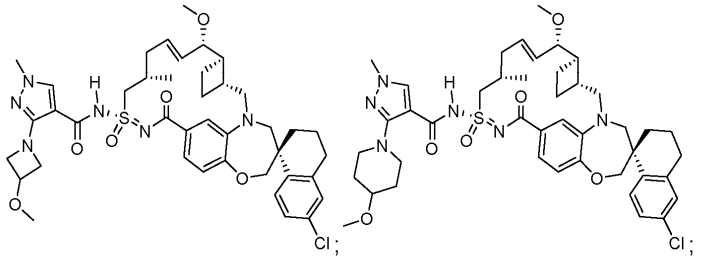


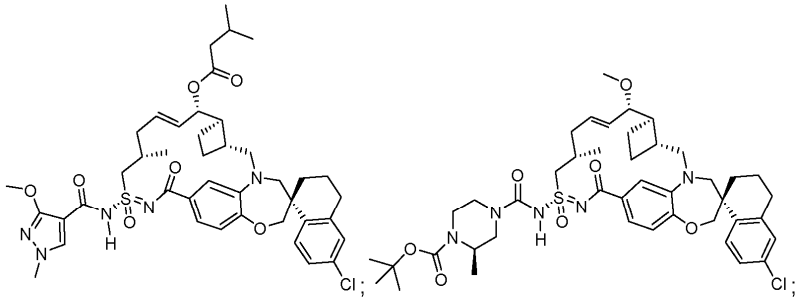


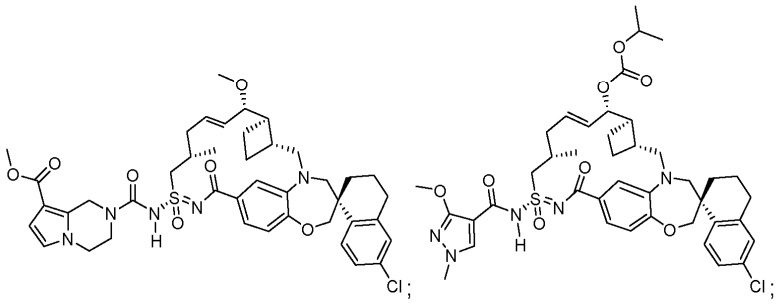


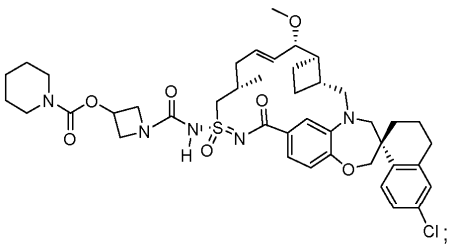


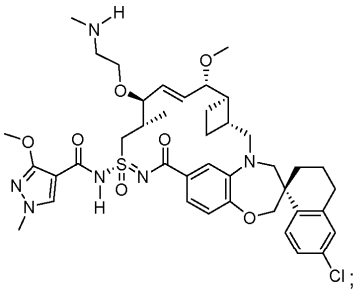


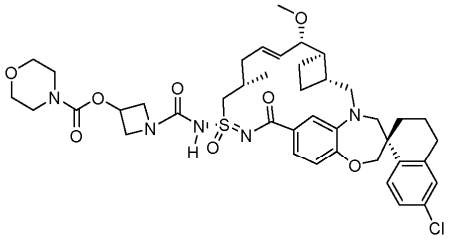


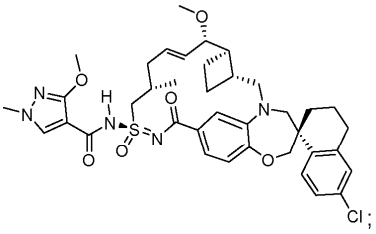


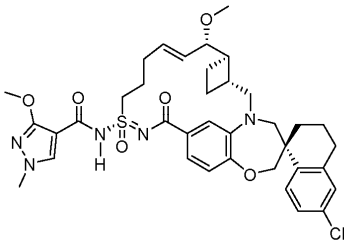


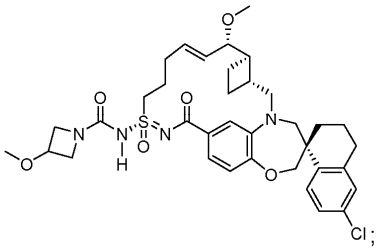


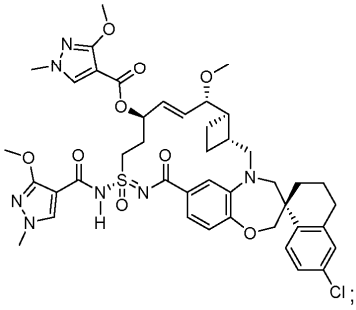


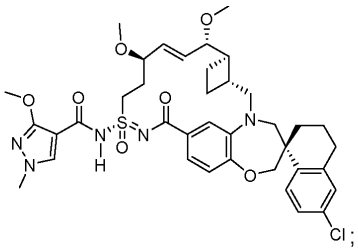


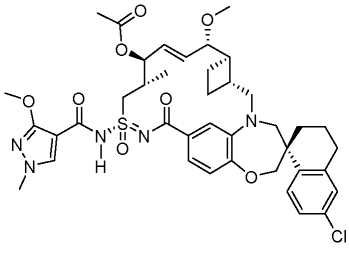


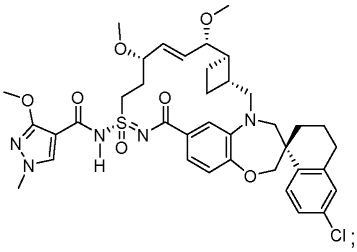


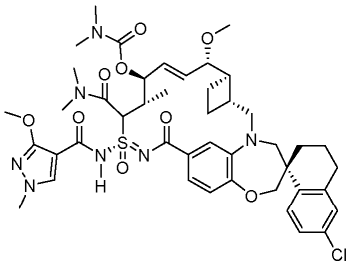


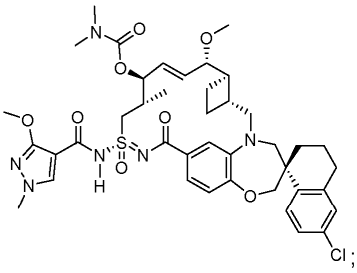


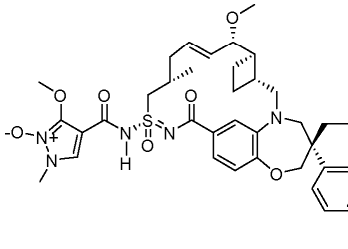


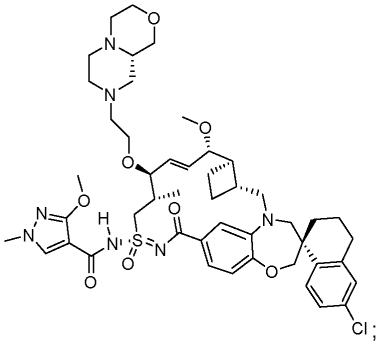


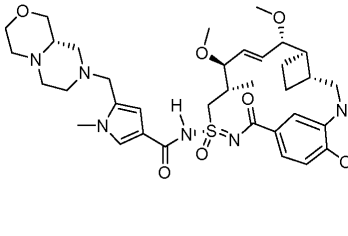


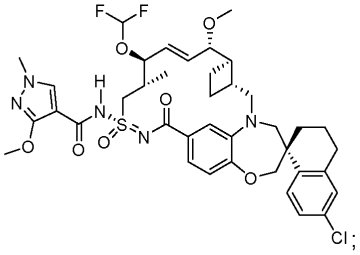


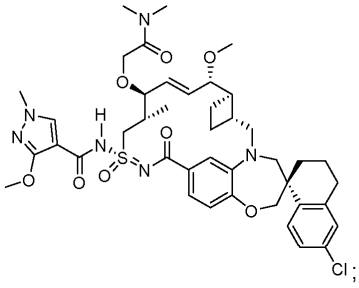


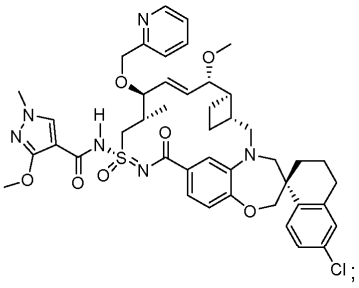


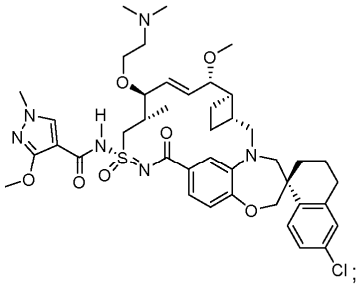


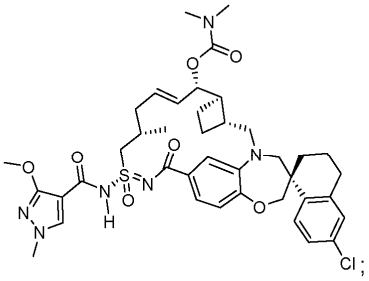


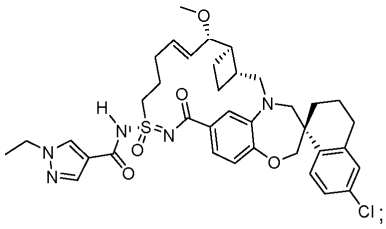


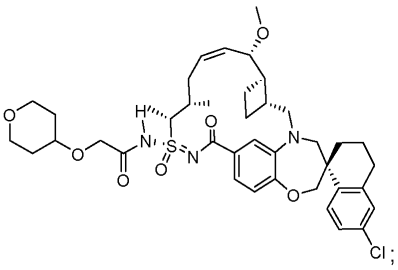


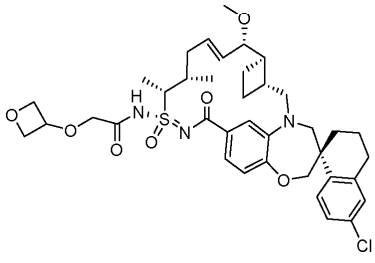


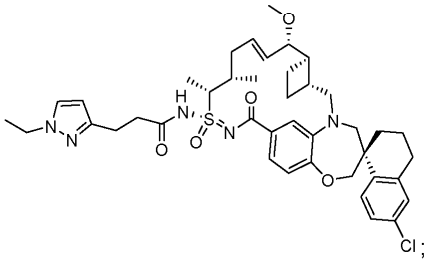


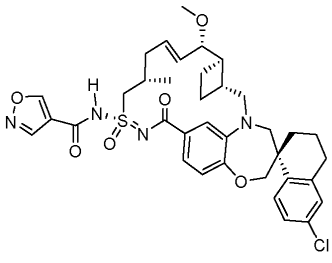
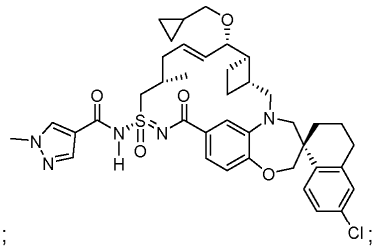
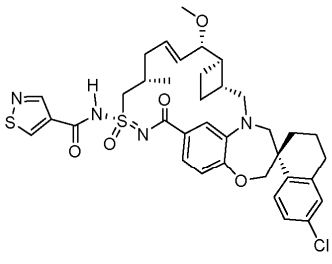
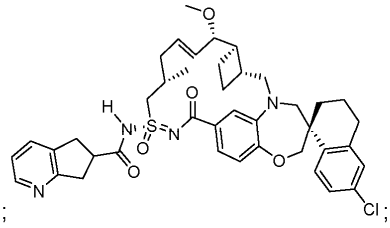
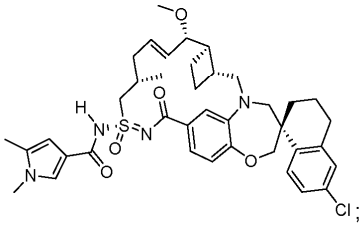
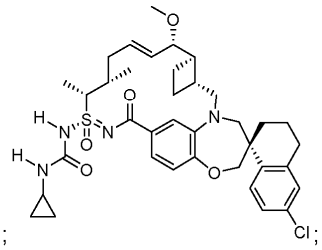
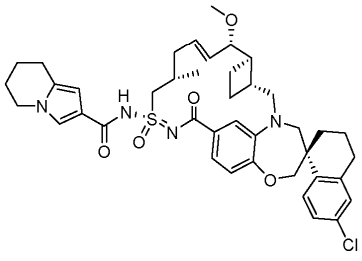
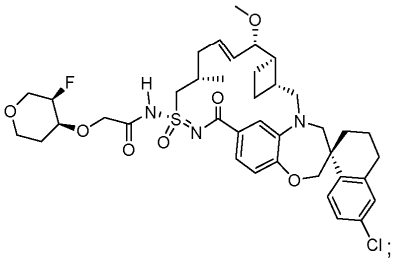
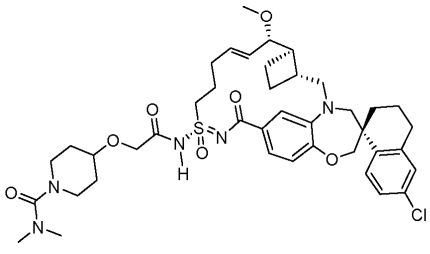
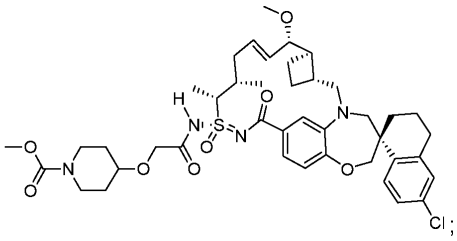




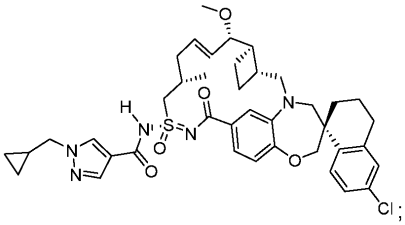


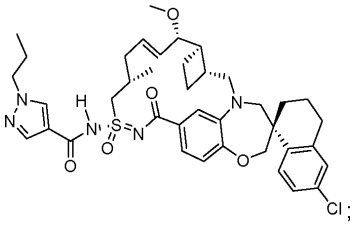


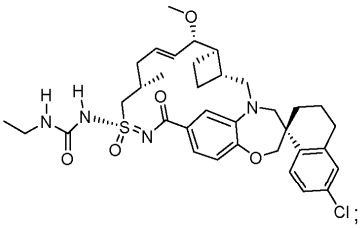


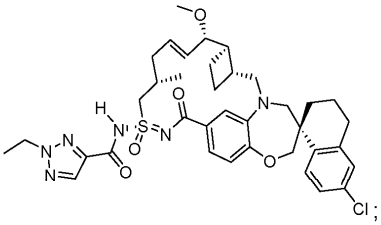











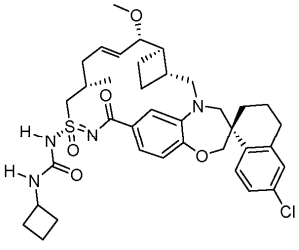
- 256 -

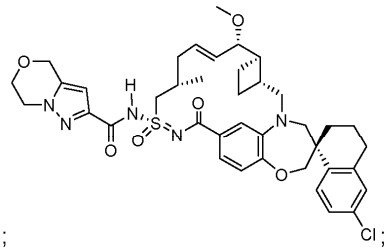


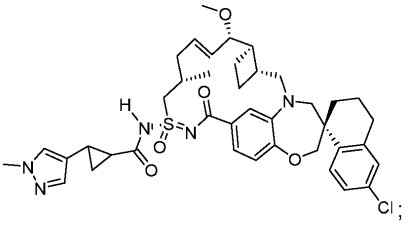


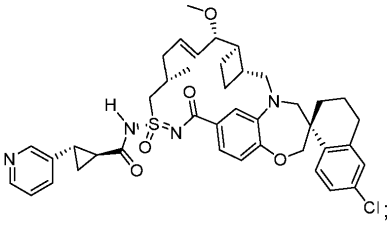


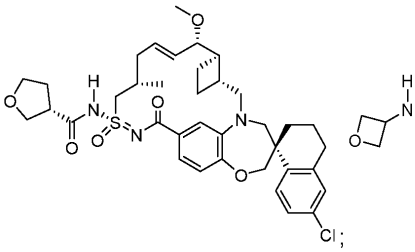


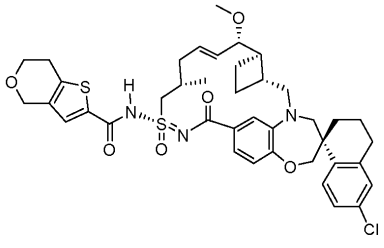


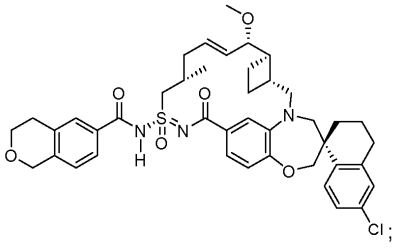


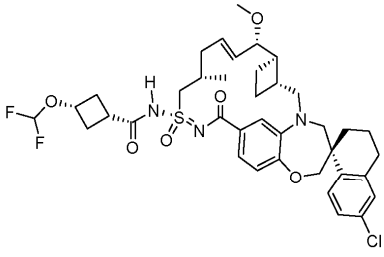


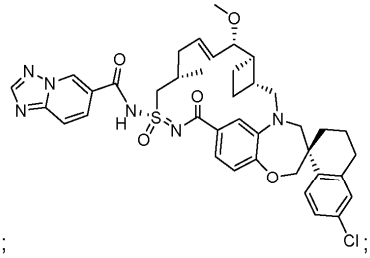


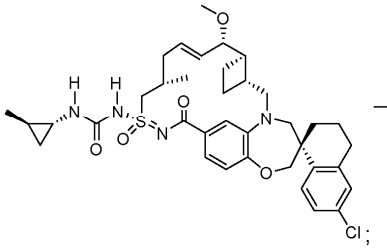


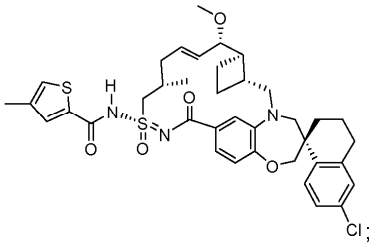


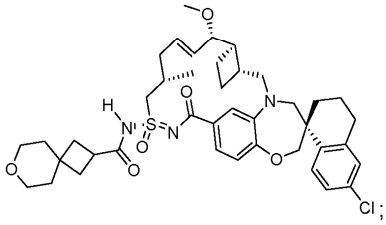


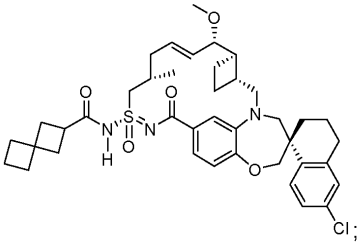


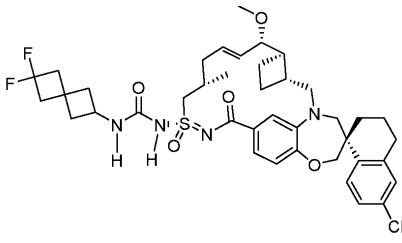


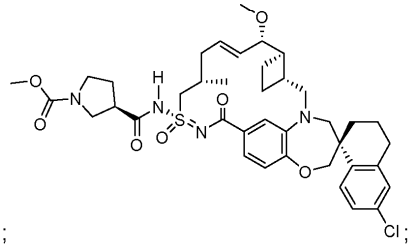


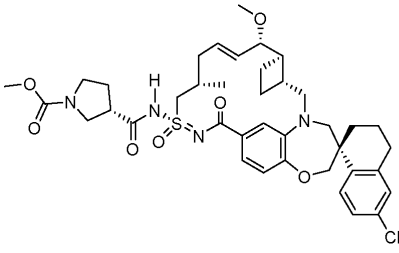


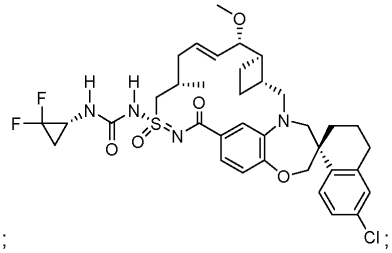


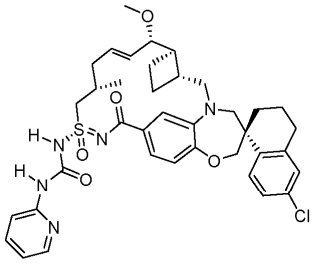


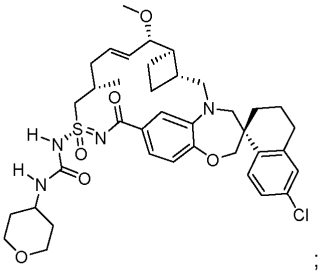


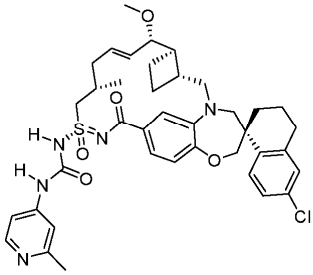


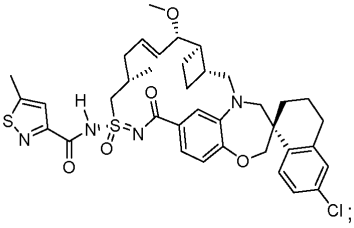

;

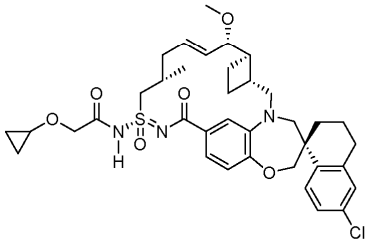

;

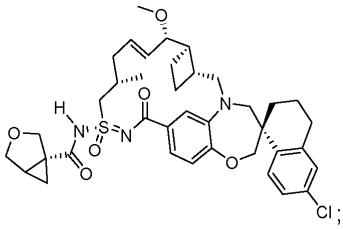

;

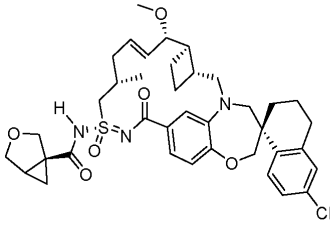

;

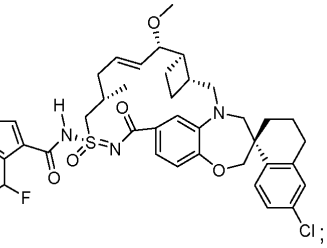

;

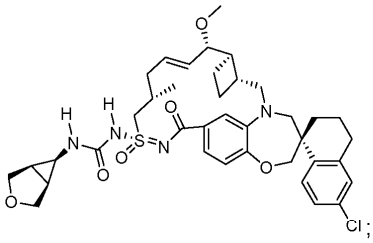

;

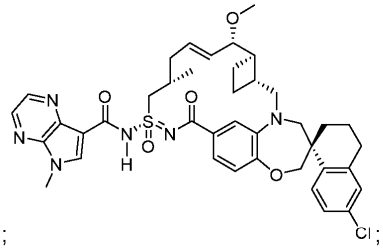

;

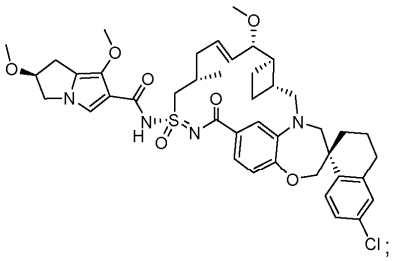

;

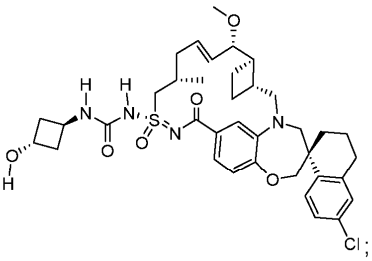

;

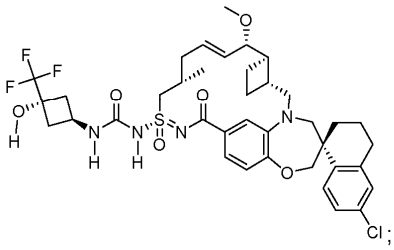

;

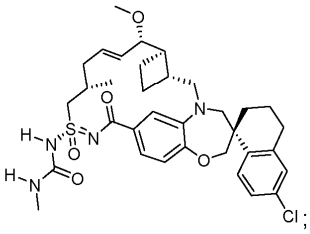


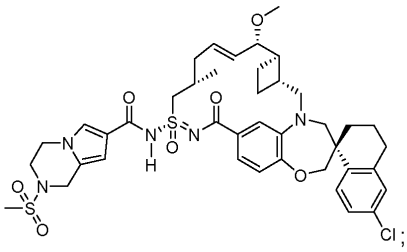


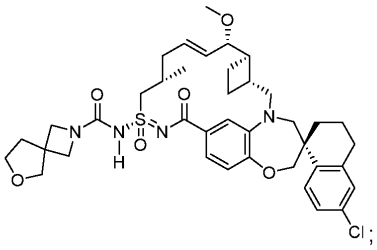


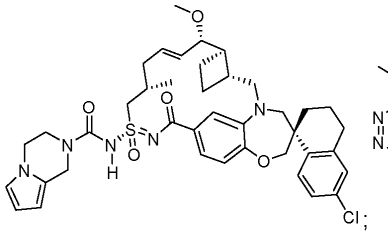


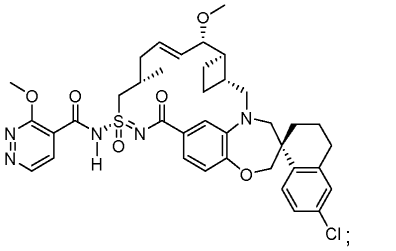


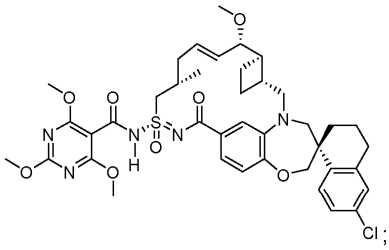
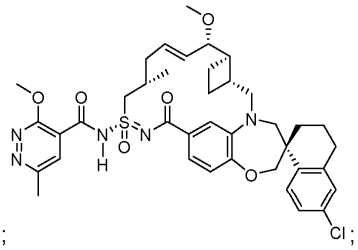
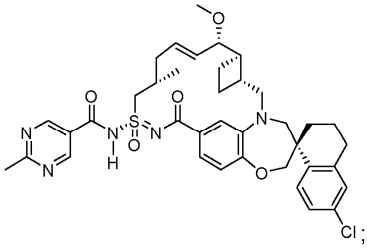
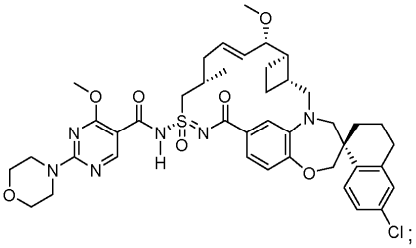
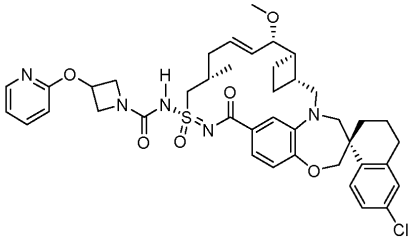
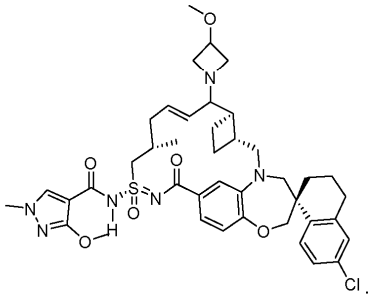




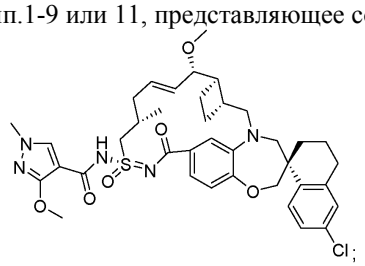






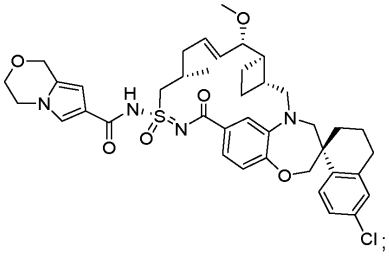







12. Соединение по любому из пп.1-9 или 11, представляющее собой



или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение по любому из пп.1-7 или 11, представляющее собой



или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по пп.1-9, 11, 12 или 13 или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

15. Фармацевтическая композиция по п.14, дополнительно содержащая один или более дополнительных терапевтических агентов, выбранных из ниволумаба, пембролизумаба, атезолизумаба и пидилизумаба.