

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **043969**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента

2023.07.11

(21) Номер заявки

202191588

(22) Дата подачи заявки

2019.12.10

(51) Int. Cl. *C07D 473/06* (2006.01)*A61P 25/24* (2006.01)*A61P 25/16* (2006.01)*A61P 25/22* (2006.01)*A61P 25/28* (2006.01)*A61P 25/18* (2006.01)(54) **ЗАМЕЩЕННЫЕ КСАНТИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ**

(31) 18212060.0

(32) 2018.12.12

(33) EP

(43) 2021.10.18

(86) PCT/EP2019/084375

(87) WO 2020/120450 2020.06.18

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

**БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE);
ХАЙДРА БАЙОСАЙЕНСИЗ, ЛЛК
(US)**

(72) Изобретатель:

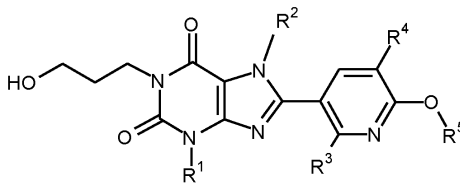
Герлах Кай (DE)

(74) Представитель:

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

(56) WO-A2-2014143799

(57) Изобретение относится к соединениям формулы I



I

способу их получения, фармацевтическим композициям, содержащим их, и их применению для терапии, особенно для лечения состояний, связанных с TRPC5-содержащими ионными каналами. R¹, R², R³, R⁴ и R⁵ имеют значения, приведенные в описании.

B1**043969****043969****B1**

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к замещенным ксантиновым производным, фармацевтическим композициям, содержащим их, и их применению для терапии, особенно для лечения или предотвращения состояний, связанных с TRPC5-содержащими ионными каналами.

Предпосылки создания изобретения

Существует множество белков ионных каналов, опосредующих ионный поток через клеточные мембраны. Надлежащая экспрессия и функция белков ионных каналов имеет важное значение для поддержания клеточной функции и внутриклеточной коммуникации. Многочисленные заболевания являются результатом неправильной регуляции мембранного потенциала или неправильного транспорта кальция. Учитывая центральное значение ионных каналов в модуляции мембранного потенциала и ионного потока в клетках, идентификация средств, которые могут стимулировать или ингибировать определенные ионные каналы, представляет большой интерес в качестве инструментов исследований и в качестве возможных терапевтических средств.

Катионные каналы, такие как катионный канал транзитного рецепторного потенциала (TRP) подсемейства C, член 5 (TRPC5), модулируют поток ионов кальция и натрия через клеточные мембраны. Приток натрия и кальция приводит к деполяризации клетки. Это увеличивает вероятность того, что потенциалозависимые ионные каналы достигнут порога, необходимого для активации. В результате этого активация неселективных катионных каналов может повысить электрическую возбудимость и увеличить частоту потенциалозависимых событий. Потенциалозависимые события включают, но не ограничиваются ими, потенциалы действия нейронов, потенциалы действия сердечной мышцы, сокращение гладких мышц, сокращение сердечной мышцы и сокращение скелетных мышц.

Приток кальция, вызываемый активацией неселективных катионных каналов, таких как TRPC5, также изменяет концентрацию свободного внутриклеточного кальция. Кальций является убиквитарным вторичным мессенджером внутри клетки и изменения уровней внутриклеточного кальция оказывают сильное воздействие на сигнальную трансдукцию и экспрессию генов. Таким образом, активация неселективных катионных каналов, таких как TRPC5, может привести к изменениям в экспрессии генов и клеточного фенотипа. События экспрессии генов включают, но не ограничиваются ими, продуцирование мРНК, кодирующих рецепторы клеточной поверхности, ионные каналы и киназы. Эти изменения в экспрессии генов могут привести к повышенной возбудимости в этой клетке.

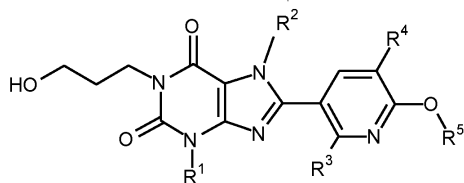
Гомомерные TRPC5 ионные каналы представляют собой управляемые сигнальной трансдукцией Ca^{2+} -проницаемые каналы, которые преимущественно экспрессируются в нейронах. TRPC5 образует гомомультимерные структуры, такие как тетрамеры (т.е. гомомультимеры TRPC5) и гетеромультимерные структуры, такие как тетрамеры (т.е. гетеромультимеры TRPC5-TRPC1). Если явно не указано иное, при использовании в данной заявке термина TRPC5, например, при идентификации модулятора TRPC5, такого как антагонист TRPC5, термин TRPC5 используется в общем смысле, охватывая любой один или оба из TRPC5 гомомультимера или гетеромультимера (например, гетеромультимер TRPC5-TRPC1 или TRPC5-TRPC4). Примеры TRPC5 в литературе включают следующие: Nature 2008 Jan. 3; 451 (7174):69-72; Mol Pharmacol. 2008 Jan.; 73 (1):42-9; J Biol Chem. 2007 Nov. 16; 282 (46):33868-78; Biochem Biophys Res Commun. 2008 Jan. 11; 365 (2):239-45; J Biol Chem. 2006 Nov. 3; 281 (44):33487-96; Eur J Pharmacol. 2005 Mar. 14; 510 (3):217-22; J Biol Chem. 2006 Feb. 24; 281 (8):4977-82; Biochem Soc Trans. 2007 February; 35 (Pt.1):101-4; Handb Exp Pharmacol. 2007; (179):109-23; J Biol Chem. 2005 Mar. 25; 280 (12): 10997-1006; J Physiol. 2006 Jan. 15; 570 (Pt 2):219-35; и Nat Neurosci. (2003) 6: 837-45.

Модуляция функции белков TRPC5 обеспечивает средства модуляции гомеостаза кальция, гомеостаза натрия, мембранной поляризации и/или уровней внутриклеточного кальция, и соединения, которые могут модулировать функцию TRPC5, являются полезными во многих аспектах, включая, но не ограничиваясь ими, поддержание гомеостаза кальция, модулирование уровней внутриклеточного кальция, модулирование мембранной поляризации и лечение или предотвращение заболеваний, нарушений или состояний, связанных с гомеостазом кальция и/или натрия или дисгомеостазом.

Соединения, ингибирующие TRPC5-содержащие ионные каналы, являются полезными, например, для лечения таких состояний, как нервнопсихиатрическое расстройство, нейродегенеративное нарушение, нефропатия и эпилепсия, путем модулирования активности катионного канала транзитного рецепторного потенциала подсемейства C, члена 5 (TRPC5), который может существовать в гомомультимерной форме, а также в гетеромультимерной форме с другими ионными каналами, такими как TRPC1 или TRPC3 (т.е. TRPC5-TRPC1 и TRPC1-TRPC3-TRPC5). В WO 2014/143799 раскрыты ксантиновые производные, которые ингибируют TRPC5. Они модулируют функцию TRPC5 путем ингибирования TRPC5-опосредованного ионного потока или путем ингибирования входящего тока, выходящего тока или обоих токов, опосредованных TRPC5.

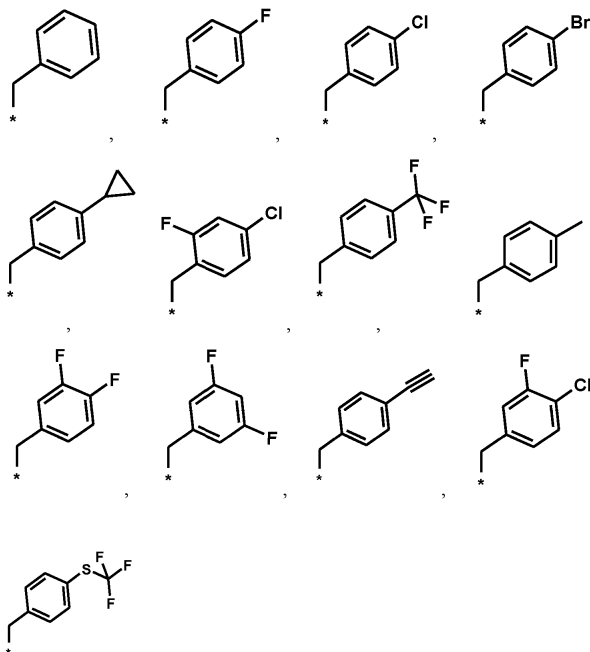
Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение обеспечивает новые замещенные ксантиновые производные формулы I



I

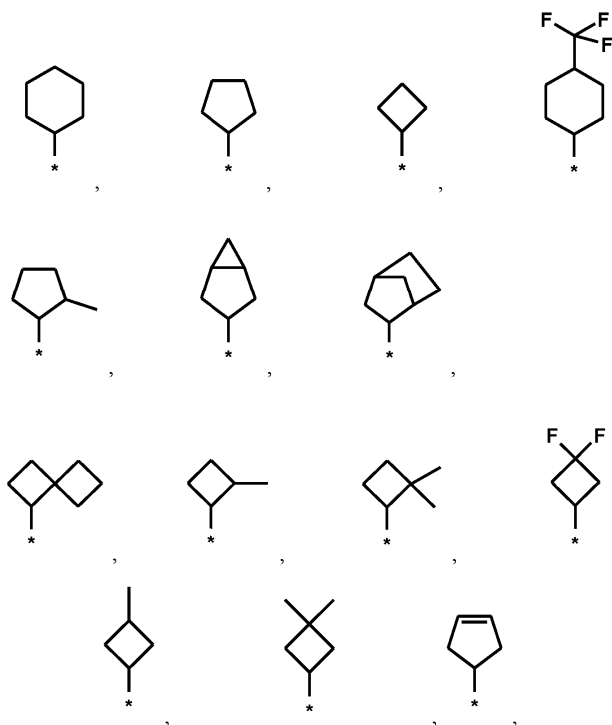
в которой R¹ представляет собой этил, изопропил, изобутил, циклобутил;
R² представляет собой



R³ представляет собой водород, фтор, C₁-C₃-алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами фтора;

R⁴ представляет собой водород или фтор;

R⁵ представляет собой

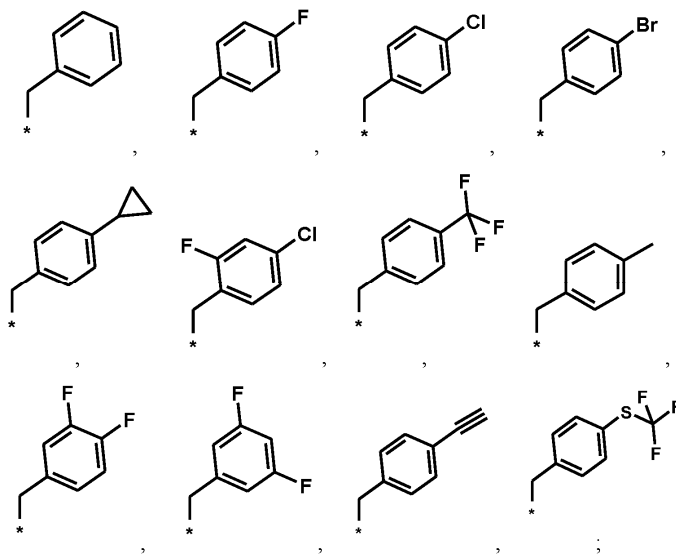


или их физиологически приемлемые соли.

В другом варианте осуществления обеспечены соединения общей формулы I, в которой

R^1 представляет собой этил, изопропил, изобутил, циклобутил;

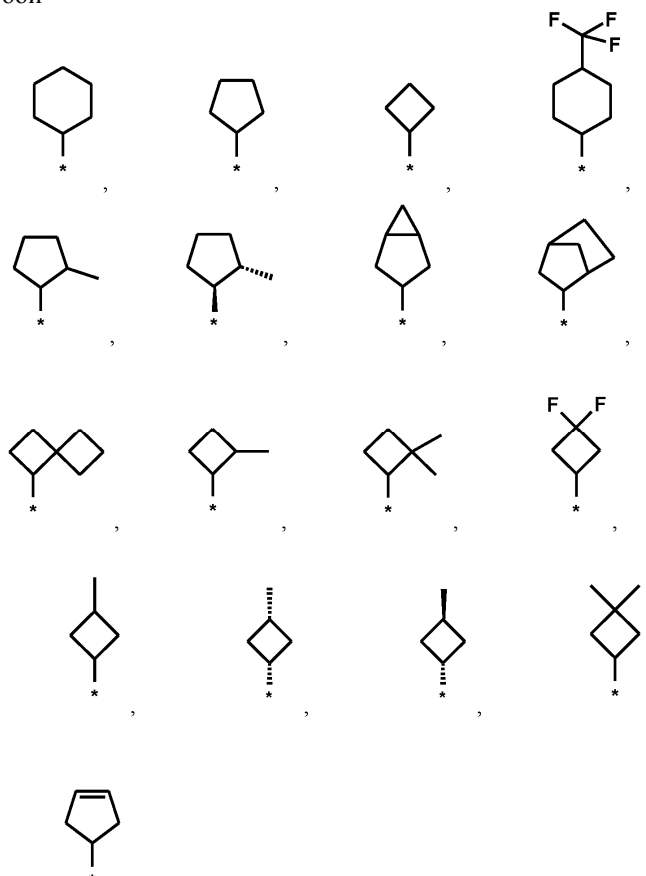
R^2 представляет собой



R^3 представляет собой водород, фтор, метил, этил, $-CF_3$;

R^4 представляет собой водород или фтор;

R^5 представляет собой



или их физиологически приемлемые соли.

Соединения настоящего изобретения являются мощными ингибиторами TRPC5. Они отличаются от наиболее близких по структуре соединений, раскрытых в WO 2014/143799, тем, что положение C8 ксантина в соединениях настоящего изобретения замещено 3-пиридильной группой, а не фенильной группой.

Соединения настоящего изобретения модулируют функцию TRPC5 путем ингибирования TRPC5-опосредованного ионного потока или путем ингибирования входящего тока, выходящего тока или обоих токов, опосредованных TRPC5. Они, по сравнению с соединениями ближайшего уровня техники в WO

2014/143799, характеризуются более высокой активностью в отношении ингибирования TRPC5.

Таким образом, настоящее изобретение обеспечивает соединения для применения для лечения TRPC5-опосредованного нарушения.

Более того, настоящее изобретение обеспечивает способы лечения TRPC5-опосредованного нарушения у субъекта-человека, включающие введение субъекту соединения или композиции соединения настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном аспекте, изобретение относится к способу лечения состояния, при котором сниженная активность TRPC5 может снижать тяжесть состояния, путем введения антагониста TRPC5, такого как соединение, как описано в настоящем изобретении, которое ингибирует TRPC5-опосредованный ток и/или TRPC5-опосредованный ионный поток. В настоящей заявке описаны соединения, которые являются антагонистами TRPC5, имеющими измеренную IC_{50} для ингибирования TRPC5 5 наномоль/л или менее. В определенных вариантах осуществления, описанные в настоящем изобретении соединения, которые являются антагонистами TRPC5, ингибируют один или оба из входящего и выходящего TRPC5-опосредованных токов со значением IC_{50} 5 наномоль/л или менее. В определенных вариантах осуществления, описанные в настоящем изобретении соединения ингибируют по меньшей мере 95% TRPC5-опосредованного тока или TRPC5-опосредованного ионного потока при введении в концентрации 1 микромоль/л или менее.

В другом аспекте, описанные в настоящем изобретении соединения, которые являются антагонистами TRPC5, можно применять для ингибирования функции TRPC5, например, TRPC5-опосредованного тока и/или TRPC5-опосредованного ионного потока. В некоторых вариантах осуществления, описанные в настоящем изобретении соединения можно применять для ингибирования TRPC5-опосредованного тока *in vitro*, например, в клетках в культуре. В других вариантах осуществления, описанные в настоящем изобретении соединения можно применять для ингибирования TRPC5-опосредованного тока *in vivo*. В определенных вариантах осуществления, описанные в настоящем изобретении соединения ингибируют как входящий, так и выходящий TRPC5-опосредованный ток.

Определения

Терминам, конкретно не определенным в настоящем изобретении, следует придавать значения, которые будут даны им специалистом в данной области в свете раскрытия и контекста.

Термины "антагонист" и "ингибитор" используются взаимозаменяемо для обозначения средства, которое снижает или подавляет биологическую активность, например, подавляет активность ионного канала, такого как TRPC5. Ионные каналы TRPC5, описанные в настоящем изобретении, включают гомомультимерные и гетеромультимерные структуры (например, гомомультимерный TRPC5 и гетеромерный TRPC5-TRPC1 или TRPC5-TRPC4). Антагонисты TRPC5 включают ингибиторы, имеющие любую комбинацию структурных и/или функциональных свойств, раскрытых в настоящем изобретении.

"Эффективное количество", например, антагониста TRPC5, касательно способов ингибирования или лечения, относится к количеству антагониста в препарате, которое, при применении как часть желаемого режима приема препарата, приводит к желаемому клиническому или функциональному результату. Без ограничения какой-либо теорией, эффективное количество антагониста TRPC5 для применения в способах настоящего изобретения включает количество антагониста TRPC5, эффективное для ослабления одной или нескольких функций канала TRPC5 *in vitro* или *in vivo*. Типичные функции включают, но не ограничиваются ими, мембранную поляризацию (например, антагонист может стимулировать гиперполяризацию клетки), ионный поток, концентрацию ионов в клетке, выходящий ток и входящий ток. Соединения, которые проявляют антагонизм к функции TRPC5, включают соединения, которые проявляют антагонизм к функциональной активности TRPC5 *in vitro* или *in vivo*. Когда конкретная функциональная активность исключительно легко наблюдается в анализе *in vitro*, тогда способность соединения ингибировать функцию TRPC5 в этом анализе *in vitro* служит в качестве обоснованного подтверждения активности этого соединения. В определенных вариантах осуществления, эффективное количество представляет собой количество, достаточное для ингибирования TRPC5-опосредованного тока, и/или количество, достаточное для ингибирования TRPC5-опосредованного ионного потока.

Антагонисты TRPC5 для применения в способах настоящего изобретения могут быть охарактеризованы в соответствии с их активностью или отсутствием активности в отношении одного или нескольких других ионных каналов. Когда упоминаются другие ионные каналы, ингибирование функции таких других ионных каналов определяют подобным образом. Например, ингибирование ионного канала или активности ионного канала означает, что антагонист ингибирует одну или несколько функциональных активностей другого ионного канала. Такие функции включают ток, опосредованный конкретным ионным каналом, ионный поток или мембранную поляризацию.

Термины "соединение" и "средство" используются взаимозаменяемо для обозначения ингибиторов/антагонистов изобретения.

Описанные в настоящем изобретении соединения могут быть асимметричными (например, имеющими один или несколько стереоцентров). Подразумевается, что заявленным изобретением охвачены все стереоизомеры, такие как энантиомеры и диастереомеры, если не указано иное. Соединения настоящего изобретения, которые содержат асимметрично замещенные атомы углерода, могут быть выделены в оп-

тически активной или рацемической форме. Методы, которыми получают оптически активные формы из оптически активных исходных веществ, известны в данной области, как, например, разделение рацемических смесей или стереоселективный синтез.

Разделение рацемических смесей соединений можно выполнить любым из многочисленных методов, известных в данной области. Пример метода включает фракционную перекристаллизацию с использованием "хиральной разделяющей кислоты", которая является оптически активной солеобразующей органической кислотой. Подходящими разделяющими агентами для методов фракционной перекристаллизации являются, например, оптически активные кислоты, такие как D- и L-формы винной кислоты, диацетилвинной кислоты, дибензоилвинной кислоты, миндальной кислоты, яблочной кислоты, молочной кислоты или различные оптически активные камфорсульфоновые кислоты, такие как β-камфорсульфовая кислота. Другие разделяющие агенты, подходящие для методов фракционной кристаллизации, включают стереоизомерно чистые формы α-метилбензиламина (например, S- и R-формы, или диастереомерно чистые формы), 2-фенилглицинол, норэфедрин, эфедрин, N-метилэфедрин, циклогексилэтиламин и 1,2-диаминоциклогексан.

Разделение рацемических смесей также можно выполнить путем элюирования на колонке, упакованной оптически активным разделяющим агентом (например, динитробензоилфенилглицином). Подходящий состав растворителя для элюирования может быть определен специалистом в данной области техники. Соединения изобретения также включают таутомерные формы, такие как кето-енольные таутомеры.

Если специально не указано иное, во всем описании и прилагаемой формуле изобретения данная химическая формула или название должны охватывать таутомеры и все стерео, оптические и геометрические изомеры (например, энантиомеры, диастереоизомеры, E/Z-изомеры) и их рацематы, а также смеси в различных пропорциях отдельных энантиомеров, смеси диастереоизомеров или смеси любой из вышеуказанных форм, где существуют такие изомеры и энантиомеры.

Соединения изобретения могут также включать все изотопы атомов, встречающихся в промежуточных соединениях или конечных соединениях. Например, соединение изобретения может быть мечено радиоактивными изотопами, такими как, например, тритий (^3H) или углерод-14 (^{14}C). Подразумевается, что все изотопные варианты, радиоактивные или нет, охвачены объемом настоящего изобретения.

Используемое в настоящем изобретении выражение "фармацевтически приемлемые соли" относится к производным раскрытых соединений, где исходное соединение образует соль с кислотой или основанием.

Примеры кислот, образующих фармацевтически приемлемую соль с исходным соединением, содержащим основной фрагмент, включают минеральные или органические кислоты, такие как бензолсульфовая кислота, бензойная кислота, лимонная кислота, этансульфовая кислота, фумаровая кислота, гентизиновая кислота, бромистоводородная кислота, хлористоводородная кислота, малеиновая кислота, яблочная кислота, малоновая кислота, миндальная кислота, метансульфовая кислота, 4-метилбензолсульфовая кислота, фосфорная кислота, салициловая кислота, янтарная кислота, серная кислота или винная кислота. Также включены соли аминокислот, такие как аргинат, и соли органических кислот, таких как глюкуроновая или галактуриновая кислоты (см., например, Berge и др., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19).

Примеры катионов и оснований, образующих фармацевтически приемлемую соль с исходным соединением, содержащим кислотный фрагмент, включают Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , NH_4^+ , L-аргинин, 2,2'-иминобисэтанол, L-лизин, N-метил-D-глюкамин или трис(гидроксиметил)-аминометан.

Нейтральные формы соединения изобретения предпочтительно регенерируют путем приведения соли в контакт с основанием или кислотой и выделения исходного соединения обычным способом. Исходная форма соединения отличается от различных солевых форм некоторыми физическими свойствами, такими как растворимость в полярных растворителях, но в других отношениях соли эквивалентны исходной форме соединения для целей настоящего изобретения.

Термины "TRPC5", "белок TRPC5" и "канал TRPC5" использованы взаимозаменяемым образом по всему тексту заявки. Если в прямой форме не указано иное, термин TRPC5 включает гомомультимерные структуры (например, гомомультимерный TRPC5) и гетеромультимерные структуры (например, гетеромультимерный TRPC5-TRPC1).

Биологические анализы

Биологическую активность соединений определяли с помощью следующих методов.

Анализ А. Определение TRPC5-ингибирования.

Пэтч-кламп эксперименты дают возможность регистрировать токи, протекающие через TRPC5 канал в линии клеток. При нормальных регистрациях фиксации потенциала на цельной клетке, стеклянный электрод приводят в контакт с отдельной клеткой, и создают участок клеточной мембраны, имеющий высокое сопротивление (гигаом). Мембрану затем прорывают для достижения конфигурации "цельная клетка", что дает возможность контролировать напряжение на клеточной мембране и измерять токи, протекающие через мембрану, с использованием усилителя, присоединенного к электроду, и приводит к за-

мене цитоплазмы раствором из пипетки. Перфузионная система позволяет контролировать внеклеточный раствор, включая добавление блокаторов и активаторов тока. Ток можно активировать путем добавления 1.4 мкМ свободного Ca^{2+} в раствор для пипеток (внутриклеточный), и 80 мкМ LaCl_3 во внеклеточный раствор.

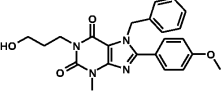
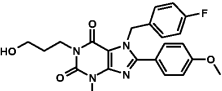
TRPC5 клетки индуцировали в течение 20-48 ч, извлекали из планшетов для роста и повторно высевали при низкой плотности (чтобы добиться хорошего физического разделения отдельных клеток) на покровные стекла для измерения. В некоторых случаях, клетки выращивали при низкой плотности в течение ночи на покровных стеклах. Пэтч-кламп регистрации выполняли в режиме "цельная клетка" с удерживающим потенциалом -40 мВ. Каждые 5 секунд применяли линейное изменение напряжения от -120 до +100 мВ продолжительностью 400 мс. Вызванные токи количественно определяли при -80 мВ и +80 мВ. Внутренний раствор состоял из 140 мМ аспартата цезия, 10 мМ HEDTA, 2 мМ CaCl_2 , 2.27 мМ MgCl_2 и 10 мМ HEPES, pH 7.2, с 1,400 нМ рассчитанным свободным Ca^{2+} . Внешний раствор состоял из 150 мМ NaCl, 4.5 мМ 15 KCl, 1 мМ MgCl_2 , 2 мМ CaCl_2 , 10 мМ HEPES, 10 мМ глюкозы, 1 мМ EGTA, pH 7.4. После добавления LaCl_3 , TRPC5 ток индуцировали только в TRPC5-экспрессирующих клетках, а не в родительских HEK293 TREx клетках. Удаление LaCh стимула приводит к тому, что уходит большая часть тока. Потенциальные блокаторы тестировали в отношении способности блокировать как входящий, так и выходящий токи при постоянном присутствии LaCl_3 .

IC_{50} соединения изобретения оценивали путем тестирования соединения при концентрации 500 нМ. Если соединение при 500 нМ показывало отсутствие блокирования, IC_{50} оценивали как > 1 мкМ. Соединения, блокирующие 50% или более тока при концентрации 500 нМ повторно тестировали при нескольких концентрациях, и % блокирование устанавливали с помощью стандартных уравнений для точного определения IC_{50} с использованием 5/6-точечного эксперимента концентрация-ответ.

Биологические данные.

Таблица 1

In vitro эффективности соединений ближайшего уровня техники WO2014/143799, определенные в анализе А (описанном выше)

Пример	Структура	Анализ А ингибирования TRPC5
Пример 441 в WO2014/143799		324 нМ
Пример 465 в WO2014/143799		52 нМ

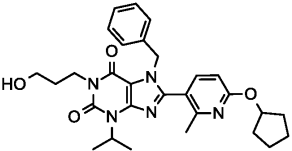
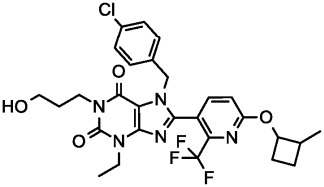
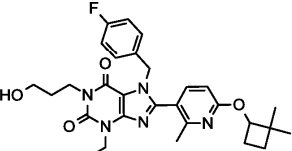
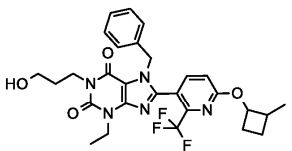
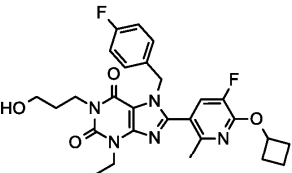
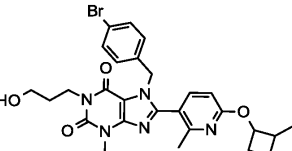
Соединения настоящего изобретения неожиданно показали значительно более высокую активность в ингибировании TRPC5 при выполнении измерений в том же самом анализе (Анализе А), чем соединения ближайшего уровня техники (примеры #441 и #465 в WO2014/143799).

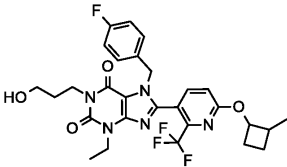
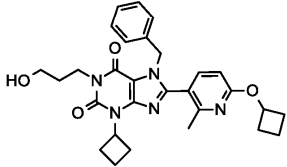
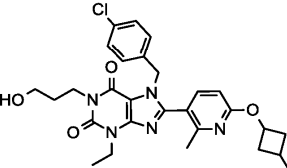
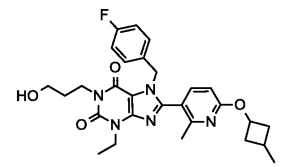
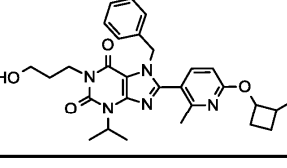
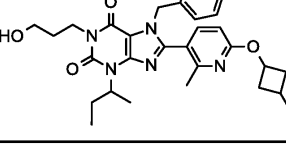
Соединения настоящего изобретения структурно отличаются от примеров 441 и 465 в WO 2014/143799, т.е. соединений ближайшего уровня техники, тем, что С8-положение ксантина в заявленных в настоящем изобретении соединениях замещено 3-пиридилом, а не фенильной группой, как в Примерах 441 и 465 WO 2014/143799. Более того, гетероарильная группа в заявленных в настоящем изобретении соединениях замещена циклоалкил-О- группой, а не метоксигруппой, как в примерах 441 и 465 WO 2014/143799. Эти структурные различия неожиданно приводят к заметно повышенной активности в ингибировании TRPC5 (табл. 1 и 2).

Эти результаты демонстрируют, что, соединения настоящего изобретения неожиданно превосходят структурно наиболее схожий пример, раскрытый в WO2014/143799 (соединения ближайшего уровня техники), в ингибировании TRPC5. Таким образом, соединения настоящего изобретения являются более подходящими для применения в медицинских целях.

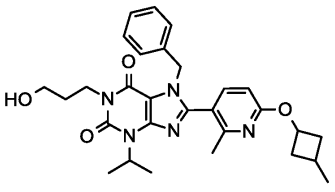
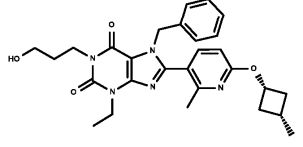
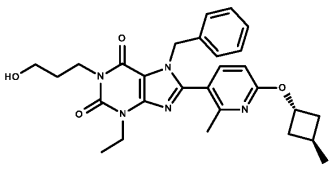
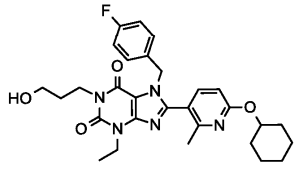
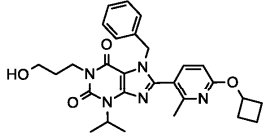
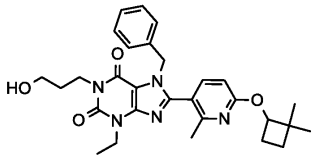
Таблица 2
 In vitro эффективности соединений настоящего изобретения,
 определенные в анализе А (описанном выше)

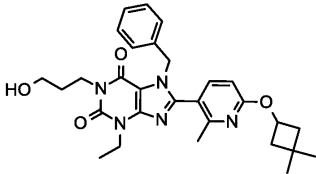
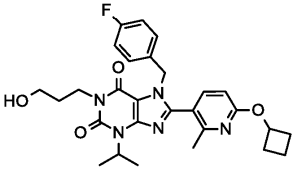
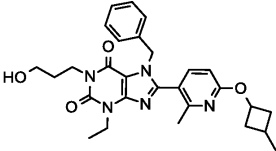
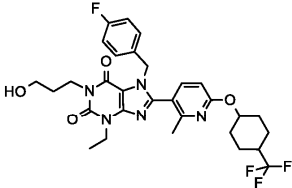
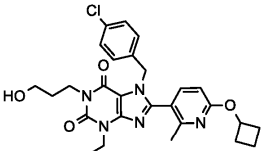
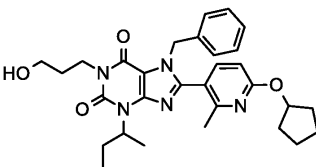
Пример	Структура	Анализ А ингибирования TRPC5
1		< 0.032 нМ
2		0.095 нМ
3		0.099 нМ
4		< 0.1 нМ
5		< 0.1 нМ
6		< 0.1 нМ
7		0.104 нМ
8		0.106 нМ

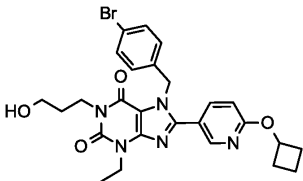
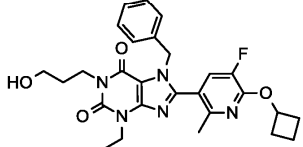
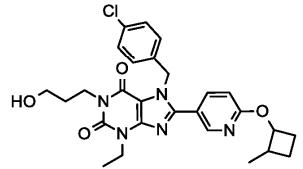
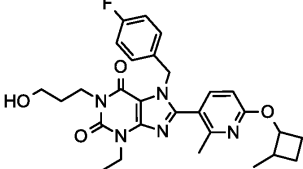
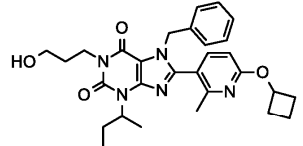
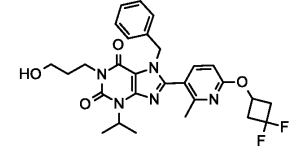
9		0.130 nM
10		0.150 nM
11		0.163 nM
12		0.171 nM
13		0.174 nM
14		0.178 nM

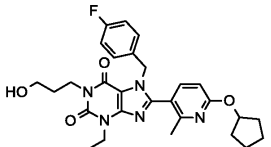
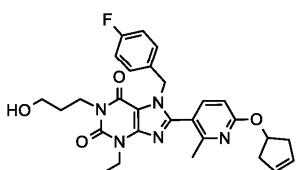
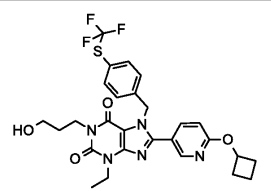
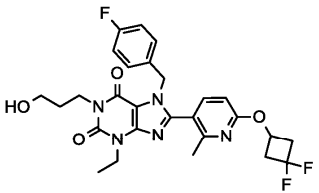
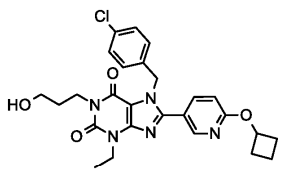
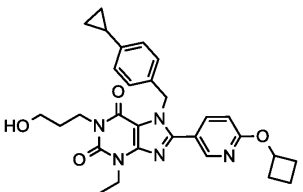
15		0.184 nM
16		0.190 nM
17		0.199 nM
18		0.207 nM
19		0.236 nM
20		0.246 nM

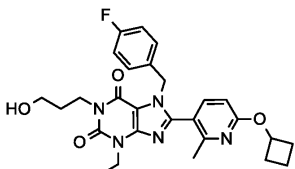
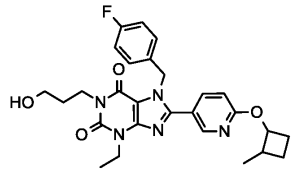
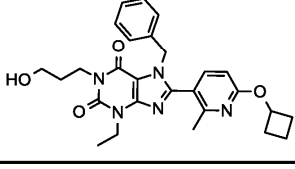
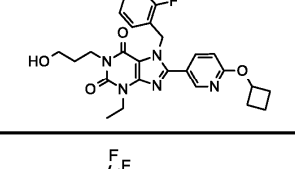
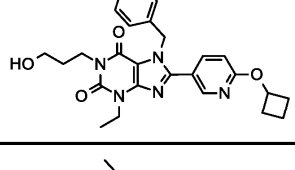
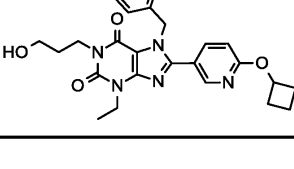
21	<p>рацемическая <i>транс</i>-смесь</p>	0.249 нМ
22		0.265 нМ
23		0.275 нМ
24		0.281 нМ
25		0.312 нМ

26		< 0.32 nM
27		0.402 nM
28		0.917 nM
29		0.403 nM
30		0.426 nM
31		0.431 nM

32		0.460 nM
33		0.477 nM
34		0.485 nM
35		0.531 nM
36		0.551 nM
37		0.603 nM

38		0.613 nM
39		0.628 nM
40		0.643 nM
41		0.688 nM
42		0.713 nM
43		0.732 nM

44		0.743 nM
45		0.750 nM
46		0.812 nM
47		0.859 nM
48		0.873 nM
49		1.007 nM

50		1.163 nM
51		1.360 nM
52		1.582 nM
53		1.587 nM
54		1.601 nM
55		2.162 nM

56		2.643 nM
57		2.663 nM
58		3.668 nM
59		1.727 nM
60		2.094 nM
61		2.426 nM
62		3.369 nM
63		3.155 nM
64		2.715 nM

Применение для лечения / способ применения

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые являются пригодными для лечения заболевания, нарушения и состояния, при которых ингибирование активности катионного канала транзиторного рецепторного потенциала TRPC5 обеспечивает терапевтическое действие. Это включает, но не ограничивается этим, лечение и/или предотвращение психиатрических, неврологических или нейродегенеративных состояний, боли, судорог, ненейрональных состояний и злокачественного новообразования.

Психиатрические расстройства включают заболевания, связанные с нерегулируемой обработкой эмоциональной информации (например, пограничное расстройство личности или депрессивные расстройства, такие как большая депрессия, большое депрессивное расстройство, психиатрическая депрессия, дистимия и послеродовая депрессия, и биполярные расстройства), тревожные расстройства и связанные со страхом расстройства (например, посттравматическое стрессовое расстройство, паническое расстройство, агорафобия, социальные фобии, генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство, социальное тревожное расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство и сепарационная тревожность), нарушения памяти (например, болезнь Альцгеймера, амнезия, афазия, черепно-мозговая травма, опухоль головного мозга, синдром хронической усталости, болезнь Крейтцфельда-Якоба, диссоциативная амнезия, фуговая амнезия, болезнь Хантингтона, нарушения способности к обучению, расстройства сна, расстройство множественной личности, боль, посттравматическое стрессовое расстройство, шизофрения, спортивные травмы, инсульт и синдром Вернике-Корсакова), расстройства, связанные с нарушением контроля над побуждениями и зависимостью.

Неврологические или нейродегенеративные состояния включают, например, болезнь Альцгеймера (AD), болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, боковой амиотрофический склероз (ALS), и другие нарушения головного мозга, вызванные травмой или другими повреждениями, включая старение.

Болевые нарушения включают ноцицептивную боль, воспалительную боль, боль, связанную со злокачественным новообразованием, и невропатическую боль (например, боль, связанную со злокачественным новообразованием, остеоартритическую боль, боль при ревматоидном артрите, постгерпетическую невралгию, боль из-за ожогов, и другие признаки). Боль может быть хронической или острой.

Судороги могут быть вызваны эксайтотоксичностью различного происхождения. Обычно избыточная генерация электрических импульсов нейронами может вызывать судорожную активность. Соединения, которые снижают повышенную возбудимость релевантных популяций нейронов, имеют значительный потенциал в снижении судорожной активности. Соединения изобретения, которые ингибируют TRPC5, могут уменьшать повышенную возбудимость и, следовательно, уменьшать судорожную активность.

Ненейрональные состояния включают нефропатию, протеинурическое заболевание почек, заболевания печени, такие как дислипидемия печени, связанная с холестазом, неалкогольный стеатогепатит (NASH), неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD) [WO2018/146485], зуд, нарушения, связанные с нарушением функции сердечно-сосудистой системы или проницаемостью сосудов (например, легочная артериальная гипертензия, острый респираторный дистресс-синдром (ARDS), дезадаптивное ремоделирование сердца, нарушения, связанные с дезадаптивным контролем артериального давления, такие как гипертония или гипотония, и другие медицинские состояния, такие как сахарный диабет, резистентность к инсулину, метаболический синдром и ожирение. Предполагается, что применение для лечения ненейрональных состояний может также распространяться на применение для косметического снижения веса (WO2018/146485).

Другой аспект изобретения относится к фармацевтическим композициям для применения для пациента-человека, содержащим эффективное количество описанного в настоящем изобретении соединения (или его фармацевтически приемлемой соли), и один или несколько фармацевтически приемлемый(х) эксципиент(ов). Изобретение также предусматривает применение описанных в настоящем изобретении соединений при изготовлении лекарственного средства или фармацевтической композиции для лечения или уменьшения симптомов любого из заболеваний или состояний, представленных в описании. Описанные в настоящем изобретении соединения можно применять для лечения конкретного заболевания или состояния, причем их можно ввести в состав для введения путем, подходящим для конкретного заболевания или состояния.

Применимая суточная доза соединений настоящего изобретения может варьироваться от 0.1 до 2000 мг.

Фактическое фармацевтически эффективное количество или терапевтическая доза будет зависеть от факторов, известных специалистам в данной области, таких как возраст и вес пациента, путь введения и тяжесть заболевания. В любом случае лекарственное вещество следует вводить в дозе и таким способом, которые позволят доставить фармацевтически эффективное количество, соответствующее состоянию пациента.

Фармацевтические композиции

Подходящие композиции для введения соединений настоящего изобретения будут очевидны для специалистов в данной области и включают, например, таблетки, пилюли, капсулы, суппозитории, пастилки, троше, растворы, сиропы, эликсиры, саше, инъекционные растворы, ингаляционные препараты и порошки. Содержание фармацевтически активного(ых) соединения(ий) может варьироваться в диапазоне от 0.1 до 95 мас.%, предпочтительно от 5.0 до 90 мас.% от массы композиции в целом.

Подходящие таблетки могут быть получены, например, путем смешивания соединения настоящего изобретения с известными эксципиентами, например, инертными разбавителями, носителями, разрыхлителями, адьювантами, поверхностно-активными веществами, связующими и/или смазывающими веществами, и прессования полученной в результате смеси в таблетки.

Комбинированная терапия

Соединения настоящего изобретения можно применять отдельно или в комбинации с другими активными фармацевтическими компонентами. В частности, соединения в соответствии с настоящим изобретением можно комбинировать с другими вариантами лечения, известными для применения в данной области в связи с лечением любого из показаний, лечение которых находится в центре внимания настоящего изобретения.

Среди таких активных фармацевтических компонентов или вариантов лечения, которые считаются подходящими для комбинации с соединениями и лечением в соответствии с настоящим изобретением, присутствуют антидепрессанты, стабилизаторы настроения, типичные и атипичные антипсихотические средства, анксиолитики, противоэпилептические препараты, снотворные средства, усилители когнитивных функций, стимуляторы, дополнительные психотропные средства, противовоспалительные средства, анальгетирующие средства, химиотерапевтические средства, а также активные фармацевтические компоненты, которые применяются или потенциально полезны для лечения метаболических нарушений, заболеваний печени и заболеваний почек, причем последние активные фармацевтические компоненты также включают потенциальные ингибиторы TRPC3 и/или TRPC6.

Экспериментальный раздел

Список сокращений:

АСN	ацетонитрил
конц.	концентрированный
д	день (дни)
ДХМ	дихлорметан
DIPEA	N-этилдиизопропиламин
DMAP	4-диметиламинопиридин
DMФА	N,N-диметилформамид
DMCO	диметилсульфоксид
EtOAc	этилацетат
г	грамм
ч	часы(-ы)
HOAc	уксусная кислота
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
MeOH	метанол
мин	минута(-ы)
мг	миллиграмм
мл	миллилитр
н.	нормальный
к.т.	комнатная температура
RT	время удержания
СКФХ	сверхкритическая флюидная хроматография
ТГФ	тетрагидрофуран
ТФУ	трифторуксусная кислота
мкл	микролитр

ВЭЖХ-методы:

Название метода: **А**
 Колонка: XBridge ВЕН С18_ 2.1 x 30 мм, 1.7 мкм
 Поставщик колонки: Waters

Градиент/ Растворитель Время [мин]	% Раств. [H ₂ O, 0.1% ТФУ]	% Раств. [ACN]	Поток [мл/мин]	Темп [°C]
0.00	99	1	1.6	60
0.02	99	1	1.6	60
1.00	0	100	1.6	60
1.10	0	100	1.6	60

Название метода: **В**
 Колонка: XBridge ВЕН Phenyl, 2.1 x 30 мм, 1.7 мкм
 Поставщик колонки: Waters

Градиент/ Растворитель Время [мин]	% Раств. [H ₂ O, 0.1% NH ₃]	% Раств. [Ацетонитрил]	Поток [мл/мин]	Темп [°C]
0.00	95	5	1.3	60
0.02	95	5	1.3	60
1.00	0	100	1.3	60
1.10	0	100	1.3	60

Название метода: **С**
 Колонка: XBridge С18, 4.6 x 30 мм, 3.5 мкм
 Поставщик колонки: Waters

Градиент/ Растворитель Время [мин]	% Раств. [H ₂ O, 0.1% NH ₃]	% Раств. [ACN]	Поток [мл/мин]	Темп [°C]
0.00	97	3	5	60
0.02	97	3	5	60
1.60	0	100	5	60
1.70	0	100	5	60

Название метода: **Д**
 Колонка: XBridge ВЕН С18, 2.1 x 30 мм, 1.7 мкм
 Поставщик колонки: Waters

Градиент/ Растворитель Время [мин]	% Раств. [H ₂ O, 0.1% NH ₃]	% Раств. [ACN]	Поток [мл/мин]	Темп [°C]
0.00	95	5	1.3	60

043969

Градиент/ Растворитель Время [мин]	% Раств. [H ₂ O, 0.1% NH ₃]	% Раств. [ACN]	Поток [мл/мин]	Темп [°C]
0.02	95	5	1.3	60
1.00	0	100	1.3	60
1.10	0	100	1.3	60

Название метода: **Е**

Колонка: XBridge BEH C18_2.1 x 30 мм_2.5 мкм

Поставщик колонки: Waters

Градиент/ Растворитель Время [мин]	% Раств. [H ₂ O, 0.1% NH ₃]	% Раств. [ACN]	Поток [мл/мин]	Темп [°C]
0.00	50	50	1.3	60
0.02	50	50	1.3	60
1.00	0	100	1.3	60
1.10	0	100	1.3	60

Название метода: **Ф**

Колонка: Sunfire C18_3.0 x 30 мм_2.5 мкм

Поставщик колонки: Waters

Градиент/ Растворитель Время [мин]	% Раств. [H ₂ O, 0.1% ТФУ (об./об.)]	% Раств. [ACN]	Поток [мл/мин]	Темп [°C]
0.0	95.0	5.0	1.5	60.0
1.3	0.0	100.0	1.5	60.0
1.5	0.0	100.0	1.5	60.0

Название метода: **Г**

Колонка: XBridge BEH C18_2.1 x 30 мм_2.5 мкм

Поставщик колонки: Waters

Градиент/ Растворитель Время [мин]	% Раств. [H ₂ O, 0.1% NH ₃]	% Раств. [ACN]	Поток [мл/мин]	Темп [°C]
0.00	95	5	1.3	60
0.02	95	5	1.3	60
1.00	0	100	1.3	60
1.10	0	100	1.3	60

Название метода: **Н**

Колонка: XBridge BEH C18_2.1 x 30 мм_1.7 мкм

Поставщик колонки: Waters

Градиент/ Растворитель Время [мин]	% Раств. [H ₂ O, 0.1% NH ₃]	% Раств. [ACN]	Поток [мл/мин]	Темп [°C]
0.00	50	50	1.3	60
0.02	50	50	1.3	60
1.00	0	100	1.3	60
1.10	0	100	1.3	60

Название метода: **I**
 Колонка: Lux® Cellulose_3 4.6 x 250 мм_5 мкм
 Поставщик колонки: Phenomenex

Градиент/ Растворитель Время [мин]	% Раств. [scCO ₂]	% Раств. [MeOH 20 mM NH ₃]	Поток [мл/мин]	Темп [°C]	Обратное давление (фунт/кв. дюйм)
0.0	90.0	10.0	4.0	40.0	2175.0
10.0	90.0	10.0	4.0	40.0	2175.0

Название метода: **J**
 Колонка: Chiralpak® IA_4.6 x 250 мм_5 мкм
 Поставщик колонки: Daicel

Градиент/ Растворитель Время [мин]	% Раств. [scCO ₂]	% Раств. [MeOH 20 mM NH ₃]	Поток [мл/мин]	Темп [°C]	Обратное давление (фунт/кв. дюйм)
0.0	85.0	15.0	4.0	40.0	2175.0
10.0	85.0	15.0	4.0	40.0	2175.0

Название метода: **K**
 Колонка: Lux® Amylose-2_4.6 x 250 мм_5 мкм
 Поставщик колонки: Phenomenex

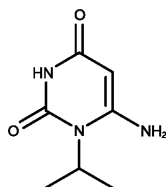
Градиент/ Растворитель Время [мин]	% Раств. [scCO ₂]	% Раств. [MeOH 20 mM NH ₃]	Поток [мл/мин]	Темп [°C]	Обратное давление (фунт/кв. дюйм)
0.0	95.0	5.0	4.0	40.0	2175.0
10.0	95.0	5.0	4.0	40.0	2175.0

ЯМР метод: Спектры ЯМР регистрировали на приборе Bruker AVANCE IIIHD 400 МГц, используя программное обеспечение TopSpin 3.2 р16. Химические сдвиги приведены в миллионных долях (м.д.) в единицах δ, в сторону слабого поля от внутреннего стандарта - триметилсилана. Выбранные данные представлены следующим образом: химический сдвиг (мультиплетность, константы взаимодействия (J), число атомов водорода).

Использованы следующие сокращения: s (синглет), d (дублет), t (триплет), q (квартет), spt (септет), m (мультиплет), br (широкий).

Промежуточные соединения.

Промежуточное соединение 1.1



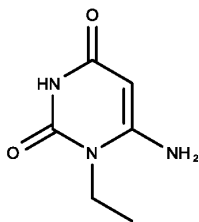
1.1

Реакцию проводили в атмосфере аргона и в высушенной стеклянной посуде. К сухому пропан-2-олу (150 мл) кусочками добавляли натрий [металл] (4.50 г, 196 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч и нагревали до 95°C. После того, как натрий полностью растворился, добавляли изопропилмочевину (10.0 г, 97.9 ммоль) и сложный этиловый эфир цианоксусной кислоты (10.4 мл, 97.9 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при 95°C. Смесь охлаждали и добавляли H₂O (40.0 мл), и pH доводили до 6 с помощью конц. HCl. Перемешивание продолжали при охлаждении льдом в атмосфере N₂ в течение 12 ч. Полученный осадок отфильтровывали и сушили с получением 7.33 г продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 170.

ВЭЖХ: RT=0.23 мин, Метод F.

Промежуточное соединение 1.2



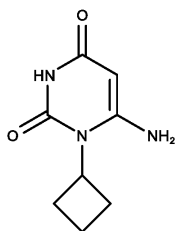
1.2

Реакцию проводили в атмосфере аргона и в высушенной стеклянной посуде. К сухому этанолу (600 мл) кусочками добавляли натрий (металл) (20.9 г, 908 ммоль). Смесь перемешивали в течение 3 д и нагревали до 60°C. После того, как натрий полностью растворился, добавляли этилмочевину (40.0 г, 454 ммоль) и этил 2-цианоацетат (48.3 мл, 454 ммоль), и смесь перемешивали в течение 4 д при нагревании с обратным холодильником. Смесь концентрировали в вакууме, добавляли H₂O (200 мл) и pH доводили до 7 с помощью конц. HCl. Перемешивание продолжали при охлаждении льдом в течение 30 мин. Полученный осадок отфильтровывали, промывали с помощью H₂O и сушили с получением 48.59 г продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 156.

ВЭЖХ: RT=1.18 мин, Метод В.

Промежуточное соединение 1.3



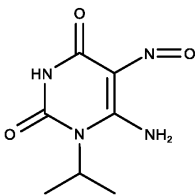
1.3

Реакцию проводили в атмосфере азота и в высушенной стеклянной посуде. К сухому пропан-2-олу (20 мл) кусочками добавляли натрий (металл) (0.6 г, 26.3 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч при 60°C. Затем добавляли EtOH (5 мл, 60.7 ммоль), и смесь перемешивали в течение 30 мин при 60°C. После того, как натрий полностью растворился, добавляли циклобутилмочевину (1.5 г, 13.1 ммоль) и этил 2-цианоацетат (1.4 мл, 13.1 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при нагревании с обратным холодильником. Смесь концентрировали в вакууме, добавляли H₂O (5.0 мл) и pH доводили до 7 с помощью конц. HCl. Перемешивание продолжали при охлаждении льдом в атмосфере N₂ в течение 45 мин. Полученный осадок отфильтровывали и сушили с получением 1.61 г продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 182.

ВЭЖХ: RT=0.31 мин, Метод F.

Промежуточное соединение 2.1



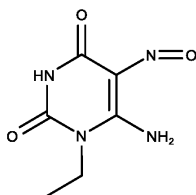
2.1

К смеси промежуточного соединения 1.1 (1.00 г, 5.91 ммоль) в HCl (1 моль/л, 16.5 мл, 16.5 ммоль) по каплям добавляли NaNO₂ (571 мг, 8.28 ммоль) в H₂O (6.00 мл). До тех пор, пока pH раствора не достигнет значения pH 9, добавляли NaOH (4 н., приблизительно 4 мл). Полученный осадок отфильтровывали, промывали с помощью MeOH и трет-бутилметилового эфира и сушили с получением 0.79 г продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 199.

ВЭЖХ: RT=0.24 мин, Метод F.

Промежуточное соединение 2.2



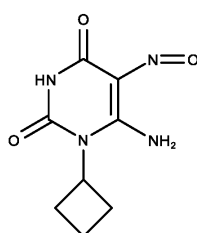
2.2

К смеси промежуточного соединения 1.2 (48.6 г, 0.304 моль) в HCl (1 моль/л, 800 мл, 800 ммоль) по каплям добавляли NaNO₂ (29.3 г, 0.425 моль) в H₂O (280 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при к.т. Затем смесь подщелачивали с помощью NaOH (60%, приблизительно 15 мл). Полученный осадок отфильтровывали, промывали с помощью MeOH и трет-бутилметилового эфира и сушили с получением 43.8 г продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 185.

ВЭЖХ: RT=0.09 мин, Метод В.

Промежуточное соединение 2.3



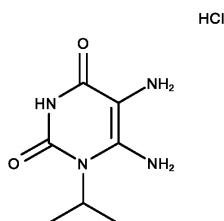
2.3

К смеси промежуточного соединения 1.3 (2.31 г, 0.013 моль) в HCl (1 моль/л, 16.5 мл, 16.5 ммоль) по каплям добавляли NaNO₂ (1.23 г, 0.018 моль) в H₂O (6 мл). Затем смесь нейтрализовали с помощью NaOH (4 н.). Полученный осадок отфильтровывали, промывали с помощью H₂O и трет-бутилметилового эфира и сушили с получением 2.27 г продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 211.

ВЭЖХ: RT=0.30 мин, Метод F.

Промежуточное соединение 3.1



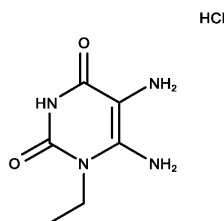
3.1

Смесь промежуточного соединения 2.1 (8.04 г, 40.6 ммоль), Pd/C (10%, 1.9 г), MeOH (120 мл), H₂O (80 мл) и раствора HCl (4 моль/л, 11.2 мл, 44.6 ммоль) гидрировали при к.т. и давлении H₂ 50 фунтов на кв. дюйм в течение 4 ч. Смесь фильтровали, упаривали MeOH, добавляли ACN и лиофилизировали с получением 3.04 г продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 185.

ВЭЖХ: RT=0.01 мин, Метод D.

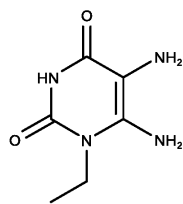
Промежуточное соединение 3.2



3.2

Смесь промежуточного соединения 2.2 (43.3 г, 235 ммоль), Pd/C (10%, 4.95 г), MeOH (400 мл), H₂O (300 мл) и раствора HCl (1 моль/л, 259 мл, 259 ммоль) гидрировали при к.т. и давлении H₂ 50 фунтов на кв. дюйм в течение 1 д. Смесь фильтровали, упаривали MeOH, добавляли ACN и лиофилизировали с получением 47.2 г продукта.

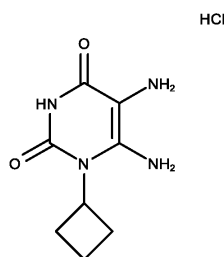
МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 169/171.
 ВЭЖХ: RT=0.08/0.1 мин, Метод В.
 Промежуточное соединение 3.3



3.3

Смесь промежуточного соединения 2.2 (31.0 г, 109 ммоль), Pd/C (10%, 3.0 г), MeOH (270 мл), H₂O (207 мл) и раствора HCl (1 моль/л, 185 мл, 185 ммоль) гидрировали при к.т. и давлении H₂ 50 фунтов на кв. дюйм в течение 1.5 д (температура повышалась до 50°C). Смесь фильтровали, упаривали MeOH и лиофилизировали. Остаток растворяли в H₂O (390 мл) и добавляли NaHCO₃ до тех пор, пока pH не достигнет значения 6-7. Полученный осадок отфильтровывали, промывали с помощью холодной H₂O и трет-бутилметилового эфира и сушили с получением 15.6 г продукта.

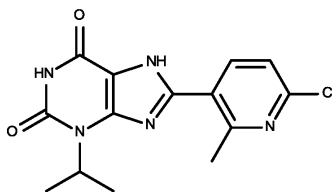
МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 171.
 ВЭЖХ: RT=0.14 мин, Метод F.
 Промежуточное соединение 3.4



3.4

Смесь промежуточного соединения 2.3 (1.0 г, 4.76 ммоль), Pd/C (10%, 115 мг), MeOH (15 мл), H₂O (7.5 мл) и раствора HCl (1 моль/л, 5.23 мл, 5.23 ммоль) гидрировали при к.т. и давлении H₂ 50 фунтов на кв. дюйм в течение 4 ч. Смесь фильтровали и смесь концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии с получением 1.24 г продукта.

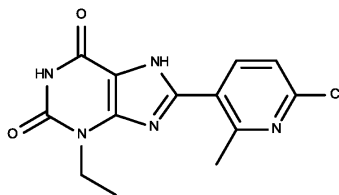
МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 197.
 ВЭЖХ: RT=0.15 мин, Метод F.
 Промежуточное соединение 4.1



4.1

К смеси промежуточного соединения 3.1 (0.4 г, 1.8 ммоль) в ДМФА (1.00 мл) и ДМСО (1.00 мл) добавляли 6-хлор-2-метилпиридин-3-карбальдегид (282 мг, 1.8 ммоль), и смесь перемешивали в течение 45 мин при 100°C в микроволновой печи. Смесь охлаждали до к.т., добавляли H₂O, и полученный осадок отфильтровывали и сушили с получением 0.41 г продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 319.
 ВЭЖХ: RT=0.70 мин, Метод F.
 Промежуточное соединение 4.2



4.2

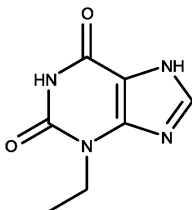
Промежуточное соединение 4.2 получали по аналогии с получением промежуточного соединения

4.1, используя промежуточное соединение 3.2 и 6-хлор-2-метилпиридин-3-карбальдегид.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 306.

ВЭЖХ: RT=0.54 мин, Метод С.

Промежуточное соединение 4.3



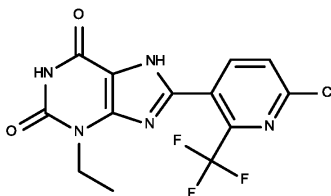
4.3

К смеси промежуточного соединения 3.3 (2.0 г, 10.6 ммоль) в (диэтоксиметокси)этаноле (16.5 мл) добавляли муравьиную кислоту (0.535 мл, 12.2 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при 150°C. Смесь охлаждали на ледяной бане, полученный осадок отфильтровывали, промывали трет-бутилметиловым эфиром и сушили с получением 1.93 г продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 181.

ВЭЖХ: RT=0.27 мин, Метод F.

Промежуточное соединение 4.4



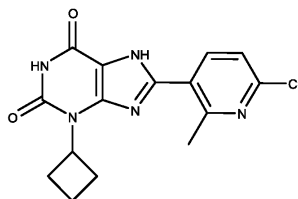
4.4

К смеси промежуточного соединения 3.2 (0.8 г, 3.1 ммоль) в ДМФА (4.00 мл, 49.2 ммоль) и ДМСО (4.00 мл, 56.3 ммоль) добавляли 6-хлор-2-(трифторметил)пиридин-3-карбальдегид (649 мг, 3.1 ммоль), и смесь перемешивали в течение 45 мин при 100°C в микроволновой печи. Добавляли H₂O, полученный осадок отфильтровывали и сушили с получением 1.10 г продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 360.

ВЭЖХ: RT=0.68 мин, Метод F.

Промежуточное соединение 4.6



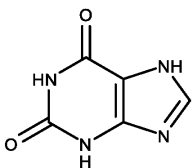
4.6

К смеси промежуточного соединения 3.4 (300 мг, 1.03 ммоль) в ДМФА (1 мл, 12.3 ммоль) и ДМСО (1 мл, 14.1 ммоль) добавляли 6-хлор-2-метилпиридин-3-карбальдегид (160.5 мг, 1.03 ммоль), и смесь перемешивали в течение 45 мин при 100°C в микроволновой печи. Добавляли H₂O, полученный осадок отфильтровывали и сушили с получением 0.31 г продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 332/334.

ВЭЖХ: RT=0.75 мин, Метод F.

Промежуточное соединение 4.8

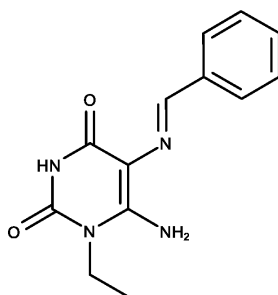


4.8

К смеси 5,6-диамино-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2,4-дионсульфата (8.45 г, 35.2 ммоль) в (диэтоксиметокси)этаноле (52.7 мл, 317 ммоль) добавляли муравьиную кислоту (3.08 мл, 70.4 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при 150°C. Смесь охлаждали, добавляли H₂O, и полученный осадок отфильтровывали, промывали с помощью H₂O и сушили с получением 5.83 г продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 153.1.

ВЭЖХ: RT=0.10 мин, Метод D.
Промежуточное соединение 4.10



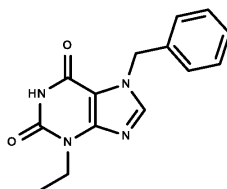
4.10

К смеси промежуточного соединения 3.2 (2.0 г, 8.23 ммоль) в H₂O (104 мл) добавляли бензальдегид (1.67 мл, 16.46 ммоль), и смесь перемешивали в течение 1 ч при к.т. Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили с получением 2.27 г продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 259/260.

ВЭЖХ: RT=0.41 мин, Метод D.

Промежуточное соединение 4.11



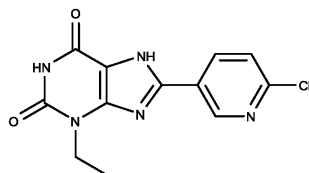
4.11

К смеси промежуточного соединения 23.1 (594 мг, 1.62 ммоль) в (диэтоксиметокси)этаноле (17.47 мл, 105 ммоль) добавляли муравьиную кислоту (170.6 мкл, 4.52 ммоль), и смесь перемешивали в течение 30 мин при нагревании с обратным холодильником. Смесь охлаждали, добавляли H₂O и полученный осадок отфильтровывали и сушили с получением 241 мг продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 271/272.

ВЭЖХ: RT=0.39 мин, Метод D.

Промежуточное соединение 4.12



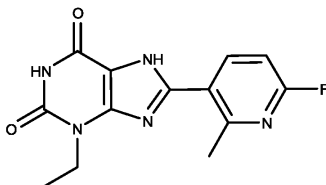
4.12

К смеси промежуточного соединения 3.2 (1.0 г, 4.84 ммоль) в ДМФА (10 мл, 123 ммоль) и ДМСО (10 мл, 141 ммоль) добавляли 6-хлорпиридин-3-карбальдегид (685 мг, 4.84 ммоль), и смесь перемешивали в течение 45 мин при 100°C в микроволновой печи. Добавляли H₂O, полученный осадок отфильтровывали, промывали с помощью H₂O и сушили с получением 1.0 г продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 292/294.

ВЭЖХ: RT=0.57 мин, Метод С.

Промежуточное соединение 4.13



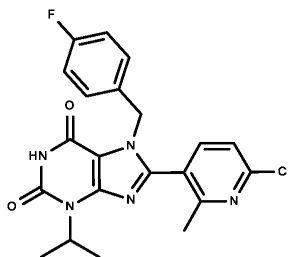
4.13

Промежуточное соединение 4.13 получали по аналогии с получением промежуточного соединения 4.12, используя промежуточное соединение 3.2 и 6-фтор-2-метилпиридин-3-карбальдегид.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 290/291.

ВЭЖХ: RT=0.52 мин, Метод F.

Промежуточное соединение 5.1



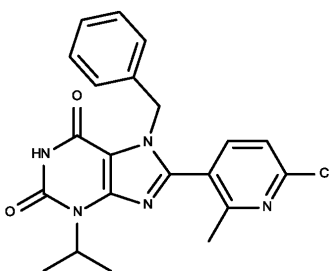
5.1

К смеси промежуточного соединения 4.1 (405 мг, 1.27 ммоль) в ДМФА (3.00 мл), ТГФ (3 мл) и ДМСО (3 мл) добавляли DIPEA (0.262 мл, 1.52 ммоль) и 1-(бромметил)-4-фторбензол (0.157 мл, 1.27 ммоль), и смесь перемешивали в течение 2.5 ч при 80°C. Смесь подкисляли с использованием ТФУ и очищали с помощью хроматографии с получением 508 мг продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 427.

ВЭЖХ: RT=0.88 мин, Метод F.

Промежуточное соединение 5.2



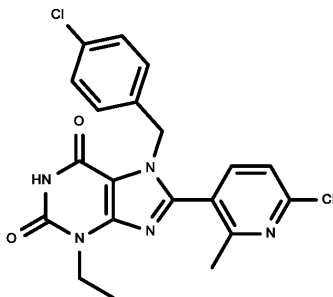
5.2

К смеси промежуточного соединения 4.1 (1.5 г, 4.47 ммоль) в ДМФА (15.0 мл) добавляли DIPEA (0.923 мл, 5.37 ммоль) и (бромметил)бензол (0.53 мл, 4.47 ммоль), и смесь перемешивали в течение 1 ч при 80°C. Добавляли H₂O и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили и концентрировали в вакууме с получением 1.54 г продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 411/413.

ВЭЖХ: RT=0.9 мин, Метод F.

Промежуточное соединение 5.3



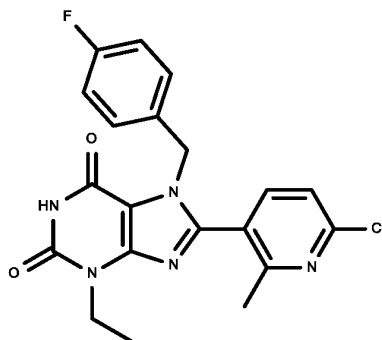
5.3

Промежуточное соединение 5.3 получали по аналогии с получением промежуточного соединения 5.1, используя промежуточное соединение 4.2 и 1-(бромметил)-4-хлорбензол.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 430.

ВЭЖХ: RT=0.85 мин, Метод F.

Промежуточное соединение 5.4



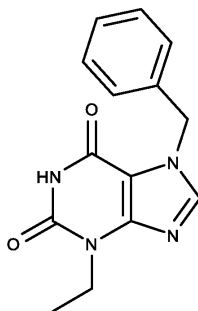
5.4

К смеси промежуточного соединения 4.2 (1.0 г, 3.27 ммоль) в ДМФА (10.0 мл) добавляли DIPEA (0.675 мл, 3.93 ммоль) и 1-(бромметил)-4-фторбензол (0.404 мл, 3.27 ммоль), и смесь перемешивали в течение 4 ч при 80°C. Смесь охлаждали, фильтровали и фильтрат очищали с помощью хроматографии с получением 0.67 г продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 414/416.

ВЭЖХ: RT=0.79 мин, Метод F.

Промежуточное соединение 5.5



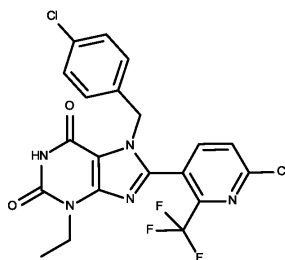
5.5

К смеси промежуточного соединения 4.3 (150 мг, 0.83 ммоль) в ТГФ (0.53 мл) и ДМСО (0.53 мл) добавляли DIPEA (0.29 мл, 1.67 ммоль), и смесь перемешивали в течение 5 мин при 80°C. Затем добавляли (бромметил)бензол (0.99 мл, 0.83 ммоль), и смесь перемешивали в течение 1 ч при 80°C. Добавляли H₂O и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили, концентрировали в вакууме и очищали с помощью хроматографии с получением 85.0 мг продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 271/272.

ВЭЖХ: RT=0.4 мин, Метод G.

Промежуточное соединение 5.6



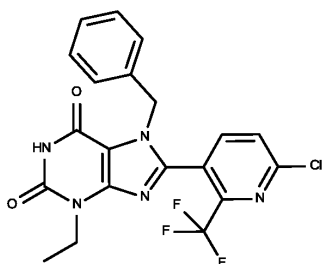
5.6

К смеси промежуточного соединения 4.4 (0.2 г, 0.56 ммоль) в ДМФА (4.0 мл) добавляли DIPEA (0.115 мл, 0.67 ммоль) и 1-(бромметил)-4-хлорбензол (114 мг, 0.56 ммоль), и смесь перемешивали в течение 2.5 ч при 80°C. Реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью хроматографии с получением 226 мг продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 484.

ВЭЖХ: RT=0.95 мин, Метод F.

Промежуточное соединение 5.7

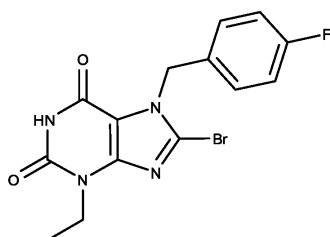


5.7

Промежуточное соединение 5.7 получали по аналогии с получением промежуточного соединения 5.6, используя промежуточное соединение 4.4 и (бромметил)бензол.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 450 ВЭЖХ: RT=0.87 мин, Метод F.

Промежуточное соединение 5.9



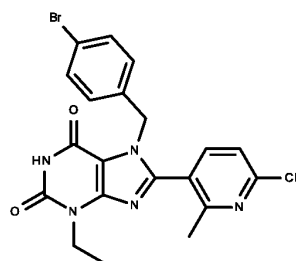
5.9

К смеси промежуточного соединения 13.1 (90 мг, 0.347 ммоль) в ДМФА (1.0 мл), добавляли DIPEA (0.119 мл, 0.695 ммоль) и 1-(бромметил)-4-фторбензол (0.043 мл, 0.347 ммоль), и смесь перемешивали в течение 1 ч при к.т. Добавляли H₂O, полученный осадок отфильтровывали и сушили с получением 104 мг продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 367/369.

ВЭЖХ: RT=0.74 мин, Метод F.

Промежуточное соединение 5.10



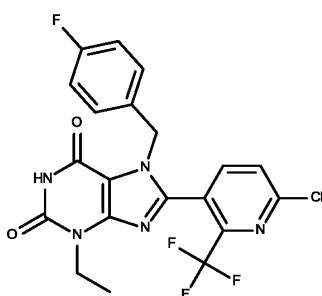
5.10

Промежуточное соединение 5.10 получали по аналогии с получением промежуточного соединения 5.6, используя промежуточное соединение 4.2 и 1-бром-4-(бромметил)бензол.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 476.

ВЭЖХ: RT=0.88 мин, Метод F.

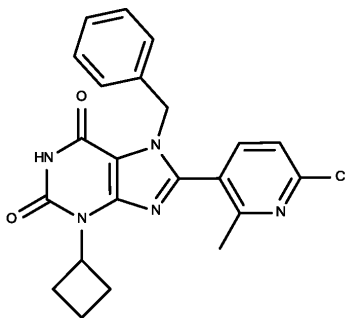
Промежуточное соединение 5.11



5.11

Промежуточное соединение 5.11 получали по аналогии с получением промежуточного соединения 5.6, используя промежуточное соединение 4.4 и 1-(бромметил)-4-фторбензол.

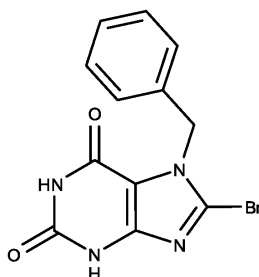
МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 468.
 ВЭЖХ: RT=0.90 мин, Метод F.
 Промежуточное соединение 5.12



5.12

К смеси промежуточного соединения 4.6 (308 мг, 0.93 ммоль) в ДМФА (5.0 мл) добавляли DIPEA (0.192 мл, 1.11 ммоль) и (бромметил)бензол (110.3 мкл, 0.93 ммоль), и смесь перемешивали в течение 2 ч при 80°C. Реакционную смесь очищали с помощью хроматографии с получением 282 мг продукта.

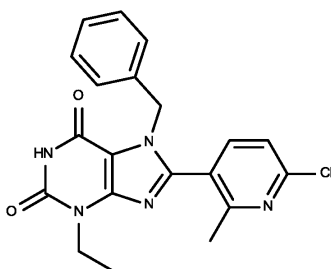
МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 422/424.
 ВЭЖХ: RT=0.96 мин, Метод F.
 Промежуточное соединение 5.14



5.14

К смеси промежуточного соединения 13.2 (6.1 г, 13.2 ммоль) в ДМФА (35 мл), ТГФ (35 мл) и ДМСО (35 мл) добавляли DIPEA (6.8 мл, 39.6 ммоль) и (бромметил)бензол (1.67 мл, 14.5 ммоль), и смесь перемешивали в течение 45 мин при к.т. Смесь фильтровали, концентрировали в вакууме и очищали с помощью хроматографии с получением 1.70 г продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 321.
 ВЭЖХ: RT=0.56 мин, Метод F.
 Промежуточное соединение 5.15

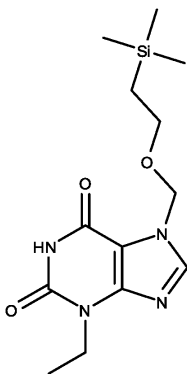


5.15

К смеси промежуточного соединения 4.2 (1.0 г, 3.27 ммоль) в ДМФА (10.0 мл) добавляли DIPEA (0.675 мл, 3.93 ммоль) и (бромметил)бензол (388.5 мкл, 3.27 ммоль), и смесь перемешивали в течение 4 ч при 80°C. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали и очищали с помощью хроматографии с получением 684 мг продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 396/398.
 ВЭЖХ: RT=0.78 мин, Метод F.

Промежуточное соединение 5.17



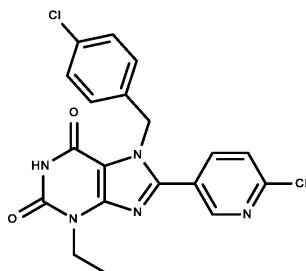
5.17

К смеси промежуточного соединения 4.3 (540 мг, 3 ммоль) в ДМСО (2 мл) и ТГФ (2 мл) добавляли DIPEA (1.03 мл, 6 ммоль) и [2-(хлорметокси)этил]триметилсилан (0.53 мл, 3 ммоль), и смесь перемешивали в течение 1 ч при к.т. с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 311.

ВЭЖХ: RT=0.54 мин, Метод D.

Промежуточное соединение 5.18



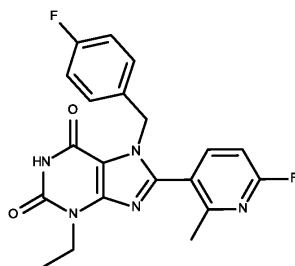
5.18

К смеси промежуточного соединения 4.12 (350 мг, 1.2 ммоль) в ДМФА (3 мл, 37 ммоль) добавляли DIPEA (247.7 мкл, 1.44 ммоль) и 1-(бромметил)-4-хлорбензол (246.6 мг, 1.2 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. Реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью хроматографии с получением 148 мг продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 416/418.

ВЭЖХ: RT=0.85 мин, Метод F.

Промежуточное соединение 5.19



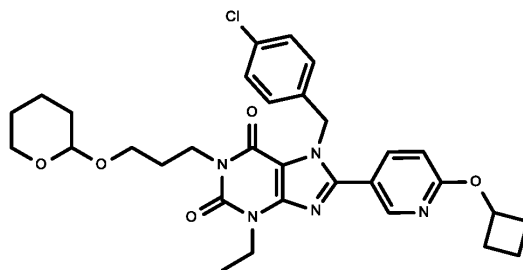
5.19

К смеси промежуточного соединения 4.13 (426 мг, 1.47 ммоль) в ДМФА (5 мл, 61.5 ммоль) добавляли DIPEA (304 мкл, 1.77 ммоль) и 1-(бромметил)-4-фторбензол (193 мкл, 1.47 ммоль), и смесь перемешивали в течение 1 ч при 80°C. Реакционную смесь фильтровали, добавляли H₂O и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии с получением 344 мг продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 398/400.

ВЭЖХ: RT=0.73 мин, Метод F.

Промежуточное соединение 5.20



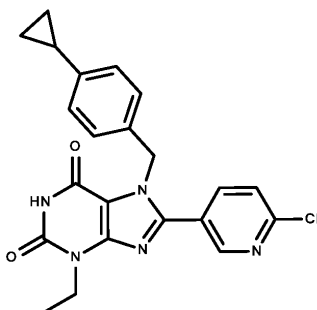
5.20

К смеси промежуточного соединения 22.1 (23.5 мг, 0.05 ммоль) в ТГФ (413 мкл, 5.2 ммоль) и ДМСО (413 мкл, 5.8 ммоль) добавляли DIPEA (9.5 мкл, 0.06 ммоль) и 1-(бромметил)-4-хлорбензол (15.4 мг, 0.075 ммоль), и смесь перемешивали при 50°C. Смесь охлаждали и использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 594.

ВЭЖХ: RT=0.9 мин, Метод D.

Промежуточное соединение 5.21



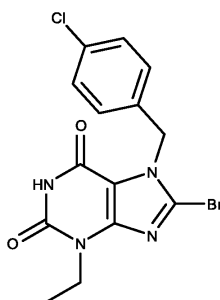
5.21

Промежуточное соединение 4.12 (300 мг, 1.03 ммоль) растворяли в ДМФА (1 мл), ТГФ (1 мл) и ДМСО (1 мл). Добавляли DIPEA (581 мкл, 3.4 ммоль), и смесь перемешивали в течение 5 мин при 80°C. Затем добавляли промежуточное соединение 24.1 (217 мг, 1.03 ммоль), и смесь перемешивали в течение 1.5 ч при 80°C. Реакционную смесь подкисляли с использованием ТФУ, фильтровали, очищали с помощью хроматографии и лиофилизировали с получением 61.1 мг продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 422.

ВЭЖХ: RT=0.91 мин, Метод F.

Промежуточное соединение 5.23



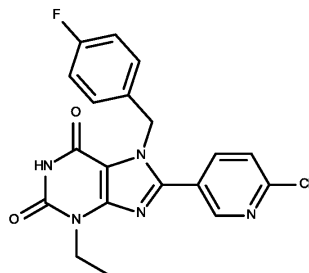
5.23

К смеси промежуточного соединения 13.1 (611 мг, 2.36 ммоль) в ДМФА (5.75 мл) добавляли DIPEA (1.22 мл, 7.08 ммоль) и 1-(бромметил)-4-хлорбензол (484.6 мг, 2.36 ммоль), и смесь перемешивали в течение 1 ч при к.т. Смесь очищали с помощью хроматографии с получением 850 мг продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 385.

ВЭЖХ: RT=0.57 мин, Метод G.

Промежуточное соединение 5.24



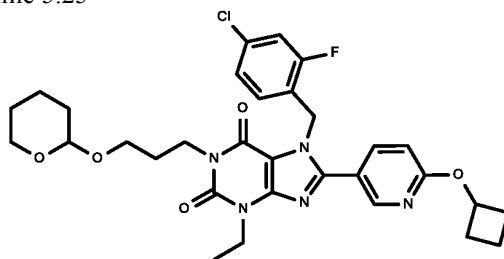
5.24

К смеси промежуточного соединения 4.12 (150 мг, 0.514 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли DIPEA (106 мкл, 0.617 ммоль) и 1-(бромметил)-4-фторбензол (63.5 мкл, 0.514 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. Смесь охлаждали, фильтровали и очищали с помощью хроматографии с получением 54.0 мг продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 400/402.

ВЭЖХ: RT=0.79 мин, Метод F.

Промежуточное соединение 5.25



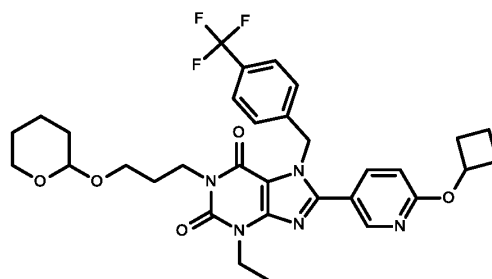
5.25

К смеси промежуточного соединения 22.1 (42.3 мг, 0.09 ммоль) в ТГФ (744 мкл, 9.27 ммоль) и ДМСО (740 мкл, 10.4 ммоль) добавляли DIPEA (17 мкл, 0.10 ммоль) и 1-(бромметил)-4-хлор-2-фторбензол (18.3 мкл, 0.135 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при 50°C. Смесь охлаждали и использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 614.

ВЭЖХ: RT=0.92 мин, Метод D.

Промежуточное соединение 5.26



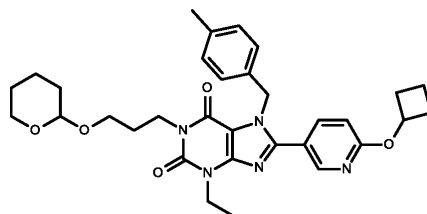
5.26

К смеси промежуточного соединения 22.1 (42.3 мг, 0.09 ммоль) в ТГФ (744 мкл, 9.27 ммоль) и ДМСО (740 мкл, 10.4 ммоль) добавляли DIPEA (17 мкл, 0.10 ммоль) и 1-(бромметил)-4-(трифторметил)бензол (20.9 мкл, 0.135 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при 50°C. Смесь охлаждали и использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 628.

ВЭЖХ: RT=0.92 мин, Метод D.

Промежуточное соединение 5.27



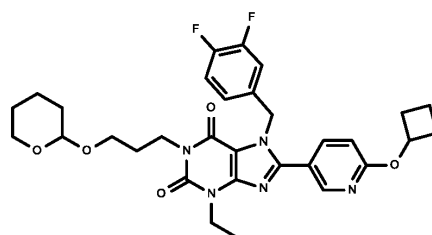
5.27

К смеси промежуточного соединения 22.1 (42.3 мг, 0.09 ммоль) в ТГФ (744 мкл, 9.27 ммоль) и ДМСО (740 мкл, 10.4 ммоль) добавляли DIPEA (17 мкл, 0.10 ммоль) и 1-(бромметил)-4-метилбензол (25 мг, 0.135 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при 50°C. Смесь охлаждали и использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 574.

ВЭЖХ: RT=0.91 мин, Метод D.

Промежуточное соединение 5.28



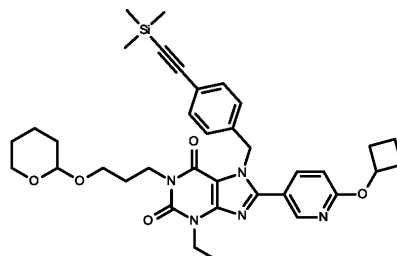
5.28

К смеси промежуточного соединения 22.1 (42.3 мг, 0.09 ммоль) в ТГФ (744 мкл, 9.27 ммоль) и ДМСО (740 мкл, 10.4 ммоль) добавляли DIPEA (17 мкл, 0.10 ммоль) и 4-(бромметил)-1,2-дифторбензол (28 мг, 0.135 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при 50°C. Смесь охлаждали и использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 596.

ВЭЖХ: RT=0.88 мин, Метод D.

Промежуточное соединение 5.29



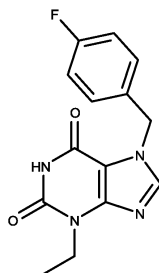
5.29

К смеси промежуточного соединения 22.1 (74 мг, 0.102 ммоль) в ТГФ (1 мл, 12.5 ммоль) и ДМСО (1 мл, 14.1 ммоль) добавляли DIPEA (81 мкл, 0.47 ммоль) и промежуточное соединение 24.2 (63 мг, 0.24 ммоль), и смесь перемешивали в течение 45 мин при 50°C и в течение ночи при 90°C. Добавляли дополнительное количество DIPEA и промежуточного соединения 24.2 и ACN (2 мл), и смесь перемешивали в течение 4 ч при 90°C. Смесь охлаждали, фильтровали и очищали с помощью хроматографии с получением 13.0 мг продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 656.

ВЭЖХ: RT=0.97 мин, Метод A.

Промежуточное соединение 5.30



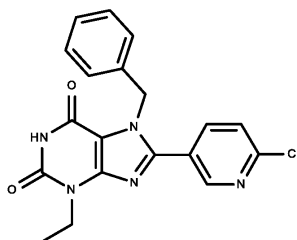
5.30

К смеси промежуточного соединения 4.3 (400 мг, 2.22 ммоль) в ТГФ (1.42 мл) и ДМСО (1.42 мл) добавляли DIPEA (274 мкл, 4.44 ммоль) и по истечении 5 мин при 80°C добавляли 1-(бромметил)-4-фторбензол (274 мкл, 2.22 ммоль), и смесь перемешивали в течение 1 ч при 80°C. Добавляли H₂O и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили, концентрировали в вакууме и очищали с помощью хроматографии с получением 268 мг продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 289.

ВЭЖХ: RT=0.59 мин, Метод F.

Промежуточное соединение 5.31



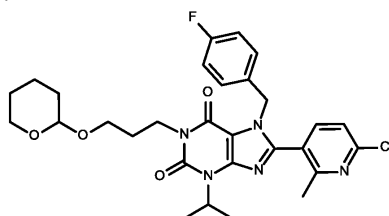
5.31

К смеси промежуточного соединения 4.12 (150 мг, 0.514 ммоль) в ДМФА (3 мл, 37 ммоль) добавляли DIPEA (106 мкл, 0.617 ммоль) и (бромметил)бензол (61 мкл, 0.514 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. Смесь охлаждали, фильтровали и очищали с помощью хроматографии с получением 57.0 мг продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 382/384.

ВЭЖХ: RT=0.78 мин, Метод F.

Промежуточное соединение 6.1



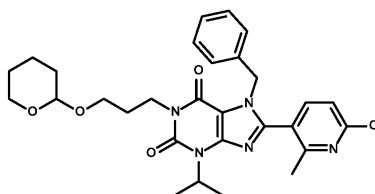
6.1

К смеси промежуточного соединения 5.1 (0.51 г, 1.19 ммоль) в безводном ДМФА (2 мл) добавляли K₂CO₃ (0.328 г, 2.38 ммоль) и 2-(3-бромпропокси)тетрагидро-2H-пиран (0.302 мл, 1.78 ммоль), и смесь перемешивали в течение 1 ч при 80°C. Добавляли H₂O и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили, концентрировали в вакууме и сырой продукт очищали с помощью хроматографии с получением 556 мг продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 570.

ВЭЖХ: RT=0.83 мин, Метод D.

Промежуточное соединение 6.2

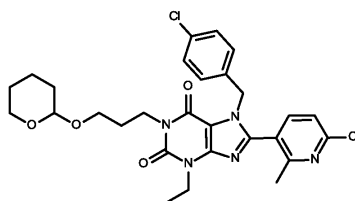


6.2

Промежуточное соединение 6.2 получали по аналогии с получением промежуточного соединения

6.1, используя промежуточное соединение 5.2. МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 553/554 ВЭЖХ: RT=0.82 мин, Метод G.

Промежуточное соединение 6.3



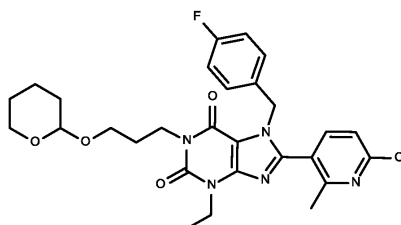
6.3

К смеси промежуточного соединения 5.3 (0.39 г, 0.91 ммоль) в безводном ДМФА (2 мл) добавляли K₂CO₃ (0.252 г, 1.82 ммоль) и 2-(3-бромпропокси)тетрагидро-2H-пиран (0.232 мл, 1.37 ммоль), и смесь перемешивали в течение 2 ч при 50°C. Добавляли H₂O и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили, концентрировали в вакууме и сырой продукт очищали с помощью хроматографии с получением 438 мг продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 572.

ВЭЖХ: RT=1.38 мин, Метод С.

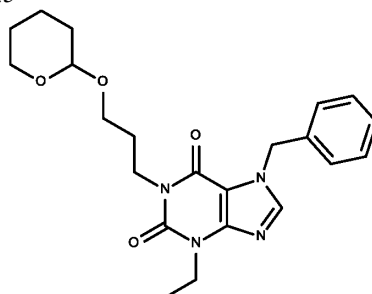
Промежуточное соединение 6.4



6.4

Промежуточное соединение 6.4 получали по аналогии с получением промежуточного соединения 6.1, используя промежуточное соединение 5.4. МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 556/558 ВЭЖХ: RT=0.77 мин, Метод D.

Промежуточное соединение 6.5



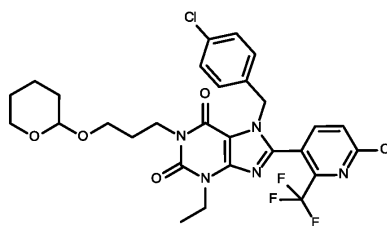
6.5

Промежуточное соединение 6.5 получали по аналогии с получением промежуточного соединения 6.1, используя промежуточное соединение 5.5.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 413/414.

ВЭЖХ: RT=0.63 мин, Метод G.

Промежуточное соединение 6.6

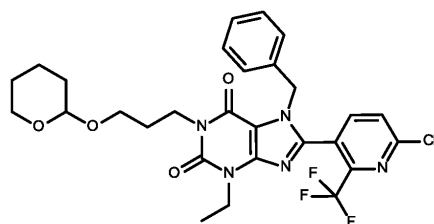


6.6

Промежуточное соединение 6.6 получали по аналогии с получением промежуточного соединения 6.3, используя промежуточное соединение 5.6.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 626.

ВЭЖХ: RT=1.45 мин, Метод С.
Промежуточное соединение 6.7



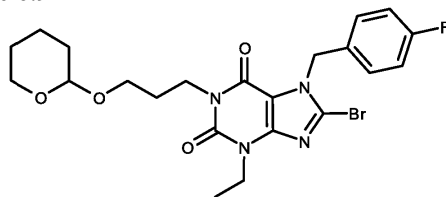
6.7

Промежуточное соединение 6.7 получали по аналогии с получением промежуточного соединения 6.3, используя промежуточное соединение 5.7.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 592.

ВЭЖХ: RT=1.38 мин, Метод С.

Промежуточное соединение 6.9



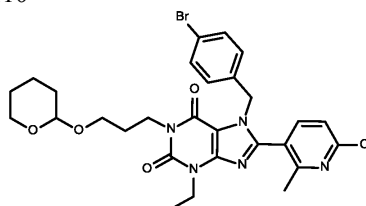
6.9

Промежуточное соединение 6.9 получали по аналогии с получением промежуточного соединения 6.3, используя промежуточное соединение 5.9.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 510/511.

ВЭЖХ: RT=0.73 мин, Метод G.

Промежуточное соединение 6.10



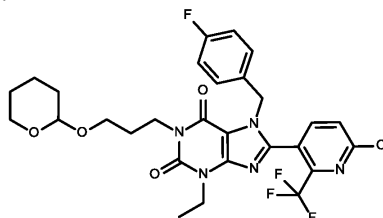
6.10

Промежуточное соединение 6.10 получали по аналогии с получением промежуточного соединения 6.3, используя промежуточное соединение 5.10.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 618.

ВЭЖХ: RT=0.83 мин, Метод D.

Промежуточное соединение 6.11



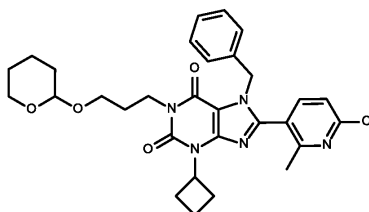
6.11

К смеси промежуточного соединения 5.11 (192 мг, 0.41 ммоль) в безводном ДМФА (2 мл) добавляли K₂CO₃ (114 мг, 0.82 ммоль) и 2-(3-бромпропокси)тетрагидро-2H-пиран (0.105 мл, 0.62 ммоль), и смесь перемешивали в течение 2 ч при 50°C. Добавляли H₂O и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили, концентрировали в вакууме и очищали с помощью хроматографии с получением 207 мг продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 610.

ВЭЖХ: RT=1.40 мин, Метод С.

Промежуточное соединение 6.12



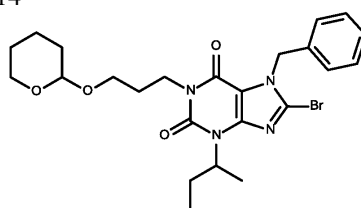
6.12

К смеси промежуточного соединения 5.12 (282 мг, 0.67 ммоль) в безводном ДМФА (3 мл) добавляли K_2CO_3 (277.2 мг, 2.01 ммоль) и 2-(3-бромпропокси)тетрагидро-2H-пиран (170.4 мкл, 1.00 ммоль), и смесь перемешивали в течение 2 ч при 80°C. Добавляли H_2O и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили, концентрировали в вакууме и очищали с помощью хроматографии с получением 321 мг продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 564/566.

ВЭЖХ: RT=0.84 мин, Метод F.

Промежуточное соединение 6.14



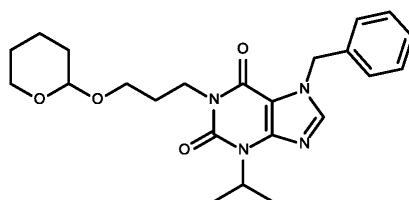
6.14

К смеси промежуточного соединения 19.1 (700 мг, 1.86 ммоль) в ТГФ (7.73 мл), ДМСО (7.78 мл) и ДМФА (7.84 мл) добавляли K_2CO_3 (769 мг, 0.006 моль) и 2-(3-бромпропокси)тетрагидро-2H-пиран (0.42 мл, 2.78 ммоль), и смесь перемешивали в течение 1 ч при 100°C. Смесь охлаждали, разбавляли с помощью ACN и очищали с помощью хроматографии с получением 811 мг продукта.

МС (ESI⁺): (M+H-TMP)⁺ 437.

ВЭЖХ: RT=0.84 мин, Метод G.

Промежуточное соединение 6.15



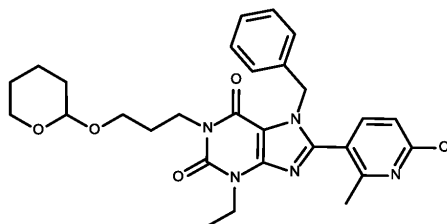
6.15

К смеси промежуточного соединения 19.2 (660 мг, 2.16 ммоль) в безводном ДМФА (5 мл) добавляли K_2CO_3 (0.9 г, 6.48 ммоль) и 2-(3-бромпропокси)тетрагидро-2H-пиран (0.55 мл, 3.24 ммоль), и смесь перемешивали в течение 2 ч при 80°C. Добавляли H_2O и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили, концентрировали в вакууме и сырой продукт очищали с помощью хроматографии и лиофилизировали с получением 767 мг продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 427/428.

ВЭЖХ: RT=0.97 мин, Метод F.

Промежуточное соединение 6.16



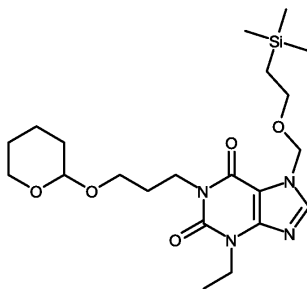
6.16

Промежуточное соединение 6.16 получали по аналогии с получением промежуточного соединения 6.11, используя промежуточное соединение 5.15.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 538/540.

ВЭЖХ: RT=1.06 мин, Метод F.

Промежуточное соединение 6.18



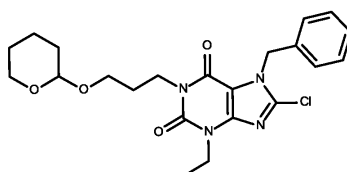
6.18

К реакционной смеси промежуточного соединения 5.17 добавляли K_2CO_3 (1244 мг, 9 моль) и 2-(3-бромпропокси)тетрагидро-2H-пиран (764 мкл, 4.5 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при $90^\circ C$. Смесь охлаждали и очищали с помощью хроматографии с получением 920 мг продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 369.

ВЭЖХ: RT=0.75 мин, Метод D.

Промежуточное соединение 6.19



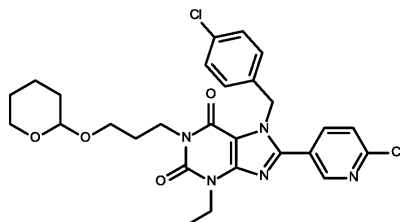
6.19

К смеси промежуточного соединения 11.5 (0.63 г, 2.08 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли K_2CO_3 (0.86 г, 6.23 ммоль) и 2-(3-бромпропокси)тетрагидро-2H-пиран (0.53 мл, 3.12 ммоль), и смесь перемешивали в течение 2 ч при $80^\circ C$. Добавляли H_2O , и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии и лиофилизировали с получением 414 мг продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 447/449.

ВЭЖХ: RT=0.73 мин, Метод G.

Промежуточное соединение 6.20



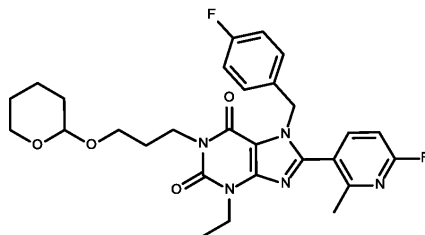
6.20

К смеси промежуточного соединения 5.18 (148 мг, 0.356 ммоль) в безводном ДМФА (1 мл) добавляли K_2CO_3 (98.3 мг, 0.711 ммоль) и 2-(3-бромпропокси)тетрагидро-2H-пиран (90.4 мкл, 0.533 ммоль), и смесь перемешивали в течение 2 ч при $50^\circ C$. Добавляли H_2O и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии и лиофилизировали с получением 174 мг продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 558/560.

ВЭЖХ: RT=1.38 мин, Метод С.

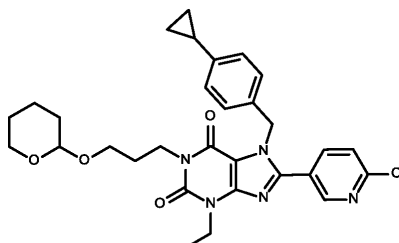
Промежуточное соединение 6.21



6.21

Промежуточное соединение 6.21 получали по аналогии с получением промежуточного соединения 6.19, используя промежуточное соединение 5.19.

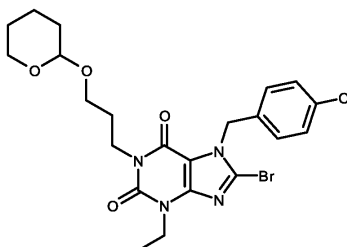
МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 540/541.
 ВЭЖХ: RT=0.69 мин, Метод D.
 Промежуточное соединение 6.22



6.22

К смеси промежуточного соединения 5.21 (61 мг, 0.145 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли K₂CO₃ (40 мг, 0.29 ммоль) и 2-(3-бромпропокси)тетрагидро-2H-пиран (36.8 мкл, 0.217 ммоль), и смесь перемешивали в течение 2 ч при 50°C. Добавляли H₂O и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии и лиофилизировали с получением 66 мг продукта.

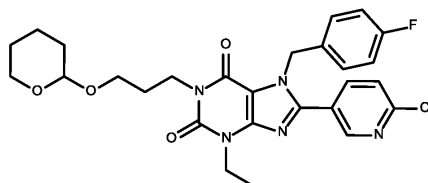
МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 564.
 ВЭЖХ: RT=1.17 мин, Метод F.
 Промежуточное соединение 6.24



6.24

К смеси промежуточного соединения 5.23 (900 мг, 2.35 ммоль) в ДМФА (3.81 мл) добавляли K₂CO₃ (0.97 г, 7.04 ммоль) и 2-(3-бромпропокси)тетрагидро-2H-пиран (0.60 мл, 3.52 ммоль), и смесь перемешивали в течение 1 ч при 110°C. Смесь охлаждали, фильтровали, разбавляли с помощью ACN и очищали с помощью хроматографии с получением 1.15 г продукта.

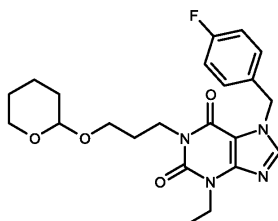
МС (ESI⁺): (M+H-TMP)⁺ 527.
 ВЭЖХ: RT=0.79 мин, Метод G.
 Промежуточное соединение 6.25



6.25

К смеси промежуточного соединения 5.24 (54 мг, 0.135 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли K₂CO₃ (37 мг, 0.270 ммоль) и 2-(3-бромпропокси)тетрагидро-2H-пиран (34.3 мкл, 0.203 ммоль), и смесь перемешивали в течение 2 ч при 50°C. Добавляли H₂O и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии и лиофилизировали с получением 55.0 мг продукта.

МС (ESI⁺): (M+H-TMP)⁺ 542/544.
 ВЭЖХ: RT=1.32 мин, Метод C.
 Промежуточное соединение 6.26

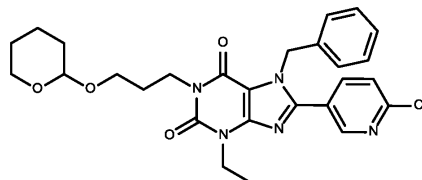


6.26

К смеси промежуточного соединения 5.30 (268 мг, 0.928 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли K_2CO_3 (567 мг, 1.856 ммоль) и 2-(3-бромпропокси)тетрагидро-2H-пиран (0.24 мл, 1.392 ммоль), и смесь перемешивали в течение 1 ч при 80°C. Добавляли H_2O и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили, концентрировали в вакууме и сырой продукт очищали с помощью хроматографии с получением 345 мг продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 431 ВЭЖХ: RT=0.91 мин, Метод F.

Промежуточное соединение 6.27



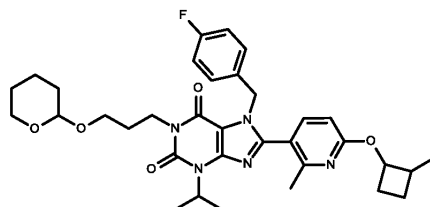
6.27

Промежуточное соединение 6.27 получали по аналогии с получением промежуточного соединения 6.25, используя промежуточное соединение 5.31.

МС (ESI⁺): (M+H-TMP)⁺ 524/526.

ВЭЖХ: RT=1.31 мин, Метод С.

Промежуточное соединение 7.1

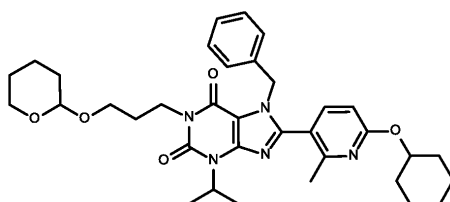


7.1

К смеси промежуточного соединения 6.1 (50 мг, 0.088 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляли 2-метилциклобутан-1-ол (0.5 мл) и гидрид натрия (55%, 7.7 мг, 0.175 ммоль). Смесь перемешивали в течение 6 ч при 100°C. Добавляли H_2O и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили и концентрировали в вакууме и полученный в результате сырой продукт использовали без дополнительной очистки.

ВЭЖХ: RT=1.36 мин, Метод F.

Промежуточное соединение 7.2



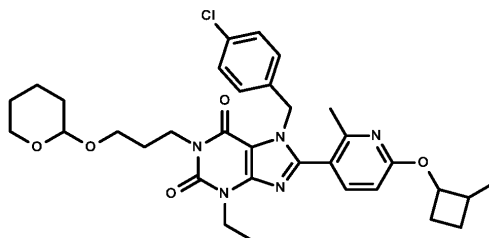
7.2

К смеси циклогексанола (26.7 мкл, 0.254 ммоль) и гидрида натрия (11.1 мг, 0.254 ммоль) в ДМФА (0.5 мл) добавляли промежуточное соединение 6.2 (70 мг, 0.127 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 50°C. Добавляли H_2O и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические слои сушили и концентрировали в вакууме и полученный в результате сырой продукт использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 616/617.

ВЭЖХ: RT=0.75 мин, Метод E.

Промежуточное соединение 7.3



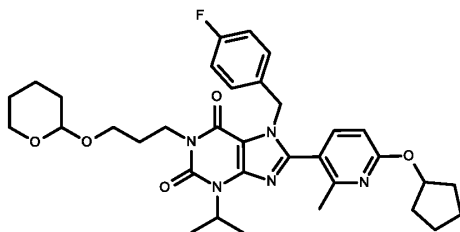
7.3

К смеси гидрида натрия (55%, 7.6 мг, 0.18 ммоль) в 2-метилциклобутан-1-оле (0.5 мл) добавляли промежуточное соединение 6.3 (50 мг, 0.09 ммоль), и смесь перемешивали в течение 1.5 ч при 100°C. Добавляли H₂O и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили и концентрировали в вакууме и использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 622.

ВЭЖХ: RT=1.65 мин, Метод С.

Промежуточное соединение 7.4



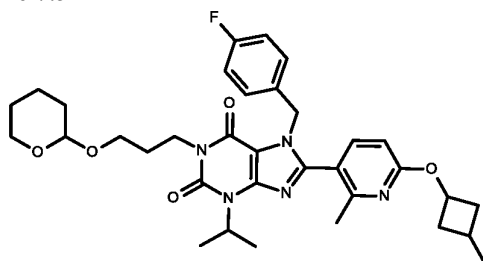
7.4

Промежуточное соединение 7.4 получали по аналогии с получением промежуточного соединения 7.1, используя промежуточное соединение 6.1 и циклопентанол.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 621.

ВЭЖХ: RT=1.36 мин, Метод F.

Промежуточное соединение 7.5

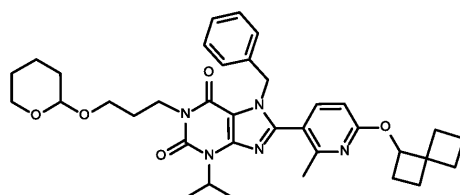


7.5

Промежуточное соединение 7.5 получали по аналогии с получением промежуточного соединения 7.1, используя промежуточное соединение 6.1 и 3-метилциклобутан-1-ол.

ВЭЖХ: RT=1.35 мин, Метод F.

Промежуточное соединение 7.6



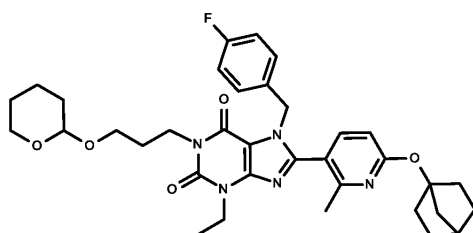
7.6

К смеси промежуточного соединения 6.2 (70 мг, 0.13 ммоль) в ДМФА (0.5 мл) добавляли спиро[3.3]гептан-1-ол (28.5 мг, 0.25 ммоль) и гидрид натрия (55%, 11.1 мг, 0.25 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч при 50°C. Добавляли H₂O и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические слои сушили и концентрировали в вакууме и сырой продукт использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 628/629.

ВЭЖХ: RT=0.8 мин, Метод E.

Промежуточное соединение 7.7



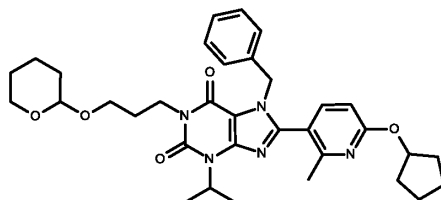
7.7

К смеси промежуточного соединения 6.4 (135 мг, 0.24 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляли бицикло[2.2.1]гептан-2-ол (0.5 мл, 4.28 ммоль) и гидрид натрия (55%, 21.2 мг, 0.49 ммоль). Смесь перемешивали в течение 3 ч при 110°C. Добавляли H₂O и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии с получением 117 мг продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 632.

ВЭЖХ: RT=0.98 мин, Метод G.

Промежуточное соединение 7.8

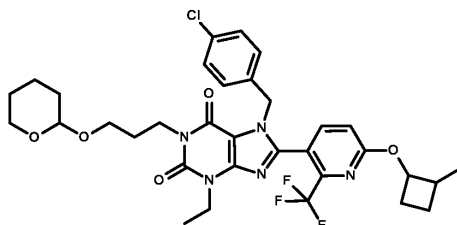


7.8

К смеси циклопентанола (1 мл) и гидрида натрия (55%, 15.8 мг, 0.36 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли промежуточное соединение 6.2 (100 мг, 0.18 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 1.5 ч при 110°C. Добавляли H₂O и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили и концентрировали в вакууме и использовали без дополнительной очистки.

ВЭЖХ: RT=0.98 мин, Метод D.

Промежуточное соединение 7.9



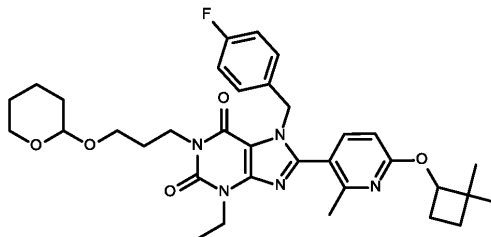
7.9

Промежуточное соединение 7.9 получали по аналогии с получением промежуточного соединения 7.3, используя промежуточное соединение 6.6.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 676.

ВЭЖХ: RT=1.65 мин, Метод С.

Промежуточное соединение 7.11



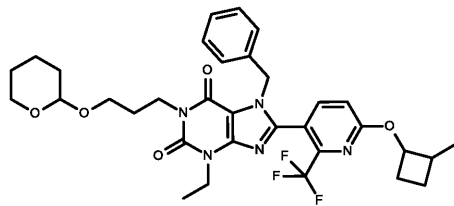
7.11

К смеси 2,2-диметилциклобутан-1-ола (0.5 мл) и гидрида натрия (55%, 11 мг, 0.252 ммоль) добавляли промежуточное соединение 6.4 (70 мг, 0.126 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при к.т. Добавляли H₂O и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические слои сушили и концентрировали в вакууме и сырой продукт использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 620/621.

ВЭЖХ: RT=0.97 мин, Метод D.

Промежуточное соединение 7.12



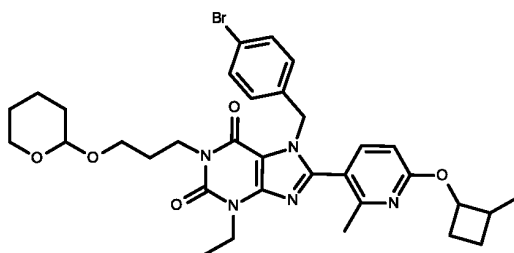
7.12

К смеси гидроксида натрия (55%, 13.3 мг, 0.30 ммоль) в 2-метилциклобутан-1-оле (0.5 мл) добавляли промежуточное соединение 6.7 (90 мг, 0.15 ммоль), и смесь перемешивали в течение 1.5 ч при 100°C. Добавляли H₂O и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили, концентрировали в вакууме и сырой продукт очищали с помощью хроматографии с получением 33.0 мг продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 642.

ВЭЖХ: RT=1.62 мин, Метод С.

Промежуточное соединение 7.14



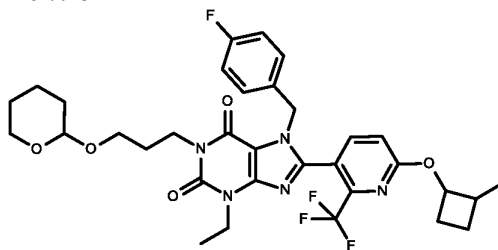
7.14

Промежуточное соединение 7.14 получали по аналогии с получением промежуточного соединения 7.11, используя промежуточное соединение 6.10.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 668.

ВЭЖХ: RT=0.99 мин, Метод D.

Промежуточное соединение 7.15



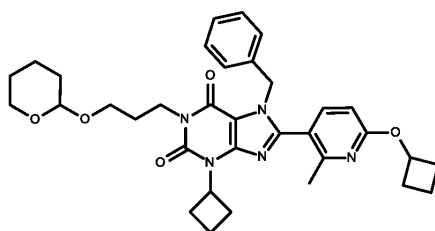
7.15

К смеси гидроксида натрия (55%, 12.9 мг, 0.30 ммоль) в 2-метилциклобутан-1-оле (0.3 мл) добавляли промежуточное соединение 6.11 (90 мг, 0.15 ммоль), и смесь перемешивали в течение 2 ч при 100°C. Добавляли H₂O и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили, концентрировали в вакууме и полученный в результате сырой продукт очищали с помощью хроматографии с получением 69.7 мг продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 660.

ВЭЖХ: RT=1.61 мин, Метод С.

Промежуточное соединение 7.17



7.17

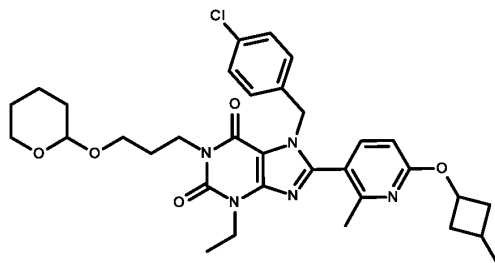
К смеси циклобутанола (44.2 мкл, 0.567 ммоль) и гидроксида натрия (24.8 мг, 0.567 ммоль) в ДМФА (1

мл) добавляли промежуточное соединение 6.12 (160 мг, 0.284 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 4.5 ч при 50°C. Добавляли H₂O и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили и концентрировали в вакууме и полученный в результате сырой продукт использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 600/601.

ВЭЖХ: RT=0.99 мин, Метод G.

Промежуточное соединение 7.18



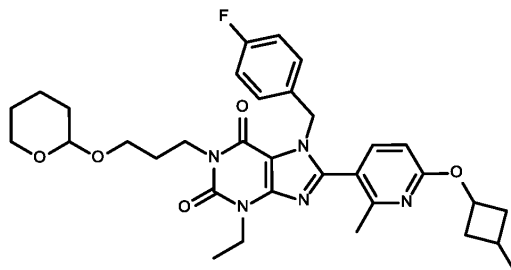
7.18

К смеси гидроксида натрия (55%, 12.2 мг, 0.28 ммоль) в 3-метилциклобутан-1-оле (0.3 мл) добавляли промежуточное соединение 6.3 (80 мг, 0.14 ммоль), и смесь перемешивали в течение 2 ч при 100°C. Добавляли H₂O и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили и концентрировали в вакууме и полученный в результате сырой продукт использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 622.

ВЭЖХ: RT=1.64 мин, Метод С.

Промежуточное соединение 7.20



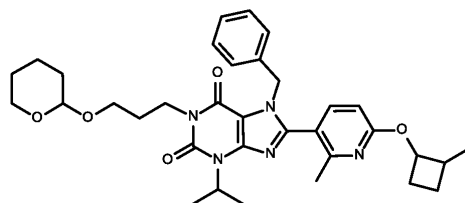
7.20

Промежуточное соединение 7.20 получали по аналогии с получением промежуточного соединения 7.11, используя промежуточное соединение 6.4 и 3-метилциклобутан-1-ол.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 606/607.

ВЭЖХ: RT=0.93 мин, Метод D.

Промежуточное соединение 7.21



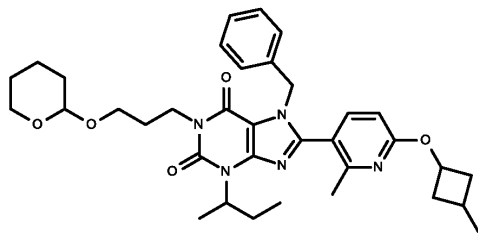
7.21

К смеси гидроксида натрия (55%, 14.2 мг, 0.33 ммоль) в 2-метилциклобутан-1-оле (0.5 мл) добавляли промежуточное соединение 6.2 (100 мг, 0.16 ммоль), и смесь перемешивали в течение 2 ч при к.т. Добавляли H₂O и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические слои сушили и концентрировали в вакууме и полученный в результате сырой продукт использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 602/603.

ВЭЖХ: RT=1.68 мин, Метод С.

Промежуточное соединение 7.22



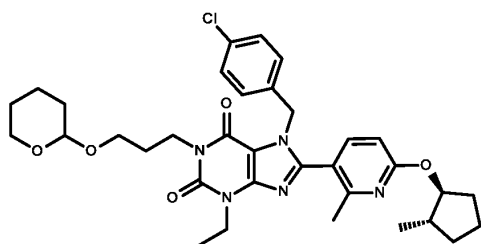
7.22

К смеси промежуточного соединения 15.2 (230 мг, 0.42 ммоль) в ТГФ (2.5 мл) добавляли 3-метилциклобутан-1-ол (72 мг) и гидрид натрия (60%, 33.5 мг, 0.84 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при к.т., 30 мин при 40°C и 1.5 ч при 60°C. Смесь охлаждали и использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 616.

ВЭЖХ: RT=0.75 мин, Метод G.

Промежуточное соединение 7.23



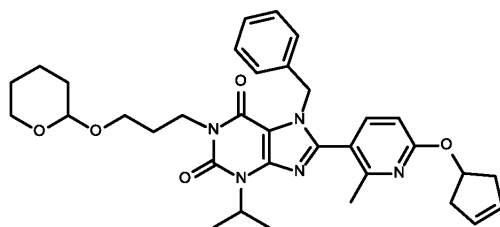
7.23

К смеси промежуточного соединения 6.3 (60 мг, 0.11 ммоль) в диоксане (0.5 мл) добавляли транс-2-метилциклопентан-1-ол (1 мл) и гидрид натрия (55%, 9.2 мг, 0.21 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1.5 ч при 100°C. Добавляли H₂O и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили и концентрировали в вакууме с получением 13.1 мг продукта в виде рацемической смеси.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 636.

ВЭЖХ: RT=0.76 мин, Метод H.

Промежуточное соединение 7.24



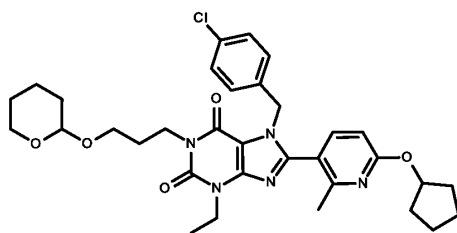
7.24

К смеси циклопент-3-ен-1-ола (21.3 мг, 0.25 ммоль) и гидрида натрия (11.1 мг, 0.25 ммоль) в ДМФА (0.5 мл) добавляли промежуточное соединение 6.2 (70 мг, 0.13 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 50°C. Добавляли H₂O и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические слои сушили и концентрировали в вакууме и использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 600/601.

ВЭЖХ: RT=0.64 мин, Метод E.

Промежуточное соединение 7.25



7.25

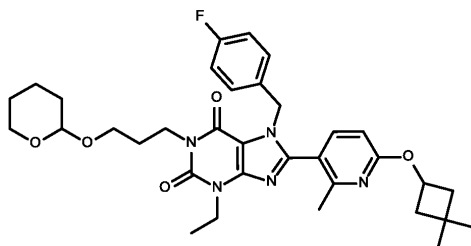
К смеси гидрида натрия (55%, 11.6 мг, 0.266 ммоль) в циклопентаноле (0.5 мл) добавляли промежу-

точное соединение 6.3 (76 мг, 0.133 ммоль), и смесь перемешивали в течение 1.5 ч при 100°C. Добавляли H₂O и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили, концентрировали в вакууме и очищали с помощью хроматографии с получением 26.2 мг продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 622.

ВЭЖХ: RT=1.64 мин, Метод С.

Промежуточное соединение 7.26



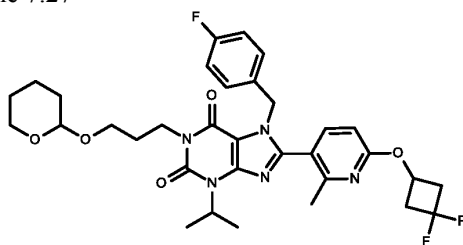
7.26

Промежуточное соединение 7.26 получали по аналогии с получением промежуточного соединения 7.21, используя промежуточное соединение 6.4 и 3,3-диметилциклобутан-1-ол.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 620/621.

ВЭЖХ: RT=0.96 мин, Метод D.

Промежуточное соединение 7.27



7.27

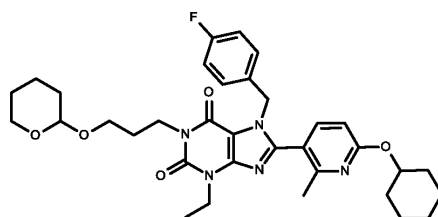
Реакцию проводили в атмосфере аргона.

Смесь промежуточного соединения 6.1 (74 мг, 0.13 ммоль), 5-(ди-трет-бутилфосфанил)-1',3',5'-трифенил-1'H-1,4'-бипиразола (3.3 мг, 0.006 ммоль), трис((1E,4E)-1,5-дифенилпента-1,4-диен-3-он)дипалладия (4.8 мг, 0.005 ммоль), CS₂CO₃ (42.3 мг, 0.13 ммоль) и 3,3-дифторциклобутан-1-ола (300 мкл) в безводном диоксане (2 мл, 22.7 ммоль) перемешивали в течение 45 мин при 100°C в микроволновой печи. Смесь фильтровали, концентрировали в вакууме, полученный в результате сырой продукт очищали с помощью хроматографии и лиофилизировали с получением 53.0 мг продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 462/463.

ВЭЖХ: RT=0.9 мин, Метод G.

Промежуточное соединение 7.28



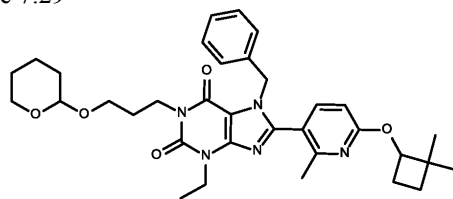
7.28

К смеси промежуточного соединения 6.4 (50 мг, 0.09 ммоль) в циклогексаноле (0.5 мл, 4.8 ммоль) и диоксане (1 мл, 11.3 ммоль) добавляли гидрид натрия (55%, 7.9 мг, 0.18 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 110°C. Добавляли H₂O и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили и концентрировали в вакууме и полученный в результате сырой продукт использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 620.

ВЭЖХ: RT=0.95 мин, Метод F.

Промежуточное соединение 7.29



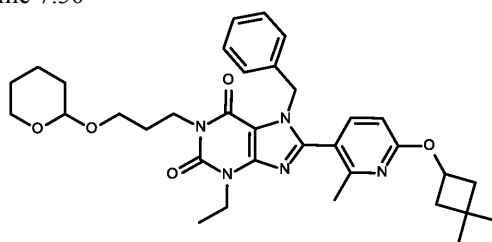
7.29

К смеси гидроксида натрия (55%, 11.4 мг, 0.26 ммоль) в 2,2-диметилциклобутан-1-оле (0.5 мл) добавляли промежуточное соединение 6.16 (70 мг, 0.13 ммоль), и смесь перемешивали в течение 1 ч при 50°C. Добавляли H₂O и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические слои сушили, концентрировали в вакууме и полученный в результате сырой продукт использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 602/603.

ВЭЖХ: RT=1.32 мин, Метод F.

Промежуточное соединение 7.30



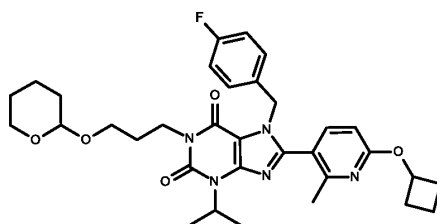
7.30

К смеси гидроксида натрия (55%, 11.4 мг, 0.26 ммоль) в 3,3-диметилциклобутан-1-оле (0.5 мл) добавляли промежуточное соединение 6.16 (70 мг, 0.13 ммоль), и смесь перемешивали в течение 1 ч при к.т. Добавляли дополнительное количество гидроксида натрия, и смесь перемешивали в течение 1 ч при 50°C. Добавляли H₂O и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические слои сушили, концентрировали в вакууме и полученный в результате сырой продукт использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 602/603.

ВЭЖХ: RT=1.29 мин, Метод F.

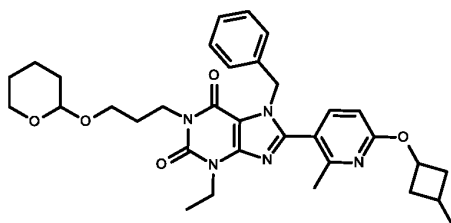
Промежуточное соединение 7.31



7.31

Промежуточное соединение 7.31 получали по аналогии с получением промежуточного соединения 7.21, используя промежуточное соединение 6.1. МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 606 ВЭЖХ: RT=0.85 мин, Метод D.

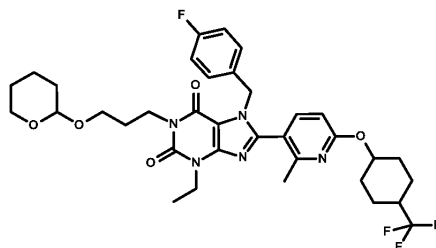
Промежуточное соединение 7.32



7.32

К смеси промежуточного соединения 6.16 (83 мг, 0.15 ммоль) в диоксане (0.5 мл, 5.67 ммоль) добавляли 3-метилциклобутан-1-ол (0.5 мл) и гидрид натрия (55%, 13.5 мг, 0.31 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 100°C. Добавляли H₂O и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили и концентрировали в вакууме и использовали без дополнительной очистки.

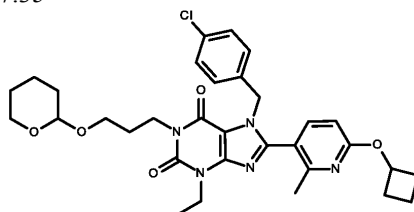
МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 588.
 ВЭЖХ: RT=0.93 мин, Метод D.
 Промежуточное соединение 7.34



7.34

Промежуточное соединение 7.34 получали по аналогии с получением промежуточного соединения 7.6, используя промежуточное соединение 6.4 и 4-(трифторметил)циклогексан-1-ол.

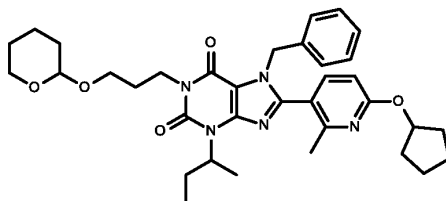
МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 688/689.
 ВЭЖХ: RT=0.94 мин, Метод G.
 Промежуточное соединение 7.35



7.35

К смеси гидроксида натрия (55%, 12.7 мг, 0.29 ммоль) в циклобутаноле (1.5 мл) добавляли промежуточное соединение 6.3 (83 мг, 0.145 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при 100°C. Добавляли H₂O и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили, концентрировали в вакууме и полученный в результате сырой продукт использовали без дополнительной очистки.

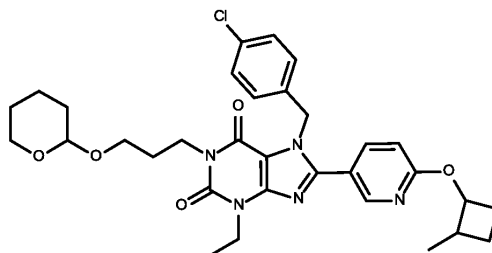
МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 622.
 ВЭЖХ: RT=1.64 мин, Метод C.
 Промежуточное соединение 7.36



7.36

К смеси промежуточного соединения 15.2 (230 мг, 0.42 ммоль) в ТГФ (2.52 мл, 31.4 ммоль) добавляли циклопентанол (72 мг, 0.84 ммоль) и гидрид натрия (60%, 33.5 мг, 0.84 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при к.т., 30 мин при 40°C и 1.5 ч при 60°C. Смесь охлаждали и использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 616.
 ВЭЖХ: RT=0.75 мин, Метод E.
 Промежуточное соединение 7.37



7.37

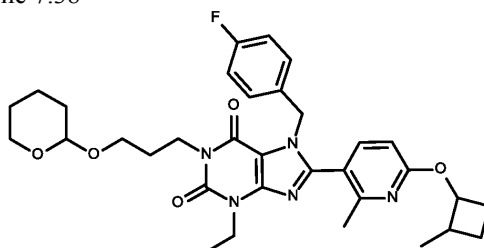
К смеси промежуточного соединения 6.20 (57 мг, 0.102 ммоль) в диоксане (0.3 мл, 3.40 ммоль) добавляли 2-метилциклобутан-1-ол (0.2 мл) и гидрид натрия (55%, 8.9 мг, 0.204 ммоль), и реакционную

смесь перемешивали в течение 2 ч при к.т. и 1 ч при 40°C. Добавляли H₂O и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические слои сушили, концентрировали и полученный в результате сырой продукт использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 608/610.

ВЭЖХ: RT=1.62 мин, Метод С.

Промежуточное соединение 7.38



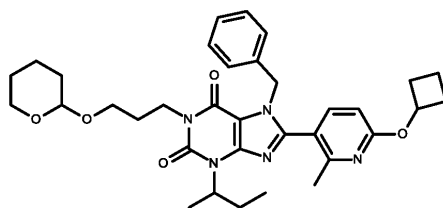
7.38

К смеси гидрида натрия (55%, 9.3 мг, 0.214 ммоль) в 2-метилциклобутан-1-оле (0.3 мл) и ДМФА (0.3 мл) добавляли промежуточное соединение 6.4 (70 мг, 0.107 ммоль), и смесь перемешивали в течение 1 ч при к.т. и 2 ч при 50°C. Добавляли H₂O и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические слои сушили, концентрировали в вакууме и полученный в результате сырой продукт использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 606/607.

ВЭЖХ: RT=1.6 мин, Метод С.

Промежуточное соединение 7.39



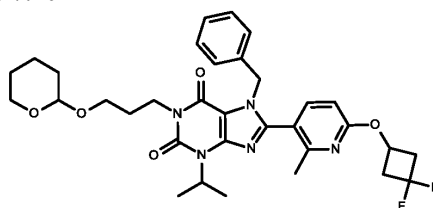
7.39

К смеси промежуточного соединения 15.2 (230 мг, 0.42 ммоль) в ТГФ (2.52 мл, 31.4 ммоль) добавляли циклобутанол (60.4 мг, 0.84 ммоль) и гидрид натрия (60%, 33.5 мг, 0.84 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при к.т., 30 мин при 40°C и 1.5 ч при 60°C. Смесь охлаждали и полученный в результате сырой продукт использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 602.

ВЭЖХ: RT=0.69 мин, Метод Е.

Промежуточное соединение 7.40



7.40

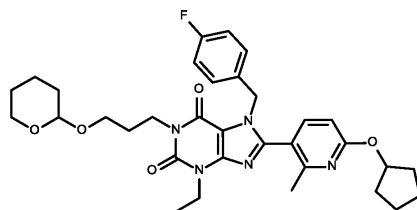
Реакцию проводили в атмосфере аргона.

Смесь промежуточного соединения 6.2 (70 мг, 0.127 ммоль), 5-(ди-трет-бутилфосфанил)-1',3',5'-трифенил-1'H-1,4'-бипиразола (3.21 мг, 0.006 ммоль), трис((1E,4E)-1,5-дифенилпента-1,4-диен-3-он)дипалладия (4.64 мг, 0.005 ммоль), CS₂CO₃ (41.3 мг, 0.127 ммоль) и 3,3-дифторциклобутан-1-ола (250 мг) в безводном диоксане (2 мл, 22.7 ммоль) перемешивали в течение 45 мин при 100°C в микроволновой печи. Смесь фильтровали, концентрировали в вакууме, очищали с помощью хроматографии и лиофилировали с получением 61 мг продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 624/625.

ВЭЖХ: RT=0.9 мин, Метод G.

Промежуточное соединение 7.41



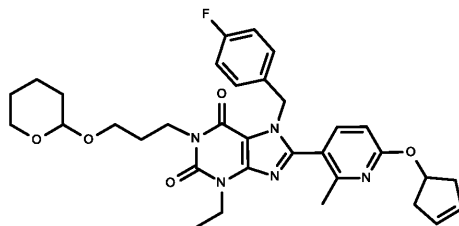
7.41

К смеси гидрида натрия (55%, 11 мг, 0.252 ммоль) в циклопентаноле (0.5 мл) добавляли промежуточное соединение 6.4 (70 мг, 0.126 ммоль), и смесь перемешивали в течение 2 ч при к.т. Добавляли H_2O и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические слои сушили, концентрировали и полученный в результате сырой продукт использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI^+): $(\text{M}+\text{H})^+$ 606/607.

ВЭЖХ: $\text{RT}=0.93$ мин, Метод D.

Промежуточное соединение 7.42



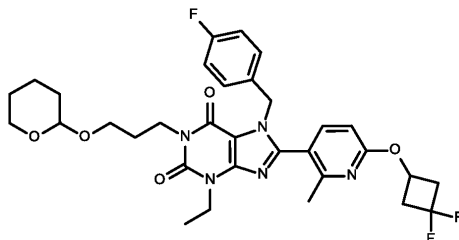
7.42

К смеси промежуточного соединения 6.4 (50 мг, 0.09 ммоль) в диоксане (1 мл, 11.3 ммоль) добавляли циклопент-3-ен-1-ол (0.5 мл) и гидрид натрия (55%, 7.85 мг, 0.18 ммоль), и реакцию перемешивали в течение 1 ч при 110°C . Добавляли H_2O и экстрагировали с помощью EtOAc . Объединенные органические слои сушили, концентрировали и полученный в результате сырой продукт использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI^+): $(\text{M}+\text{H})^+$ 604.

ВЭЖХ: $\text{RT}=0.88$ мин, Метод G.

Промежуточное соединение 7.43



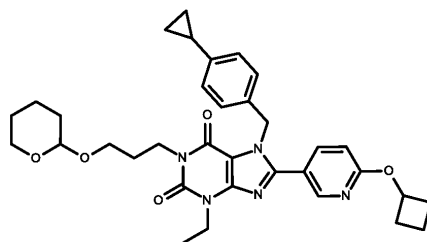
7.43

Смесь промежуточного соединения 6.21 (80 мг, 0.126 ммоль) и 3,3-дифторциклобутан-1-ола (27.2 мг, 0.252 ммоль) в безводном ТГФ (0.5 мл, 6.2 ммоль) охлаждали до 0° , затем добавляли 2-метилпропан-2-олат калия (28.3 мг, 0.252 ммоль), и реакцию перемешивали в течение 1 ч при охлаждении. Добавляли H_2O и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические слои сушили, концентрировали и полученный в результате сырой продукт использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI^+): $(\text{M}+\text{H})^+$ 628/629.

ВЭЖХ: $\text{RT}=0.78$ мин, Метод D.

Промежуточное соединение 7.45



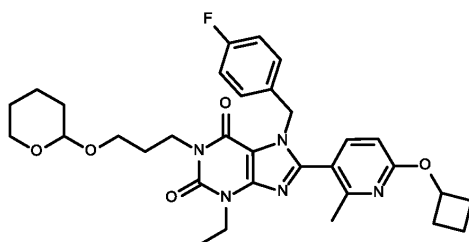
7.45

К смеси промежуточного соединения 6.22 (66 мг, 0.12 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляли циклобу-

танол (0.5 мл) и гидрид натрия (55%, 10.3 мг, 0.24 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 4.5 ч при 110°C. Добавляли H₂O и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили, концентрировали и полученный в результате сырой продукт использовали без дополнительной очистки.

ВЭЖХ: RT=1.30 мин, Метод F.

Промежуточное соединение 7.47



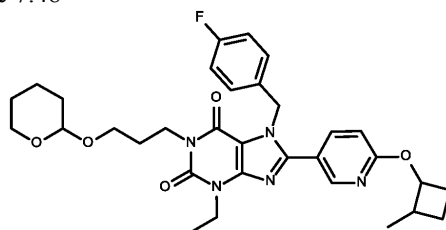
7.47

Промежуточное соединение 7.47 получали по аналогии с получением промежуточного соединения 7.41, используя промежуточное соединение 6.4 и циклобутанол.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 606.

ВЭЖХ: RT=0.9 мин, Метод D.

Промежуточное соединение 7.48



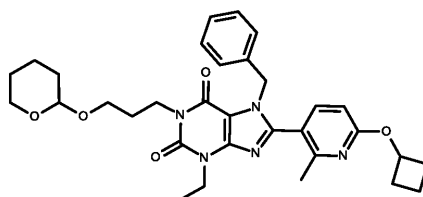
7.48

К смеси промежуточного соединения 6.25 (55 мг, 0.101 ммоль) в диоксане (0.3 мл) добавляли 2-метилциклобутан-1-ол (0.2 мл) и гидрид натрия (55%, 8.86 мг, 0.203 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 40°C. Добавляли H₂O и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические слои сушили, концентрировали и полученный в результате сырой продукт использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 592/593.

ВЭЖХ: RT=1.56 мин, Метод С.

Промежуточное соединение 7.49



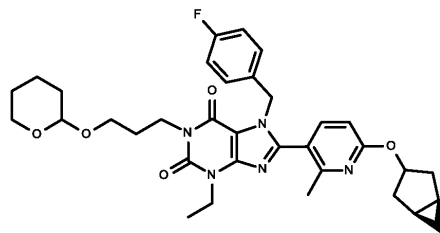
7.49

К смеси промежуточного соединения 6.16 (83 мг, 0.154 ммоль) в диоксане (0.5 мл) добавляли циклобутанол (2.0 мл) и гидрид натрия (55%, 13.5 мг, 0.309 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 100°C. Добавляли H₂O и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили, концентрировали и полученный в результате сырой продукт использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 574.

ВЭЖХ: RT=0.89 мин, Метод D.

Промежуточное соединение 7.50



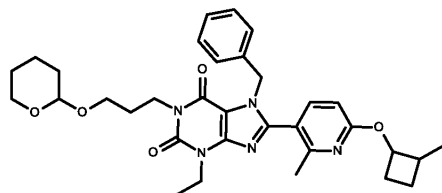
7.50

К смеси промежуточного соединения 6.4 (70 мг, 0.126 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли цис-бицикло[3.1.0]гексан-3-ол (61.8 мг, 0.629 ммоль) и гидрид натрия (55%, 11 мг, 0.252 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 50°C. Добавляли дополнительное количество гидрида натрия и (1R,5S)-бицикло[3.1.0]гексан-3-ола, и смесь перемешивали в течение 1 ч при 50°C. Добавляли H₂O и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические слои сушили, концентрировали и полученный в результате сырой продукт использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 618/619.

ВЭЖХ: RT=0.94 мин, Метод G.

Промежуточное соединение 7.51



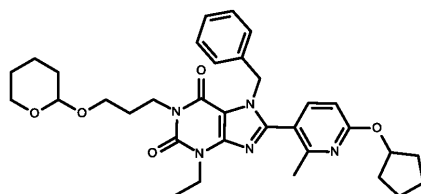
7.51

К смеси гидрида натрия (55%, 13.8 мг, 0.316 ммоль) в 2-метилциклобутан-1-оле (0.5 мл) добавляли промежуточное соединение 6.16 (85 мг, 0.158 ммоль), и смесь перемешивали в течение 1.5 ч при 100°C. Добавляли H₂O и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили, концентрировали и полученный в результате сырой продукт использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 588.

ВЭЖХ: RT=0.94 мин, Метод D.

Промежуточное соединение 7.52



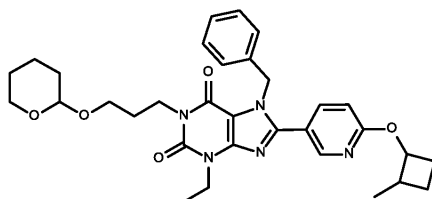
7.52

К смеси промежуточного соединения 6.16 (83 мг, 0.154 ммоль) в диоксане (0.5 мл) добавляли циклопентанол (0.5 мл) и гидрид натрия (55%, 13.5 мг, 0.309 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при 100°C. Добавляли H₂O и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили, концентрировали и полученный в результате сырой продукт использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 588.

ВЭЖХ: RT=0.93 мин, Метод D.

Промежуточное соединение 7.53



7.53

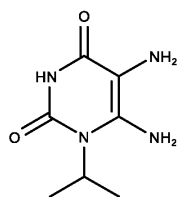
К смеси промежуточного соединения 6.27 (54 мг, 0.067 ммоль) в диоксане (0.3 мл) добавляли 2-метилциклобутан-1-ол (0.2 мл) и гидрид натрия (55%, 5.9 мг, 0.134 ммоль), и реакционную смесь пере-

мешивали в течение 2 ч при к.т. и в течение 1 ч при 40°C. Добавляли H₂O и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические слои сушили, концентрировали в вакууме и полученный в результате сырой продукт использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 574/575.

ВЭЖХ: RT=1.56 мин, Метод С.

Промежуточное соединение 8.1



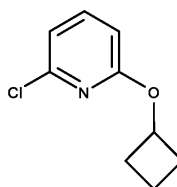
8.1

К смеси 2.1 (2.5 г, 12.62 ммоль) в NaOH (1 моль/л, 30 мл, 30 ммоль) добавляли гидразингидрат (1.16 мл, 23.34 ммоль) и охлаждали до 0°C. Затем добавляли никель Ренея, и смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C. Смесь охлаждали, подкисляли до pH 7-8 с помощью конц. HCl, полученный осадок отфильтровывали, промывали с помощью H₂O (50 мл) и трет-бутилметилового эфира (50 мл) и сушили с получением 2.15 г продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 185.

ВЭЖХ: RT=0.15 мин, Метод F.

Промежуточное соединение 9.1



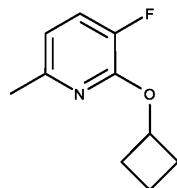
9.1

После перемешивания смеси циклобутанола (0.31 мл, 3.8 ммоль) и гидрида натрия (91.2 мг, 3.8 ммоль) в течение 5 мин в ДМФА (2 мл, 25 ммоль) добавляли 2-хлор-6-фторпиридин (250 мг, 1.9 ммоль), и смесь перемешивали в течение 1 ч при к.т. Добавляли H₂O и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические слои сушили и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии с получением 245 мг продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 184/186.

ВЭЖХ: RT=0.69 мин, Метод F.

Промежуточное соединение 9.2



9.2

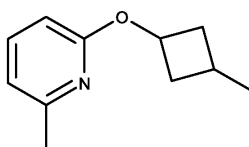
Реакцию проводили в атмосфере аргона.

К смеси Pd(OAc)₂ (118 мг, 0.526 ммоль) и {[1,1'-бинафталин]-2-ил}ди-трет-бутилфосфана (210 мг, 0.526 ммоль) в безводном диоксане (20 мл, 227 ммоль) добавляли 2-бром-3-фтор-6-метилпиридин (1.0 г, 5.263 ммоль), циклобутанол (821 мкл, 10.526 ммоль) и CS₂CO₃ (1.715 г, 5.263 ммоль) по истечении 5 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 45 мин при 140°C в микроволновой печи. Смесь фильтровали, концентрировали в вакууме и очищали с помощью хроматографии с получением 270 мг продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 182/183.

ВЭЖХ: RT=0.72 мин, Метод G.

Промежуточное соединение 9.3



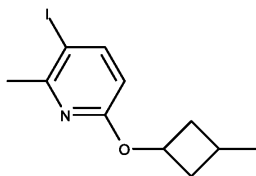
9.3

После перемешивания смеси 3-метилциклобутан-1-ола (0.25 мл, 2.7 ммоль) и гидрида натрия (55%, 236 мг, 5.4 ммоль) в течение 10 мин в ДМФА (5 мл, 61.5 ммоль) добавляли 2-фтор-6-метилпиридин (300 мг, 2.7 ммоль), и смесь перемешивали в течение 1 ч при к.т. Добавляли H₂O и экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические слои сушили и концентрировали и полученный в результате сырой продукт использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 178/179.

ВЭЖХ: RT=0.54 мин, Метод F.

Промежуточное соединение 9.4

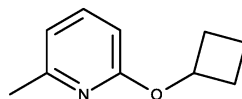


9.4

К смеси 6-фтор-3-йод-2-метилпиридина (237 мг, 1.0 ммоль) и 3-метилциклобутан-1-ола (103 мг, 1.2 ммоль) в ТГФ (2 мл, 25 ммоль) добавляли (трет-бутоксид)калий (224 мг, 2.0 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 15 мин при 0°C. Добавляли H₂O и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили и концентрировали в вакууме с получением 250 мг продукта.

ВЭЖХ: RT=1.407/1.724 мин, цис/транс, Метод К.

Промежуточное соединение 9.5



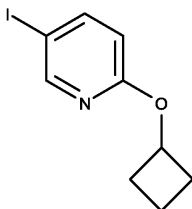
9.5

После перемешивания смеси циклобутанола (1.05 мл, 13.5 ммоль) и гидрида натрия (55%, 1178 мг, 27 ммоль) в течение 10 мин в ДМФА (10 мл, 123 ммоль) добавляли 2-фтор-6-метилпиридин (1.5 г, 13.5 ммоль), и смесь перемешивали в течение 1 ч при к.т. Добавляли дополнительное количество гидрида натрия и смесь перемешивали в течение 1 ч при 50°C. Добавляли H₂O и экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические слои сушили, концентрировали и полученный в результате сырой продукт использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 164.

ВЭЖХ: RT=0.38 мин, Метод F.

Промежуточное соединение 9.6



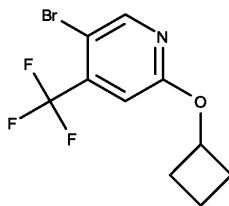
9.6

К смеси циклобутанола (8.14 мл, 104.4 ммоль) в ТГФ (25.1 мл, 313.2 ммоль) добавляли гидрид натрия (60%, 835.2 мг, 20.8 ммоль), и смесь перемешивали в течение 20 мин при 60°C. Затем добавляли 2-хлор-5-йодпиридин (5.0 г, 20.8 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при 60°C. Смесь охлаждали, фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии с получением 2.60 г продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 276.

ВЭЖХ: RT=0.76 мин, Метод D.

Промежуточное соединение 9.7



9.7

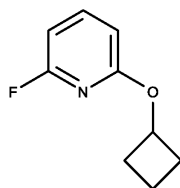
К смеси 5-бром-2-хлор-4-(трифторметил)пиридина (521 мг, 2.0 ммоль) и циклобутанола (313.2 мкл,

4 ммоль) в ТГФ (2.4 мл, 30 ммоль) добавляли 2-метилпропан-2-олат калия (247 мг, 2.2 ммоль), и смесь перемешивали в течение 20 мин при к.т. Добавляли H₂O и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические слои сушили и концентрировали в вакууме с получением 845 мг продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 297.

ВЭЖХ: RT=1.22 мин, Метод G.

Промежуточное соединение 9.8



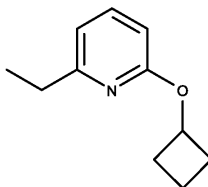
9.8

К смеси 2,6-дифторпиридина (1.0 г, 8.69 ммоль) и циклобутанола (627 мг, 8.69 ммоль) в ДМФА (8 мл) добавляли гидрид натрия (379 мг, 8.69 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при к.т. Добавляли H₂O и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии с получением 1.0 г продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 116.

ВЭЖХ: RT=0.58 мин, Метод F.

Промежуточное соединение 10.1



10.1

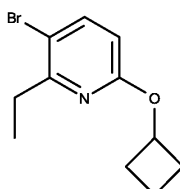
Реакцию проводили в атмосфере аргона.

К смеси промежуточного соединения 9.1 (1.52 г, 8.28 ммоль), этилтрифторборануида калия (2.25 г, 16.57 ммоль) и K₂CO₃ (3.43 г, 24.85 ммоль) в смеси толуол/H₂O (10/1, 12 мл) добавляли Pd(OAc)₂ (93 мг, 0.41 ммоль) и X-Phos, и смесь перемешивали в течение 10 ч при 140°C. Смесь фильтровали, концентрировали в вакууме и очищали с помощью хроматографии с получением 885 мг продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 178/179.

ВЭЖХ: RT=0.54 мин, Метод F.

Промежуточное соединение 11.1



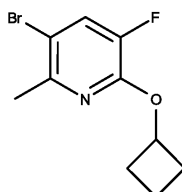
11.1

К смеси промежуточного соединения 10.1 (905 мг, 5.11 ммоль) в безводном ДМФА (10 мл, 122.9 ммоль) добавляли 1-бромпирролидин-2,5-дион (909 мг, 5.11 ммоль), и смесь перемешивали в течение 2.5 ч при к.т. Добавляли раствор Na₂S₂O₃ (10%) и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические слои сушили и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии с получением 905 мг продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 256/258.

ВЭЖХ: RT=1.25 мин, Метод F.

Промежуточное соединение 11.2



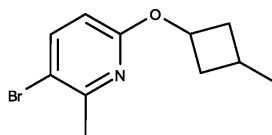
11.2

К смеси промежуточного соединения 9.2 (220 мг, 1.21 ммоль) в безводном ДМФА (3 мл, 36.9

ммоль) добавляли 1-бромпирролидин-2,5-дион (259 мг, 1.46 ммоль), и смесь перемешивали в течение 2 ч при 60°C. Добавляли раствор Na₂S₂O₃ (10%) и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические слои сушили и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии с получением 116 мг продукта.

ВЭЖХ: RT=0.85 мин, Метод G.

Промежуточное соединение 11.3



11.3

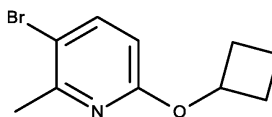
Реакцию проводили в атмосфере аргона.

К смеси промежуточного соединения 9.3 (478 мг, 2.7 ммоль) в безводном ТГФ (30 мл, 374 ммоль) добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион (1.16 г, 4.05 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при к.т. Добавляли раствор Na₂S₂O₃, упаривали ТГФ и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические слои сушили и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии с получением 498 мг продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 256/258.

ВЭЖХ: RT=1.21 мин, Метод F.

Промежуточное соединение 11.4



11.4

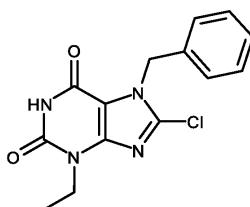
Реакцию проводили в атмосфере аргона.

К смеси промежуточного соединения 9.5 (2.59 г, 13.5 ммоль) в безводном ТГФ (100 мл, 1247 ммоль) добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион (5.78 г, 20.2 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при к.т. Добавляли раствор Na₂S₂O₃, упаривали ТГФ и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические слои сушили и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии с получением 2.27 г продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 242/244.

ВЭЖХ: RT=1.14 мин, Метод F.

Промежуточное соединение 11.5



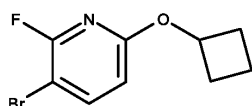
11.5

К смеси промежуточного соединения 4.11 (722 мг, 2.23 ммоль) в безводном ТГФ (25 мл) добавляли 1-хлорпирролидин-2,5-дион (0.33 г, 2.45 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при 60°C. Смесь концентрировали в вакууме, добавляли H₂O, и полученный осадок отфильтровывали и сушили с получением 633 мг продукта.

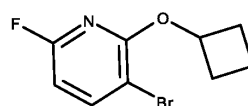
МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 305/307.

ВЭЖХ: RT=0.7 мин, Метод G.

Промежуточное соединение 11.6



11.6.1



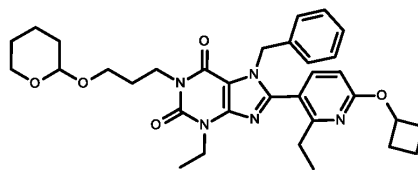
11.6.2

К смеси промежуточного соединения 9.8 (300 мг, 1.79 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли 1-бромпирролидин-2,5-дион (319 мг, 1.79 ммоль), и смесь перемешивали в течение 1 ч при 50°C. Добавляли дополнительное количество 1-бромпирролидин-2,5-диона и ДМФА (1 мл), и смесь перемешивали в течение ночи при 50°C и в течение 3 д при к.т. Смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью хроматографии с получением 389 мг продукта в виде 70/30 (11.6.1/11.6.2) смеси региоизомеров.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 246.

ВЭЖХ: RT=1.09 мин, Метод F.

Промежуточное соединение 12.1



12.1

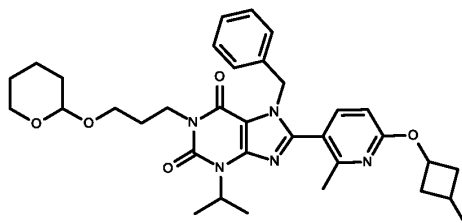
Реакцию проводили в атмосфере аргона.

К смеси промежуточного соединения 6.5 (107 мг, 0.22 ммоль) и промежуточного соединения 11.1 (56.5 мг, 0.22 ммоль) в безводном ТГФ (195 мкл, 2.43 ммоль) и безводном ДМФА (412 мкл, 5.07 ммоль) добавляли K₂CO₃ (61 мг, 0.44 ммоль), трициклогексилфосфан (25 мг, 0.088 ммоль), Pd(OAc)₂ (10 мг, 0.044 ммоль) и CuI (126 мг, 0.66 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при 130°C. Добавляли MeOH, фильтровали и концентрировали в вакууме. Добавляли H₂O и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические слои сушили и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии с получением 44.0 мг продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 588/589.

ВЭЖХ: RT=0.95 мин, Метод G.

Промежуточное соединение 12.2



12.2

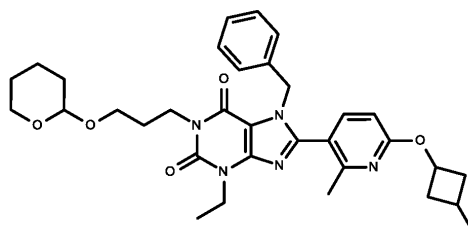
Реакцию проводили в атмосфере аргона.

К смеси промежуточного соединения 6.15 (100 мг, 0.234 ммоль) и промежуточного соединения 11.3 (60.1 мг, 0.234 ммоль) в безводном ТГФ (200 мкл, 2.49 ммоль) и безводном ДМФА (400 мкл, 4.92 ммоль) добавляли K₂CO₃ (65 мг, 0.469 ммоль), трициклогексилфосфан (26 мг, 0.094 ммоль), Pd(OAc)₂ (10.5 мг, 0.047 ммоль) и CuI (134 мг, 0.703 ммоль), и смесь перемешивали в течение 2 д при 130°C. Добавляли H₂O и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии и лиофилизировали с получением 35.0 мг продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 602.

ВЭЖХ: RT=1.32 мин, Метод F.

Промежуточное соединение 12.3



12.3

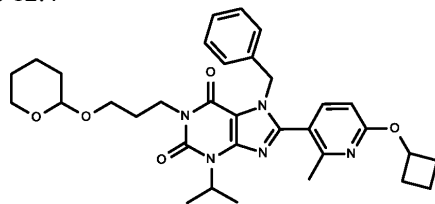
Реакцию проводили в атмосфере аргона.

К смеси промежуточного соединения 6.5 (310 мг, 0.752 ммоль) и промежуточного соединения 9.4 (190 мг, 0.627 ммоль) в безводном ТГФ (2 мл, 25 ммоль) и безводном ДМФА (2 мл, 25 ммоль) добавляли K₂CO₃ (173 мг, 1.254 ммоль), трициклогексилфосфан (70 мг, 0.251 ммоль), Pd(OAc)₂ (28 мг, 0.125 ммоль) и CuI (358 мг, 1.88 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при 125°C. Смесь охлаждали и очищали на колонке с силикагелем и дополнительно очищали с помощью хроматографии с получением 57.0 мг продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 588.

ВЭЖХ: RT=0.92 мин, Метод D.

Промежуточное соединение 12.4



12.4

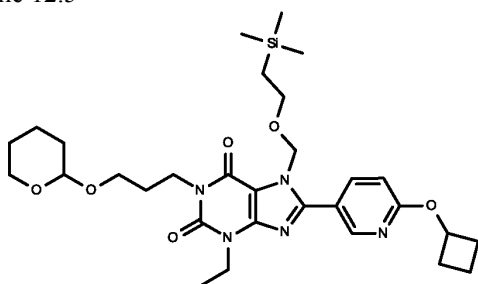
Реакцию проводили в атмосфере аргона.

К смеси промежуточного соединения 6.15 (220 мг, 0.52 ммоль) и промежуточного соединения 11.4 (125 мг, 0.52 ммоль) в безводном ТГФ (400 мкл, 5 ммоль) и безводном ДМФА (800 мкл, 9.8 ммоль) добавляли K_2CO_3 (143 мг, 1.03 ммоль), трициклогексилфосфан (58 мг, 0.206 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (23 мг, 0.103 ммоль) и CuI (295 мг, 1.55 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при 130°C. Добавляли H_2O , смесь подщелачивали с помощью NH_3 и экстрагировали с помощью $EtOAc$. Объединенные органические слои сушили и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии с получением 121 мг продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 589/590.

ВЭЖХ: RT=0.8 мин, Метод F.

Промежуточное соединение 12.5



12.5

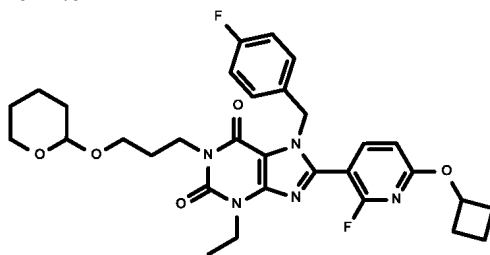
Реакцию проводили в атмосфере аргона.

К смеси промежуточного соединения 6.18 (700 мг, 1.55 ммоль) и промежуточного соединения 9.6 (850 мг, 3.09 ммоль) в безводном ТГФ (9.92 мл, 124 ммоль) и безводном ДМФА (5 мл, 62 ммоль) добавляли K_2CO_3 (428 мг, 3.09 ммоль), трициклогексилфосфан (162 мг, 0.62 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (69 мг, 0.309 ммоль) и CuI (884 мг, 4.64 ммоль), и смесь перемешивали в течение 4 ч при 180°C. Добавляли H_2O и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические слои сушили и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии с получением 221 мг продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 600.

ВЭЖХ: RT=0.99 мин, Метод D.

Промежуточное соединение 12.6



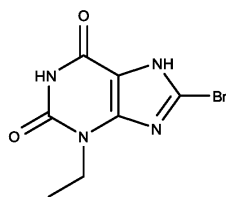
12.6

Реакцию проводили в атмосфере аргона.

К смеси промежуточного соединения 6.26 (80 мг, 0.19 ммоль) и промежуточного соединения 11.6 (50.3 мг, 0.20 ммоль) в безводном ТГФ (164 мкл, 2.04 ммоль) и безводном ДМФА (348 мкл, 4.27 ммоль) добавляли K_2CO_3 (51.4 мг, 0.372 ммоль), трициклогексилфосфан (20.9 мг, 0.074 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (8.3 мг, 0.037 ммоль) и CuI (106 мг, 0.558 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при 130°C. Смесь фильтровали, промывали с помощью ACN и ДМФА, и очищали с помощью хроматографии с получением 42.3 мг продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 596.

Промежуточное соединение 13.1



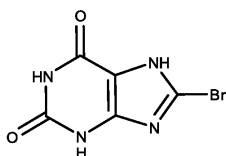
13.1

К смеси промежуточного соединения 4.3 (230 мг, 1.277 ммоль) в НОАс (5 мл) добавляли ацетат натрия (209.5 мг, 2.553 ммоль), и смесь нагревали до 50°C. К этой смеси добавляли раствор диброма (131 мкл, 2.553 ммоль) в НОАс (5 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 50°C. Добавляли воду, полученный осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили с получением 90.0 мг продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 261/262.

ВЭЖХ: RT=0.37 мин, Метод F.

Промежуточное соединение 13.2



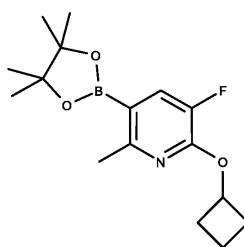
13.2

К смеси промежуточного соединения 4.8 (7.42 г, 35.74 ммоль) в Н₂O (35.4 мл, 1.97 моль) добавляли дибром (2.75 мл, 53.62 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при 100°C в закрытом сосуде. Смесь охлаждали, добавляли Н₂O (200 мл), и полученный осадок отфильтровывали, промывали с помощью Н₂O и трет-бутилметилового эфира и сушили с получением 3.05 г продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 232.

ВЭЖХ: RT=0.24 мин, Метод F.

Промежуточное соединение 14.1



14.1

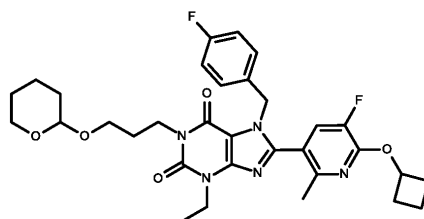
Реакцию проводили в атмосфере аргона.

Смесь промежуточного соединения 11.2 (76 мг, 0.292 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (80.2 мг), ацетата калия (86.1 мг, 0.877 ммоль) и комплекса дихлорид 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) - дихлорметан (7.2 мг, 0.009 ммоль) в диоксане (1 мл) перемешивали в течение ночи при 50°C. Смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Добавляли Н₂O и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические слои фильтровали через колонку с силикагелем, сушили и концентрировали в вакууме с получением 85.0 мг продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 308/309.

ВЭЖХ: RT=0.94 мин, Метод G.

Промежуточное соединение 15.1



15.1

Реакцию проводили в атмосфере аргона.

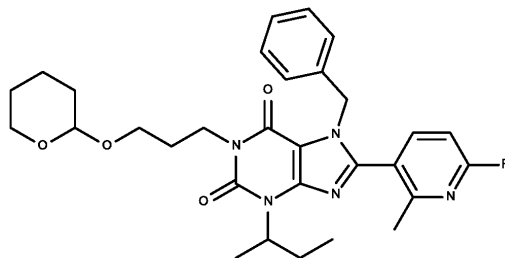
К смеси промежуточного соединения 6.9 (112 мг, 0.22 ммоль) и промежуточного соединения 14.1

(104 мг, 0.22 ммоль) в ТГФ (2 мл, 25 ммоль) добавляли K_3PO_4 (1 моль/л, 0.44 мл, 0.44 ммоль) и по истечении 5 мин добавляли дициклогексил[2',4',6'-трис(пропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-ил]фосфан {2'-амино-[1,1'-бифенил]-2-ил}палладий-илий метансульфонат (18.6 мг, 0.022 ммоль), и реакцию перемешивали в течение 5 ч при 100°C. Смесь фильтровали, промывали с помощью MeOH и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии с получением 35 мг продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 610/611.

ВЭЖХ: RT=1.26 мин, Метод F.

Промежуточное соединение 15.2



15.2

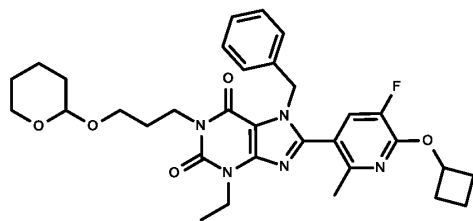
Реакцию проводили в атмосфере аргона.

К смеси промежуточного соединения 6.14 (810 мг, 1.56 ммоль) в диоксане (34.4 мл, 390 ммоль) добавляли комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1, 255 мг, 0.31 ммоль) и по истечении 5 мин добавляли (6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)бороновую кислоту (314 мг, 2.03 ммоль) и CS_2CO_3 (2 моль/л, 1.56 мл, 3.12 ммоль), и смесь перемешивали в течение 3 ч при 100°C. Смесь охлаждали, фильтровали и промывали смесью MeOH/ACN (1/1). Добавляли тиоловый полимер (1 г), смесь снова фильтровали и промывали смесью MeOH/ACN (1/1). Сырой продукт очищали с помощью хроматографии с получением 700 мг продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 550.

ВЭЖХ: RT=0.83 мин, Метод G.

Промежуточное соединение 15.3



15.3

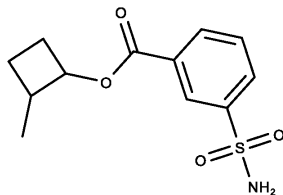
Реакцию проводили в атмосфере аргона.

К смеси промежуточного соединения 6.19 (100 мг, 0.22 ммоль) и промежуточного соединения 14.1 (82 мг, 0.17 ммоль) в ТГФ (2 мл, 25 ммоль) добавляли K_3PO_4 (0.5 моль/л, 0.9 мл, 0.45 ммоль) и по истечении 5 мин добавляли метансульфонат (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триспропил)-1,1'-бифенил[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (18.9 мг, 0.022 ммоль), и реакцию перемешивали в течение 5 ч при 100°C. Смесь фильтровали, промывали с помощью MeOH и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии с получением 58.0 мг продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 592/593.

ВЭЖХ: RT=0.9 мин, Метод G.

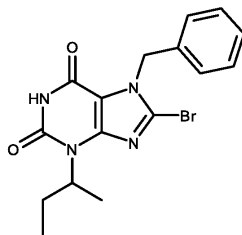
Промежуточное соединение 16.1



16.1

К смеси 3-сульфамойлбензойной кислоты (70.1 мг, 0.348 ммоль) и DMAP (4.4 мг, 0.036 ммоль) в ДМФА (0.5 мл) добавляли 2-метилциклобутан-1-ол (30 мг, 0.348 ммоль) и DCC (86.5 мг, 0.415 ммоль), и смесь перемешивали в течение 1 ч. Добавляли H_2O , и смесь экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические слои сушили, концентрировали в вакууме и очищали с помощью хроматографии с получением 21.0 мг продукта в виде смеси диастереомеров.

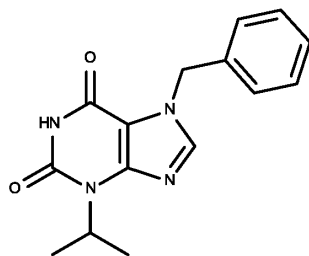
МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 268/269.
 ВЭЖХ: RT=0.53/0.54 мин, Метод D.
 Промежуточное соединение 19.1



19.1

Смесь промежуточного соединения 5.14 (1.7 г, 5.29 ммоль) в ДМФА (22 мл, 270 ммоль) нагревали до 50°C. Затем добавляли гидрид натрия (60%, 211.8 мг, 5.29 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин при 50°C. Добавляли дополнительное количество ДМФА (7.3 мл, 90 ммоль) и 2-йодбутан (3.05 мл, 26.5 ммоль), и смесь перемешивали в течение 3 ч при 80°C. Смесь охлаждали и очищали с помощью хроматографии с получением 700.0 мг продукта.

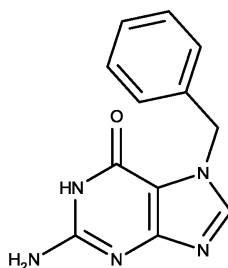
МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 379.
 ВЭЖХ: RT=0.63 мин, Метод G.
 Промежуточное соединение 19.2



19.2

Смесь промежуточного соединения 21.1 (2 г, 8.26 ммоль) в ДМФА (45 мл, 553 ммоль) нагревали до 50°C. Затем добавляли гидрид натрия (55%, 360.3 мг, 8.23 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч при 50°C. Добавляли 2-йодпропан (4.13 мл, 41.28 ммоль), и смесь перемешивали в течение 1 ч при 80°C. Смесь охлаждали, очищали с помощью хроматографии и лиофилизировали с получением 661 мг продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 285/286.
 ВЭЖХ: RT=0.65 мин, Метод F.
 Промежуточное соединение 20.1

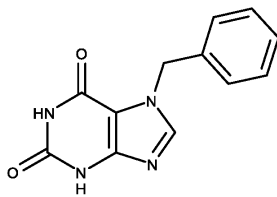


20.1

К смеси 2-амино-9-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиетил)оксолан-2-ил]-6,9-дигидро-1H-пурин-6-она (60 г, 211.8 ммоль) в ДМСО (160 мл, 2.25 моль) по каплям добавляли (бромметил)бензол (30.2 мл, 254.2 ммоль), и смесь перемешивали в течение 4 ч при 50°C. Смесь охлаждали и по каплям добавляли HCl (4 моль/л, 122 мл, 487.2 ммоль), и смесь перемешивали в течение 2 ч при 70°C. Смесь охлаждали, фильтровали, промывали с помощью MeOH и сушили с получением 41.8 г продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 242.
 ВЭЖХ: RT=0.28 мин, Метод D.

Промежуточное соединение 21.1



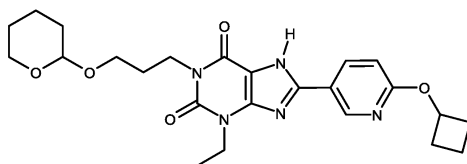
21.1

К смеси промежуточного соединения 20.1 (1.41 г, 5.86 ммоль) в AcOH (40 мл) по каплям добавляли NaNO_2 (404 мг, 5.86 ммоль) в H_2O (5 мл) при 50°C , и смесь перемешивали в течение 3 ч при 50°C . Добавляли дополнительное количество NaNO_2 (404 мг, 5.86 ммоль) в H_2O (5 мл), и смесь перемешивали в течение ночи при 70°C . Смесь охлаждали, подщелачивали раствором NaHCO_3 и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические слои сушили и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии и лиофилизировали с получением 1.13 г продукта.

МС (ESI^+): $(\text{M}+\text{H})^+$ 242.

ВЭЖХ: $\text{RT}=0.32$ мин, Метод А.

Промежуточное соединение 22.1



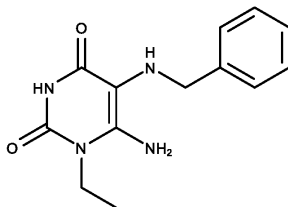
22.1

К смеси промежуточного соединения 12.5 (220 мг, 0.367 ммоль) в ТГФ (3.03 мл, 37.8 ммоль) добавляли фторид тетрабутиламмония (1 моль/л, 651 мг, 0.734 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при 80°C . Смесь охлаждали и использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI^+): $(\text{M}+\text{H})^+$ 386.

ВЭЖХ: $\text{RT}=0.62$ мин, Метод D.

Промежуточное соединение 23.1



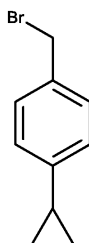
23.1

Смесь промежуточного соединения 4.10 (0.89 г, 1.72 ммоль), никеля Ренея (60 мг) и NaOH (1 н., 60 мл, 1.5 моль) гидрировали при к.т. и давлении H_2 50 фунтов на кв. дюйм в течение 2 д. Смесь фильтровали и подкисляли с помощью HCl . Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили с получением 62.0 мг продукта.

МС (ESI^+): $(\text{M}+\text{H})^+$ 261/262.

ВЭЖХ: $\text{RT}=0.34$ мин, Метод D.

Промежуточное соединение 24.1

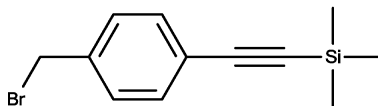


24.1

К смеси (4-циклопропилфенил)метанола (646 мг, 4.36 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли трибромфосфан (286.8 мкл, 3.05 ммоль) и ТГФ (1 мл), и смесь перемешивали в течение 30 мин при к.т. Добавляли дополнительное количество трибромфосфана, и смесь подщелачивали насыщенным раствором NaHCO_3 при охлаждении льдом и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические слои сушили и концентрировали в вакууме с получением 744 мг продукта.

ВЭЖХ: $\text{RT}=0.69$ мин, Метод F.

Промежуточное соединение 24.2

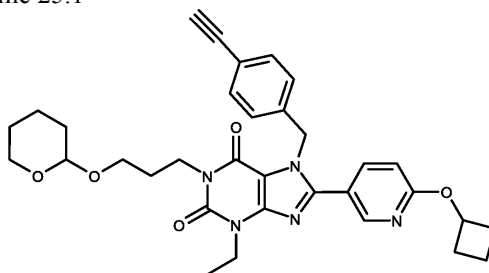


24.2

К смеси {4-[2-(триметилсилил)этинил]фенил}метанола (772.4 мг, 3.78 ммоль) в хлороформе (3 мл) при охлаждении льдом добавляли трибромфосфан (355.3 мкл, 2.88 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при к.т. Добавляли H₂O и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические слои сушили и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии с получением 150.0 мг продукта.

ВЭЖХ: RT=1.20 мин, Метод F.

Промежуточное соединение 25.1



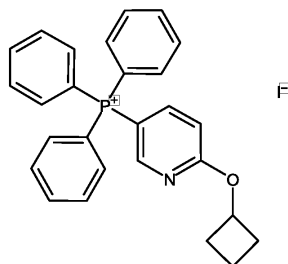
25.1

К смеси промежуточного соединения 5.29 (13 мг, 0.02 ммоль) в MeOH (1 мл) и ТГФ (1 мл) добавляли K₂CO₃ (5.5 мг), и смесь перемешивали в течение 2 ч при к.т. и использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 584.

ВЭЖХ: RT=0.81 мин, Метод А.

Промежуточное соединение 26.1



26.1

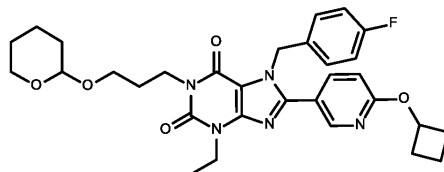
Реакцию проводили в атмосфере аргона.

Смесь промежуточного соединения 9.6 (1.375 г, 5.00 ммоль), трис(дибензилиден)ацетон-дипалладия(0) (45.8 мг, 0.05 ммоль) и трифенилфосфана (1.31 г, 5.00 ммоль) в ксилоле (3.37 мл, 28.5 ммоль) перемешивали в течение 4.5 ч при нагревании с обратным холодильником. Смесь охлаждали, добавляли EtOAc (100 мл) и нагревали с обратным холодильником. Смесь охлаждали снова и полученный осадок отфильтровывали, промывали с помощью EtOAc и сушили с получением 2.20 г продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 410.

ВЭЖХ: RT=0.58 мин, Метод А.

Промежуточное соединение 27.1



27.1

Реакцию проводили в атмосфере аргона.

К смеси промежуточного соединения 26.1 (633 мг, 0.88 ммоль) и Pd(OAc)₂ (40 мг, 0.18 ммоль) в ДМФА (2.5 мл) добавляли раствор промежуточного соединения 6.9 (450 мг, 0.88 ммоль) и K₂CO₃ (366 мг, 2.65 ммоль) в ДМФА (3 мл), и смесь перемешивали в течение 3 д при 120°C. Смесь охлаждали, фильтро-

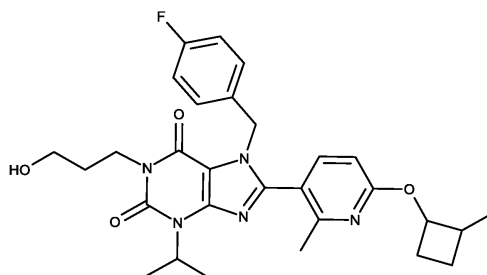
вали через набивку целита, промывали смесью ДХМ/МеОН (95/5), концентрировали в вакууме и очищали с помощью хроматографии с получением 27.0 мг продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 578.

ВЭЖХ: RT=0.87 мин, Метод D.

Примеры

Пример 1



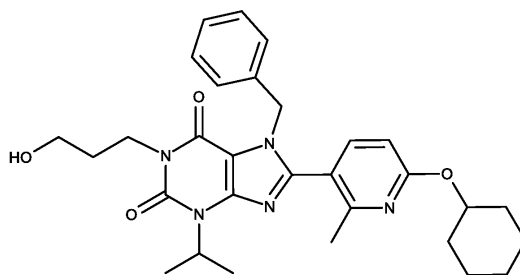
1

К смеси промежуточного соединения 7.1 (54.0 мг, 0.09 ммоль) в МеОН (1.0 мл) и ТГФ (1.0 мл) добавляли гидрат толуол-4-сульфоновой кислоты (20.7 мг, 0.11 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч при к.т. Смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью хроматографии с получением 29.5 мг продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 536.

ВЭЖХ: RT=0.84 мин, Метод F.

Пример 2



2

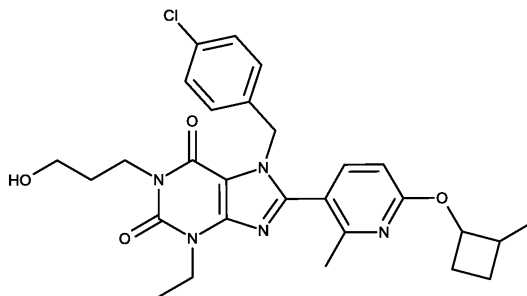
К смеси промежуточного соединения 7.2 (39.0 мг, 0.06 ммоль) в МеОН (2.0 мл) добавляли гидрат толуол-4-сульфоновой кислоты (0.06 г, 0.32 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч при к.т. Смесь очищали с помощью хроматографии с получением 23.0 мг продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 533.

ВЭЖХ: RT=0.88 мин, Метод G.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 7.64 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.22-7.24 (m, 3H), 6.87-6.90 (m, 2H), 6.68 (d, J=8.4 Гц, 1H), 5.41 (s, 2H), 5.01-5.15 (m, 2H), 4.42 (t, J=5.3 Гц, 1H), 3.94-3.97 (m, 2H), 3.43-3.48 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.91-1.99 (m, 2H), 1.69-1.75 (m, 4H), 1.24-1.56 (m, 12H).

Пример 3



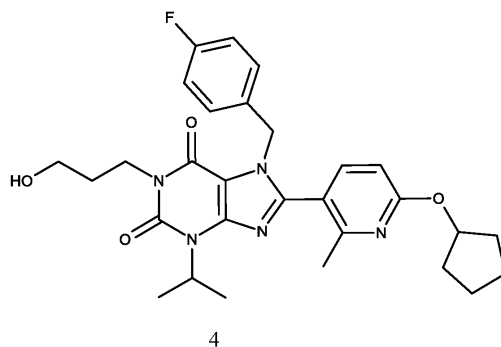
3

Пример 3 получали по аналогии с получением примера 1, используя промежуточное соединение 7.3.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 539/541 (Cl-изотопная картина).

RT=1.44 мин, Метод C.

Пример 4



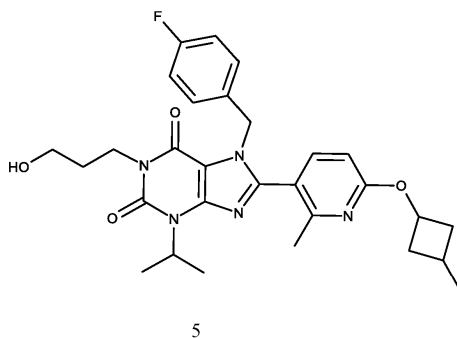
Пример 4 получали по аналогии с получением примера 1, используя промежуточное соединение 7.4.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 536.

RT=0.83 мин, Метод F.

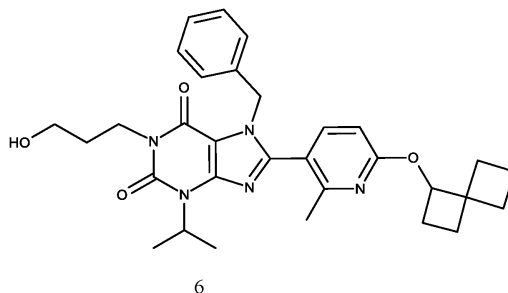
¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 7.63 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.04-7.09 (m, 2H), 6.93-6.95 (m, 2H), 6.69 (d, J=8.5 Гц, 1H), 5.38-5.41 (m, 3H), 5.06-5.15 (m, 1H), 4.42 (t, J=5.3 Гц, 1H), 3.94-3.97 (m, 2H), 3.42-3.48 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.91-2.00 (m, 2H), 1.57-1.76 (m, 8H), 1.51 (d, J=6.8 Гц, 6H).

Пример 5



Пример 5 получали по аналогии с получением примера 1, используя промежуточное соединение 7.5. МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 536 RT=0.83 мин, Метод F.

Пример 6

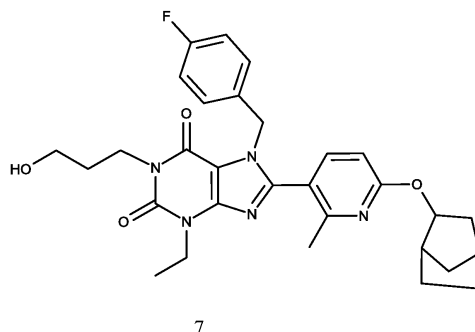


Пример 6 получали по аналогии с получением примера 1, используя промежуточное соединение 7.6.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 545.

RT=0.59 мин, Метод E.

Пример 7



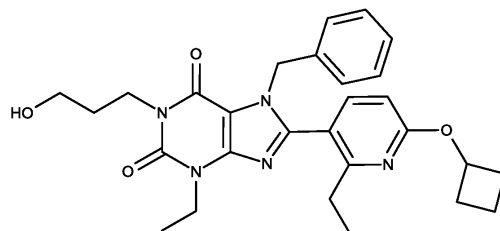
Пример 7 получали по аналогии с получением примера 1, используя промежуточное соединение

7.7.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 548.

RT=0.84 мин, Метод G.

Пример 8



8

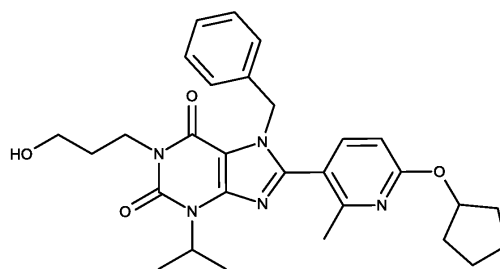
Пример 8 получали по аналогии с получением примера 2, используя промежуточное соединение

12.1.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 505.

RT=0.8 мин, Метод G.

Пример 9



9

Пример 9 получали по аналогии с получением примера 1, используя промежуточное соединение

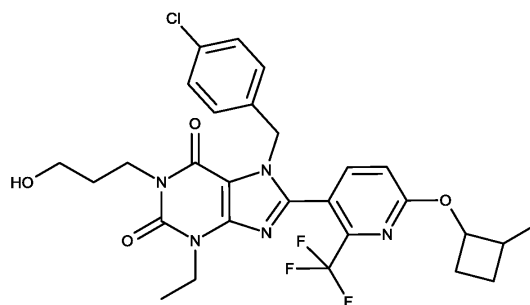
7.8.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 518.

RT=0.85 мин, Метод D.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 7.64 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.22-7.24 (m, 3H), 6.86-6.89 (m, 2H), 6.68 (d, J=8.5 Гц, 1H), 5.38-5.41 (m, 3H), 5.06-5.15 (m, 1H), 4.42 (t, J=5.3 Гц, 1H), 3.94-3.97 (m, 2H), 3.42-3.48 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.91-2.00 (m, 2H), 1.57-1.76 (m, 8H), 1.51 (d, J=7.0 Гц, 6H).

Пример 10



10

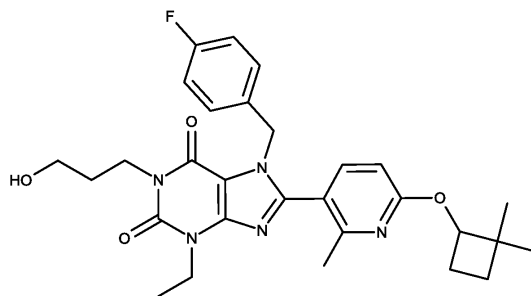
Пример 10 получали по аналогии с получением примера 1, используя промежуточное соединение

7.9.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 593/595 (Cl-изотопная картина).

RT=1.47 мин, Метод С.

Пример 11



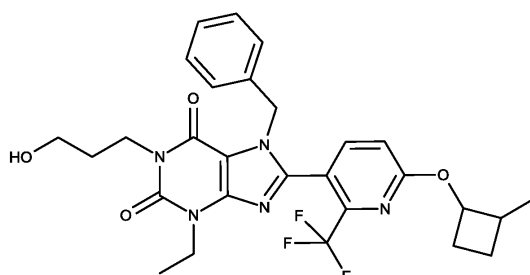
11

Пример 11 получали по аналогии с получением примера 2, используя промежуточное соединение 7.11.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 537.

RT=0.84 мин, Метод D.

Пример 12



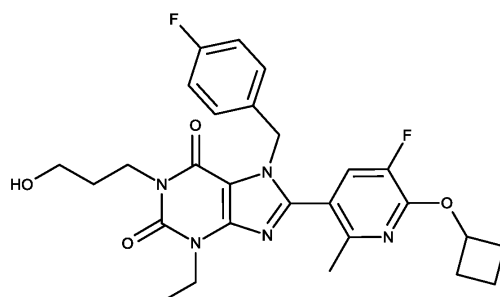
12

Пример 12 получали по аналогии с получением примера 1, используя промежуточное соединение 7.12.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 559.

RT=1.41 мин, Метод С.

Пример 13



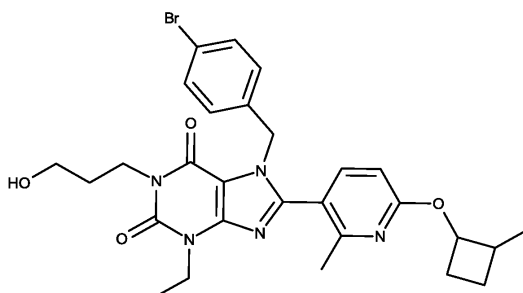
13

К смеси промежуточного соединения 15.1 (35.0 мг, 0.06 ммоль) в MeOH (2.0 мл) добавляли гидрат толуол-4-сульфоновой кислоты (0.055 г, 0.29 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч при к.т. Смесь очищали с помощью хроматографии с получением 27.0 мг продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 527.

ВЭЖХ: RT=0.78 мин, Метод G.

Пример 14



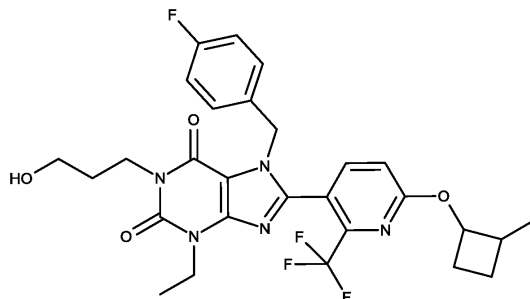
14

К смеси промежуточного соединения 7.14 (97 мг, 0.146 ммоль) в MeOH (1.0 мл) и ТГФ (1.0 мл) добавляли гидрат толуол-4-сульфоновой кислоты (35 мг, 0.182 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1.5 ч при к.т. Смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью хроматографии с получением 42.2 мг продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 583/585 (Br изотопная картина).

ВЭЖХ: RT=0.86 мин, Метод D.

Пример 15



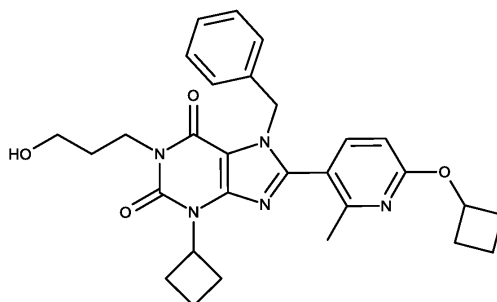
15

К смеси промежуточного соединения 7.15 (70 мг, 0.11 ммоль) в MeOH (1.0 мл) и ТГФ (1.0 мл) добавляли гидрат толуол-4-сульфоновой кислоты (25 мг, 0.13 ммоль). Смесь перемешивали в течение 4 ч при к.т. Смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью хроматографии с получением 45.4 мг продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 577.

ВЭЖХ: RT=1.42 мин, Метод С.

Пример 16



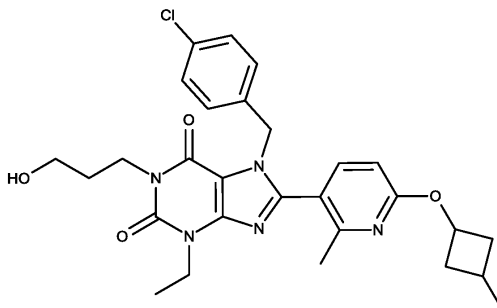
16

К смеси промежуточного соединения 7.17 (170 мг, 0.28 ммоль) в MeOH (2.0 мл) добавляли гидрат толуол-4-сульфоновой кислоты (0.27 г, 1.42 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч при к.т. Смесь очищали с помощью хроматографии и лиофилизировали с получением 123 мг продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 517.

RT=0.85 мин, Метод G.

Пример 17



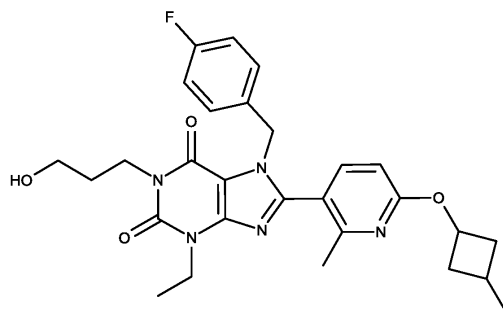
17

Пример 17 получали по аналогии с получением примером 15, используя промежуточное соединение 7.18.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 539/541 (Cl-изотопная картина).

RT=0.84 мин, Метод С.

Пример 18



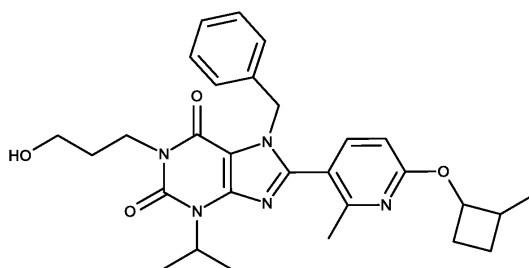
18

Пример 18 получали по аналогии с получением примером 16, используя промежуточное соединение 7.20.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 523.

RT=0.8 мин, Метод D.

Пример 19



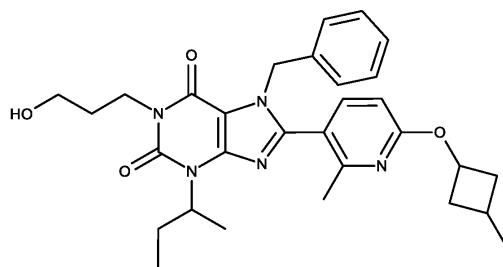
19

К смеси промежуточного соединения 7.21 (98 мг, 0.16 ммоль) в ТГФ (1.0 мл) добавляли гидрат толуол-4-сульфоновой кислоты (0.155 г, 0.81 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч при к.т. Смесь очищали с помощью хроматографии и лиофилизировали с получением 55.0 мг продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 519.

ВЭЖХ: RT=1.48 мин, Метод С.

Пример 20



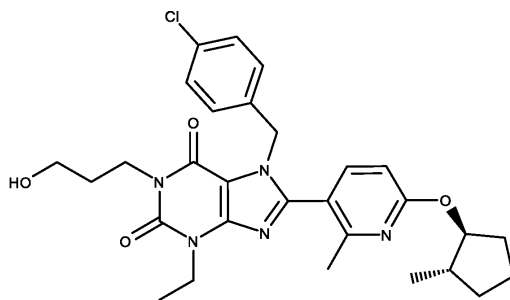
20

К смеси промежуточного соединения 7.22 (сырое, 259 мг, 0.42 ммоль) в АСН (1 мл) добавляли гидрат толуол-4-сульфоновой кислоты (240 мг, 1.26 ммоль) и MeOH (5 мл, 0.125 моль), и смесь перемешивали в течение 30 мин при к.т. Смесь очищали с помощью хроматографии с получением 170 мг продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 533.

RT=0.88 мин, Метод G.

Пример 21



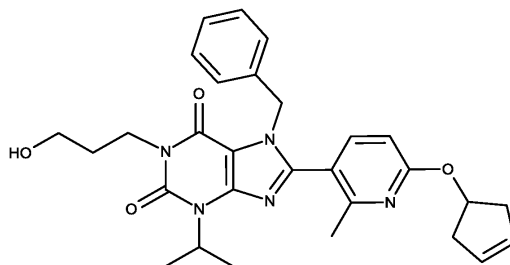
21

К смеси промежуточного соединения 7.23 (13 мг, 0.02 ммоль) в MeOH (0.5 мл) и ТГФ (0.5 мл) добавляли гидрат толуол-4-сульфоновой кислоты (5 мг, 0.03 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1.5 ч при к.т. Смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью хроматографии с получением 9.4 мг продукта в виде рацемической смеси.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 553/555 (Cl-изотопная картина).

RT=0.88 мин, Метод D.

Пример 22



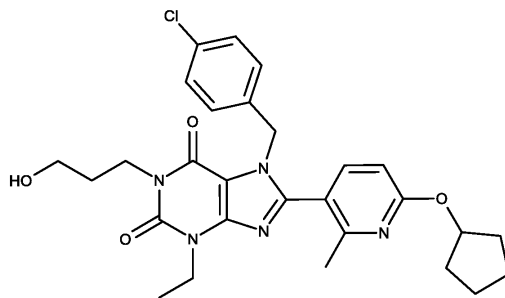
22

Пример 22 получали по аналогии с получением примером 16, используя промежуточное соединение 7.24.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 517.

RT=0.41 мин, Метод E.

Пример 23



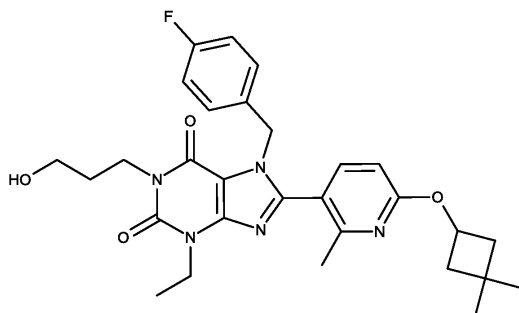
23

К смеси промежуточного соединения 7.25 (26 мг, 0.04 ммоль) в MeOH (1 мл) и ТГФ (1 мл) добавляли гидрат толуол-4-сульфоновой кислоты (10 мг, 0.05 ммоль). Смесь перемешивали в течение 0.5 ч при к.т. Смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью хроматографии с получением 14.5 мг продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 539/541 (Cl-изотопная картина).

RT= 1.42 мин, Метод С.

Пример 24



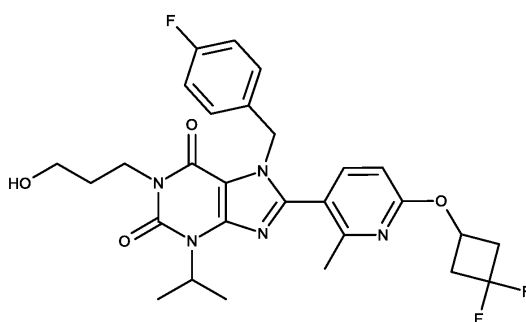
24

Пример 24 получали по аналогии с получением примера 16, используя промежуточное соединение 7.26.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 537.

RT=0.82 мин, Метод D.

Пример 25



25

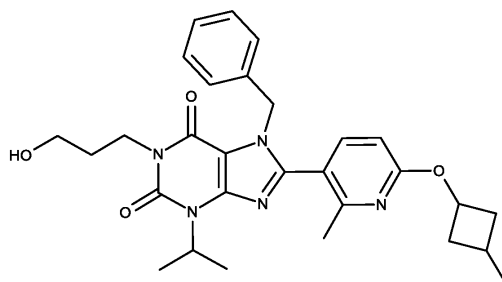
Пример 25 получали по аналогии с получением примера 16, используя промежуточное соединение 7.27.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 559.

RT=1.08 мин, Метод F.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 7.72 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.05-7.09 (m, 2H), 6.92-6.96 (m, 2H), 6.81 (d, J=8.5 Гц, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.05-5.20 (m, 2H), 4.42 (t, J=5.3 Гц, 1H), 3.94-3.98 (m, 2H), 3.43-3.48 (m, 2H), 3.11-3.21 (m, 2H), 2.66-2.80 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.69-1.76 (m, 2H), 1.51 (d, J=6.9 Гц, 6H).

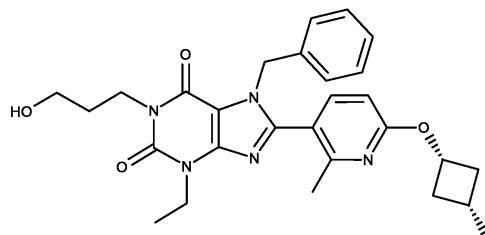
Пример 26



26

Пример 26 получали по аналогии с получением примера 16, используя промежуточное соединение 12.2. МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 519 RT =1.13 мин, Метод F

Пример 27



27

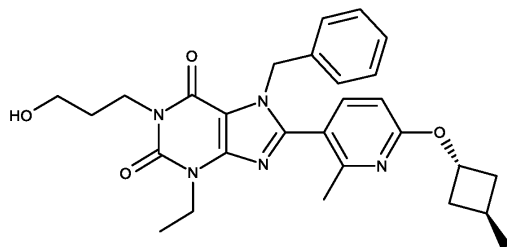
К смеси промежуточного соединения 12.3 (155 мг, 0.26 ммоль) в MeOH (1.5 мл) добавляли гидрат толуол-4-сульфоновой кислоты (100 мг, 0.53 ммоль).

Смесь перемешивали в течение 3 ч при к.т. Смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью хроматографии. Цис/транс-изомеры разделяли с помощью СКФХ (см. пример 28 для другого изомера).

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 505.

RT=4.428 мин, Метод J

Пример 28



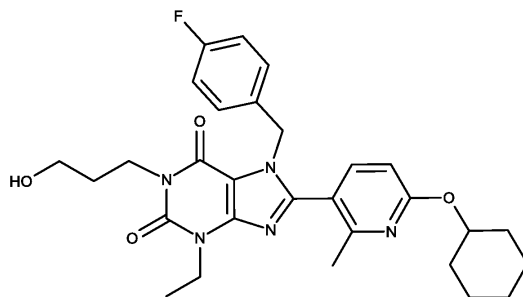
30

К смеси промежуточного соединения 12.3 (155 мг, 0.26 ммоль) в MeOH (1.5 мл) добавляли гидрат толуол-4-сульфоновой кислоты (100 мг, 0.53 ммоль). Смесь перемешивали в течение 3 ч при к.т. Смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью хроматографии. Цис/транс-изомеры разделяли с помощью СКФХ (см. пример 27 для другого изомера).

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 505.

RT=5.005 мин, Метод J.

Пример 29



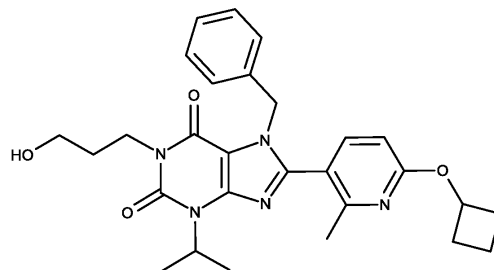
29

К смеси промежуточного соединения 7.28 (55 мг, 0.09 ммоль) в MeOH (1.0 мл) и ТГФ (1.0 мл) добавляли гидрат толуол-4-сульфоновой кислоты (21 мг, 0.11 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч при к.т. Смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью хроматографии с получением 34.3 мг продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 537.

ВЭЖХ: RT=0.82 мин, Метод D.

Пример 30



30

К смеси промежуточного соединения 12.4 (121 мг, 0.19 ммоль) в MeOH (3.0 мл) добавляли гидрат толуол-4-сульфоновой кислоты (182 мг, 0.96 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч при к.т. Смесь концентрировали в вакууме, очищали с помощью хроматографии и лиофилизировали с получением 95.0 мг продукта.

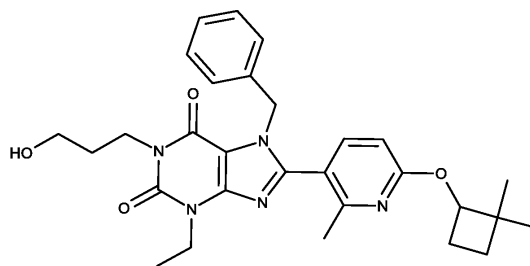
МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 505.

ВЭЖХ: RT=1.08 мин, Метод F.

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 7.66 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.21-7.25 (m, 3H), 6.86-6.89 (m, 2H), 6.70 (d, J=8.5 Гц, 1H), 5.41 (s, 2H), 5.05-5.19 (m, 2H), 4.42 (t, J=5.3 Гц, 1H), 3.94-3.97 (m, 2H), 3.42-3.48 (m, 2H), 2.36-2.45 (m,

2H), 2.01-2.12 (m, 5H), 1.61-1.83 (m, 4H), 1.51 (d, J=7.0 Гц, 6H).

Пример 31



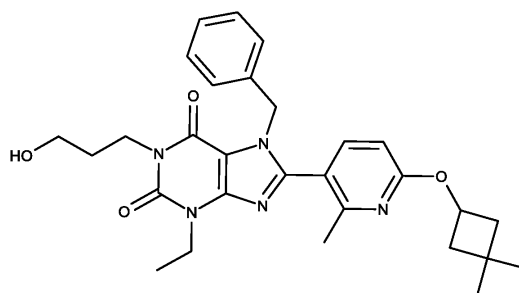
31

Пример 31 получали по аналогии с получением примера 30, используя промежуточное соединение 7.29.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 519.

RT=0.85 мин, Метод D.

Пример 32



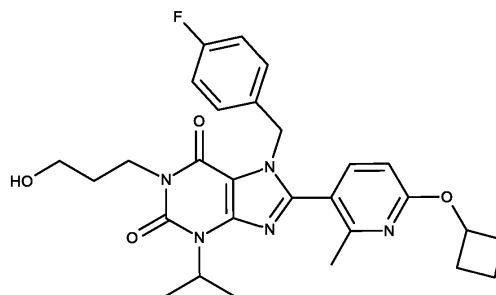
32

Пример 32 получали по аналогии с получением примера 30, используя промежуточное соединение 7.30.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 519.

RT=0.83 мин, Метод D.

Пример 33



33

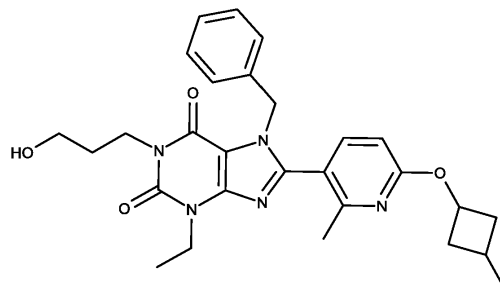
Пример 33 получали по аналогии с получением примера 29, используя промежуточное соединение 7.31.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 523.

RT=0.73 мин, Метод D.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 7.65 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.04-7.09 (m, 2H), 6.92-6.95 (m, 2H), 6.71 (d, J=8.4 Гц, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.05-5.19 (m, 2H), 4.41-4.43 (m, 1H), 3.94-3.97 (m, 2H), 3.42-3.48 (m, 2H), 2.36-2.45 (m, 2H), 2.01-2.12 (m, 5H), 1.61-1.83 (m, 4H), 1.51 (d, J=7.0 Гц, 6H).

Пример 34



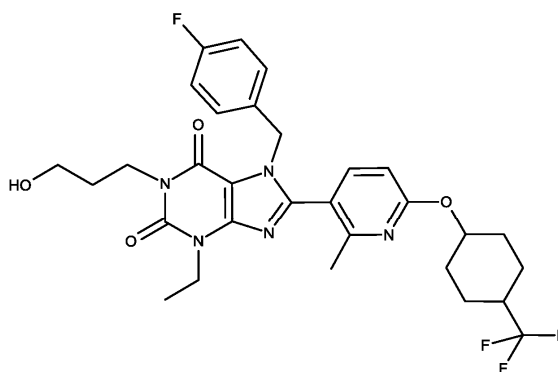
34

Пример 34 получали по аналогии с получением примера 29, используя промежуточное соединение 7.32.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 505.

RT=0.79 мин, Метод D.

Пример 35



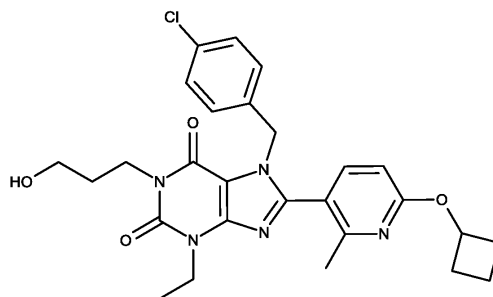
35

Пример 35 получали по аналогии с получением примера 30, используя промежуточное соединение 7.34.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 605.

RT=0.72 мин, Метод D.

Пример 36



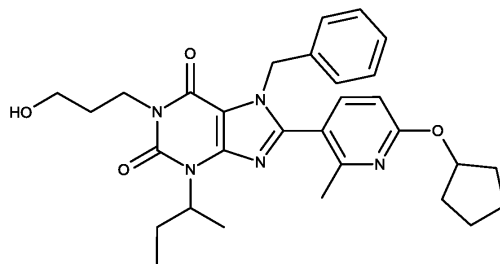
36

Пример 36 получали по аналогии с получением примера 29, используя промежуточное соединение 7.35.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 525/527 (Cl-изотопная картина).

RT= 1.35 мин, Метод С.

Пример 37



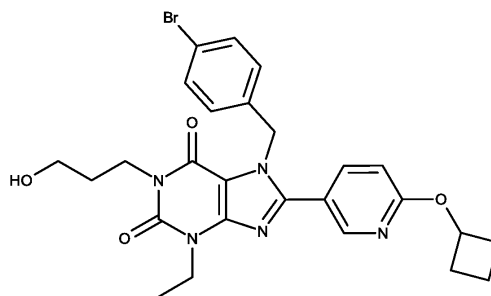
37

Пример 37 получали по аналогии с получением примера 30, используя промежуточное соединение 7.36.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 533.

RT=0.88 мин, Метод G

Пример 38



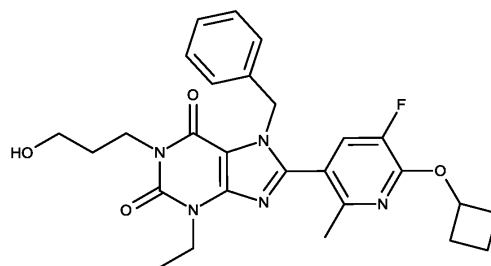
38

К смеси промежуточного соединения 22.1 (40 мг, 0.085 ммоль) в ТГФ (704 мкл) и ДМСО (697 мкл) добавляли DIPEA (16.1 мкл, 0.094 ммоль) и 1-бром-4-(бромметил)бензол (32 мг, 0.128 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1.5 ч при 50°C. Добавляли дополнительное количество DIPEA, и смесь перемешивали в течение 45 мин при 90°C. Затем добавляли дополнительное количество 1-бром-4-(бромметил)бензола, и смесь перемешивали в течение 1 ч при 90°C. Смесь охлаждали и очищали с помощью хроматографии с получением 8.0 мг продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 555/557 (Br изотопная картина).

ВЭЖХ: RT=0.78 мин, Метод D.

Пример 39



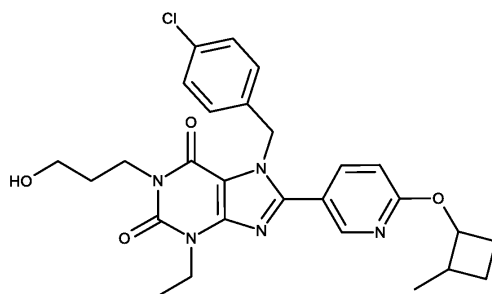
39

Пример 39 получали по аналогии с получением примера 30, используя промежуточное соединение 15.3.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 509.

RT=0.77 мин, Метод G.

Пример 40



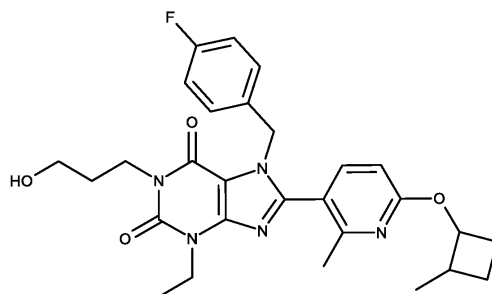
40

К смеси промежуточного соединения 7.37 (62 мг, 0.102 ммоль) в ТГФ (1.0 мл) добавляли гидрат толуол-4-сульфоновой кислоты (182 мг, 0.96 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч при к.т. Смесь концентрировали в вакууме, очищали с помощью хроматографии и лиофилизировали с получением 40.0 мг продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 526/528 (Cl-изотопная картина).

ВЭЖХ: RT=1.4 мин, Метод С.

Пример 41



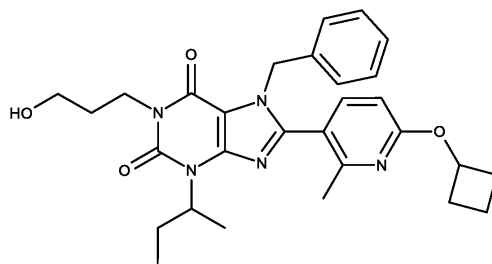
41

Пример 41 получали по аналогии с получением примера 40, используя промежуточное соединение 7.38.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 523.

RT=1.37 мин, Метод С.

Пример 42



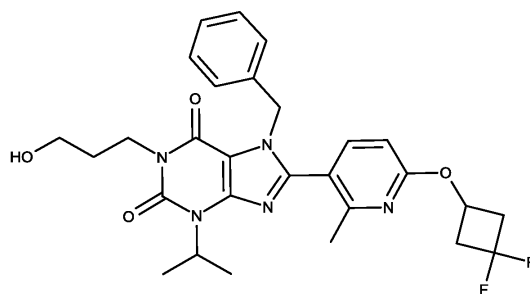
42

К смеси промежуточного соединения 7.39 (253 мг, 0.42 ммоль) в АСН (1 мл) добавляли MeOH (5 мл) и гидрат толуол-4-сульфоновой кислоты (240 мг, 1.26 ммоль), и смесь перемешивали в течение 30 мин при к.т. Смесь очищали с помощью хроматографии с получением 181 мг продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 519.

RT=0.84 мин, Метод G.

Пример 43



43

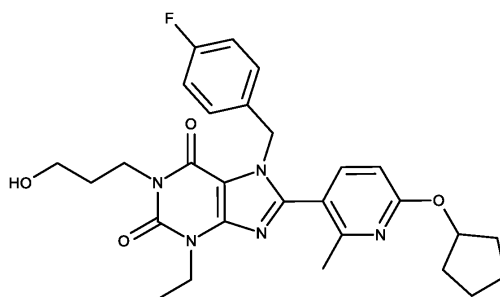
Пример 43 получали по аналогии с получением примера 30, используя промежуточное соединение 7.40.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 541.

RT=1.07 мин, Метод F.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 7.73 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.21-7.25 (m, 3H), 6.87-6.89 (m, 2H), 6.80 (d, J=8.2 Гц, 1H), 5.41 (s, 2H), 5.05-5.19 (m, 2H), 4.43 (t, J=5.0 Гц, 1H), 3.94-3.98 (m, 2H), 3.43-3.48 (m, 2H), 3.11-3.21 (m, 2H), 2.66-2.80 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.69-1.76 (m, 2H), 1.51 (d, J=6.9 Гц, 6H).

Пример 44



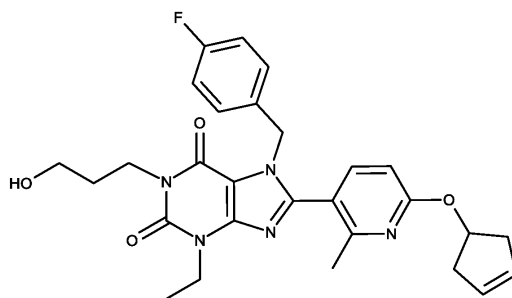
44

Пример 44 получали по аналогии с получением примера 30, используя промежуточное соединение 7.41.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 523.

RT=0.79 мин, Метод D.

Пример 45



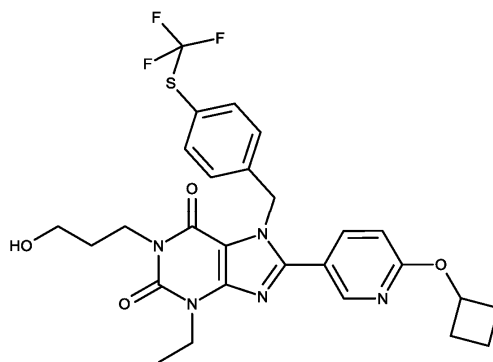
45

Пример 45 получали по аналогии с получением примера 29, используя промежуточное соединение 7.42.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 521.

RT=0.74 мин, Метод D.

Пример 46



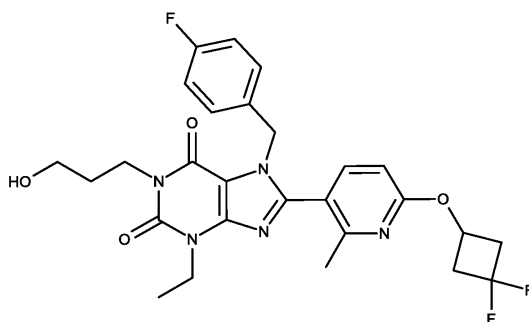
46

К смеси промежуточного соединения 22.1 (40 мг, 0.085 ммоль) в ТГФ (704 мкл) и ДМСО (697 мкл) добавляли DIPEA (16.1 мкл, 0.094 ммоль) и 4-(трифторметилтио)бензилхлорид (29 мг, 0.128 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1.5 ч при 50°C. Добавляли дополнительное количество DIPEA, и смесь перемешивали в течение 1.5 ч при 90°C. Затем добавляли дополнительное количество 4-(трифторметилтио)бензилхлорида, и смесь перемешивали в течение 1 ч при 90°C. Смесь охлаждали и очищали с помощью хроматографии с получением 7.0 мг продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 577.

ВЭЖХ: RT=0.83 мин, Метод D.

Пример 47



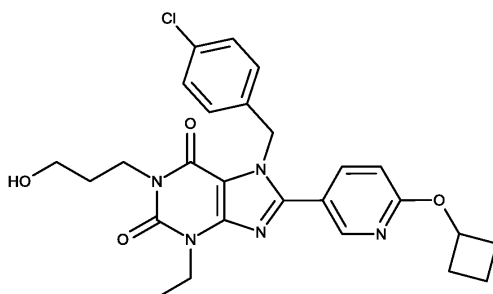
47

Пример 47 получали по аналогии с получением примера 30, используя промежуточное соединение 7.43.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 545.

RT=0.67 мин, Метод D.

Пример 48



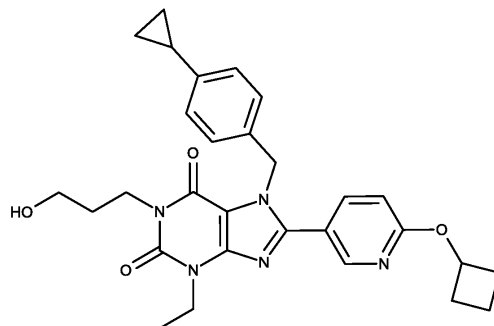
48

К сырой реакционной смеси промежуточного соединения 5.20 (29.7 мг, 0.05 ммоль) добавляли гидрат толуол-4-сульфоновой кислоты (28.5 мг, 0.15 ммоль) и MeOH (0.5 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при к.т. Смесь очищали с помощью хроматографии с получением 18.3 мг продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 511/513 (Cl-изотопная картина).

ВЭЖХ: RT=0.76 мин, Метод D.

Пример 49



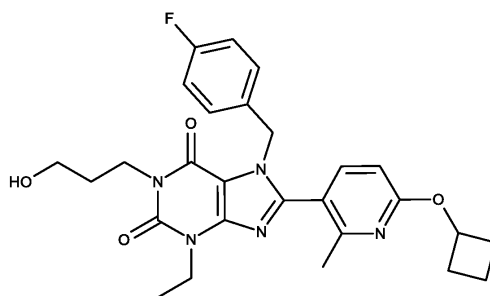
49

Пример 49 получали по аналогии с получением примера 29, используя промежуточное соединение 7.45.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 517.

RT=1.11 мин, Метод F.

Пример 50



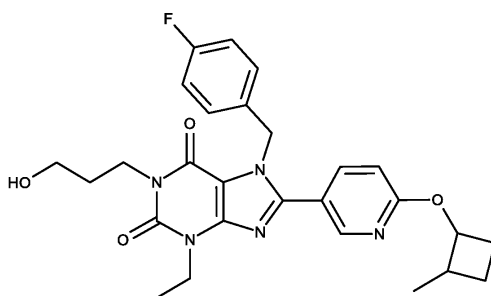
50

Пример 50 получали по аналогии с получением примера 30, используя промежуточное соединение 7.47.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 509.

RT=0.75 мин, Метод D.

Пример 51



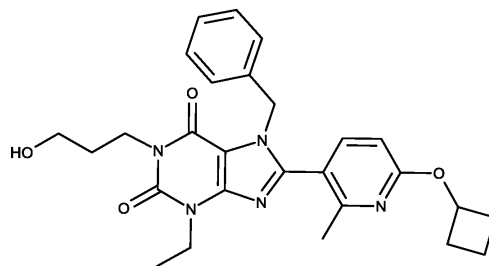
51

Пример 51 получали по аналогии с получением примера 40, используя промежуточное соединение 6.25.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 509.

RT=1.34 мин, Метод С.

Пример 52



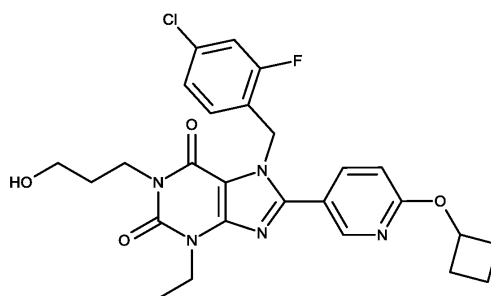
52

К смеси промежуточного соединения 7.49 (88 мг, 0.153 ммоль) в MeOH (1 мл) и ТГФ (1 мл) добавляли гидрат толуол-4-сульфоновой кислоты (36.5 мг, 0.192 ммоль), и смесь перемешивали в течение 1 ч при к.т. Смесь очищали с помощью хроматографии с получением 69.1 мг продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 491.

RT=0.74 мин, Метод D.

Пример 53



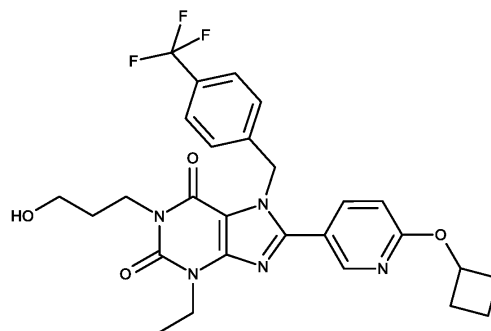
53

К реакционной смеси промежуточного соединения 5.25 добавляли гидрат толуол-4-сульфоновой кислоты (171.2 мг, 0.90 ммоль) и MeOH (2 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при к.т. Смесь очищали с помощью хроматографии с получением 41.0 мг продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 529/531 (Cl-изотопная картина).

ВЭЖХ: RT=0.78 мин, Метод D.

Пример 54



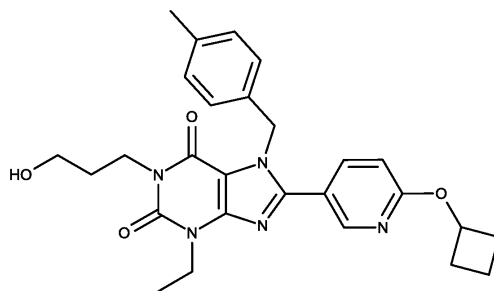
54

Пример 54 получали по аналогии с получением примера 53, используя промежуточное соединение 5.26.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 545.

RT=0.79 мин, Метод D.

Пример 55



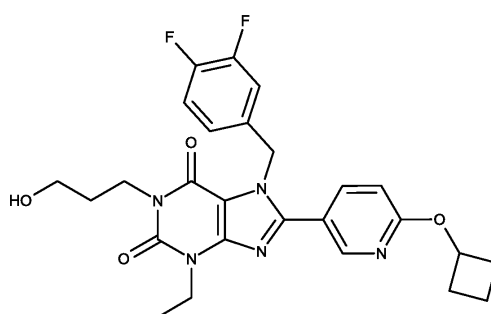
55

Пример 55 получали по аналогии с получением примера 53, используя промежуточное соединение 5.27.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 491.

RT=0.77 мин, Метод D.

Пример 56



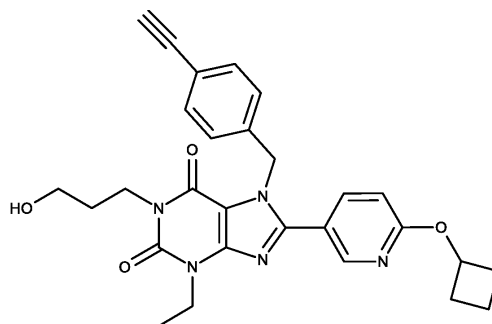
56

Пример 56 получали по аналогии с получением примера 53, используя промежуточное соединение 5.28.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 513.

RT=0.74 мин, Метод D.

Пример 57



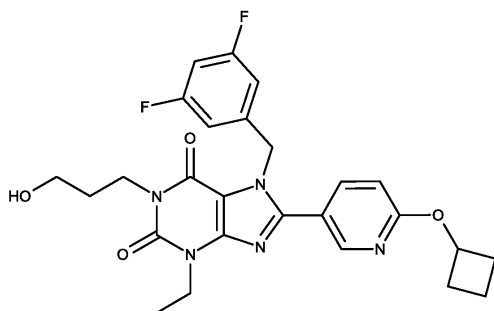
57

К сырой реакционной смеси промежуточного соединения 25.1 добавляли гидрат толуол-4-сульфоновой кислоты (11.3 мг, 0.06 ммоль) и MeOH (2 мл). Смесь перемешивали в течение 1 чг проду при к.т. Смесь очищали с помощью хроматографии с получением 5.8 мкта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 501.

ВЭЖХ: RT=0.70 мин, Метод А.

Пример 58



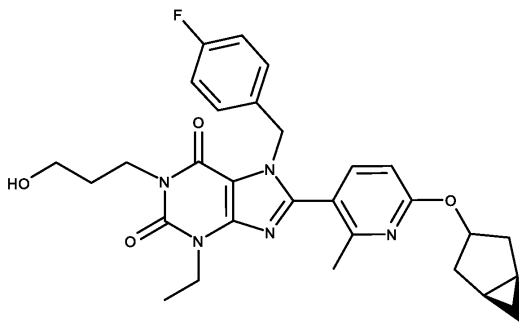
58

К смеси промежуточного соединения 22.1 (40 мг, 0.085 ммоль) в ТГФ (704 мкл) и ДМСО (697 мкл) добавляли DIPEA (16.1 мкл, 0.094 ммоль) и 1-(бромметил)-3,5-дифторбензол (26.5 мг, 0.128 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1.5 ч при 50°C. Добавляли дополнительное количество DIPEA, и смесь перемешивали в течение 2 ч при 90°C. Затем добавляли дополнительное количество 1-(бромметил)-3,5-дифторбензола, и смесь перемешивали в течение 1 ч при 90°C. Смесь охлаждали и очищали с помощью хроматографии с получением 15.0 мг продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 513.

ВЭЖХ: RT=0.74 мин, Метод D.

Пример 59



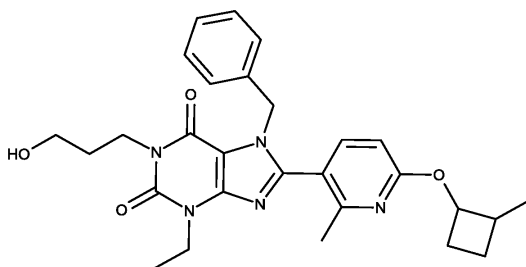
59

Пример 59 получали по аналогии с получением примера 53, используя промежуточное соединение 7.50.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 535.

RT=1.09 мин, Метод F.

Пример 60



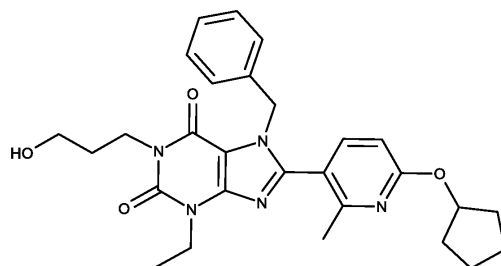
60

К смеси промежуточного соединения 7.51 (92 мг, 0.157 ммоль) в MeOH (1 мл) и ТГФ (1 мл) добавляли гидрат толуол-4-сульфоновой кислоты (37.2 мг, 0.196 ммоль), и смесь перемешивали в течение 1.5 ч при к.т. Смесь очищали с помощью хроматографии с получением 43.0 мг продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 505.

RT=0.8 мин, Метод D.

Пример 61



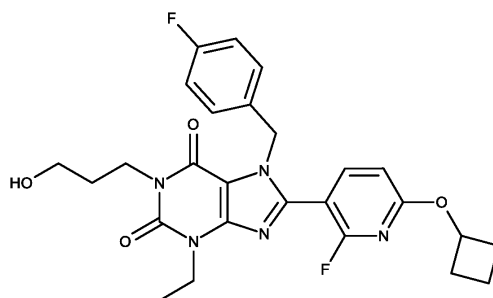
61

Пример 61 получали по аналогии с получением примера 54, используя промежуточное соединение 7.52.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 505.

RT=0.78 мин, Метод D.

Пример 62



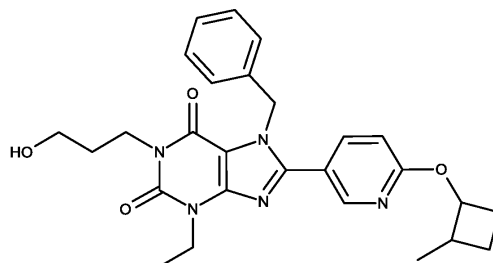
62

К смеси промежуточного соединения 12.6.1 (42 мг, 0.071 ммоль) в MeOH (1 мл) и ТГФ (1 мл) добавляли гидрат толуол-4-сульфоновой кислоты (12.2 мг, 0.071 ммоль), и смесь перемешивали в течение 1 ч при к.т. Смесь очищали с помощью хроматографии с получением 13.7 мг продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 513.

RT=0.74 мин, Метод G.

Пример 63



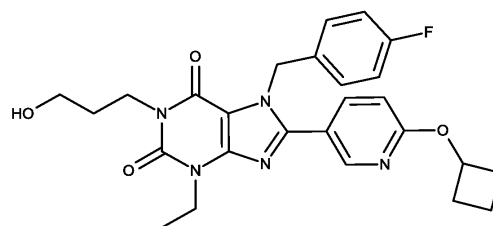
63

К смеси промежуточного соединения 7.53 (38 мг, 0.066 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляли гидрат толуол-4-сульфоновой кислоты (63 мг, 0.331 ммоль), и смесь перемешивали в течение 1 ч при к.т. Смесь очищали с помощью хроматографии и лиофилизировали с получением 27.0 мг продукта.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 491.

RT=1.33 мин, Метод С.

Пример 64



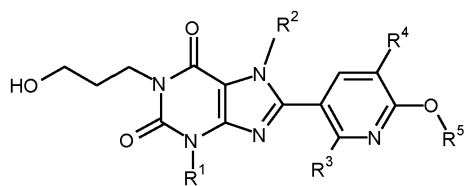
64

Пример 64 получали по аналогии с получением примера 53, используя промежуточное соединение 27.1.

МС (ESI⁺): (M+H)⁺ 495.
RT=0.73 мин, Метод D.

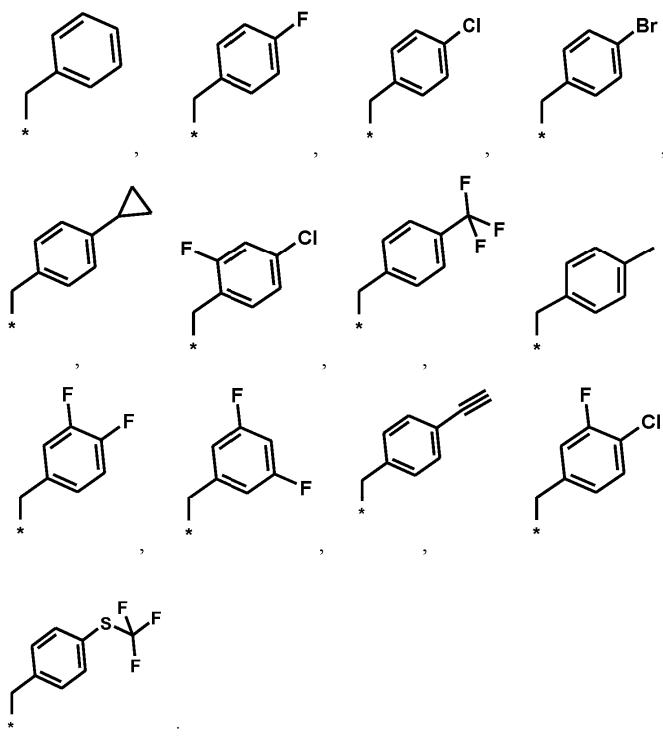
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I



I

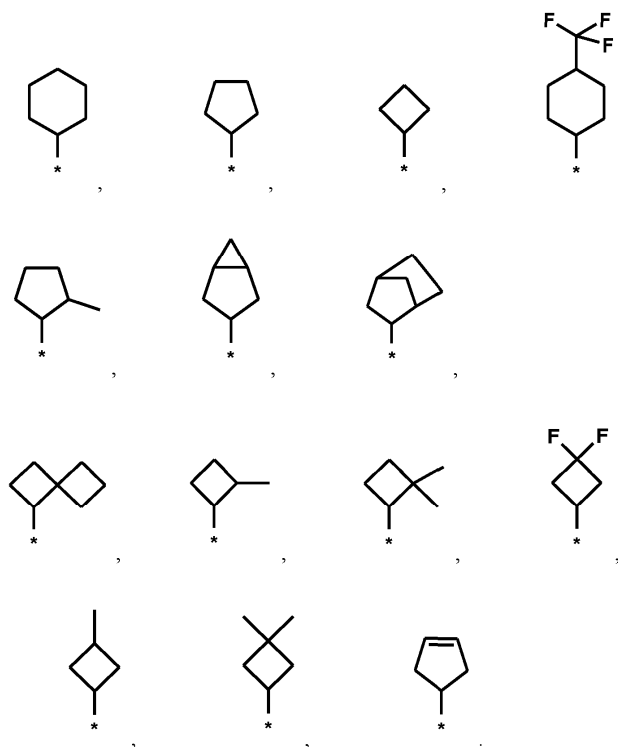
в которой R¹ представляет собой этил, изопропил, изобутил, циклобутил;
R² представляет собой



R³ представляет собой водород, фтор, C₁-C₃-алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами фтора;

R⁴ представляет собой водород или фтор;

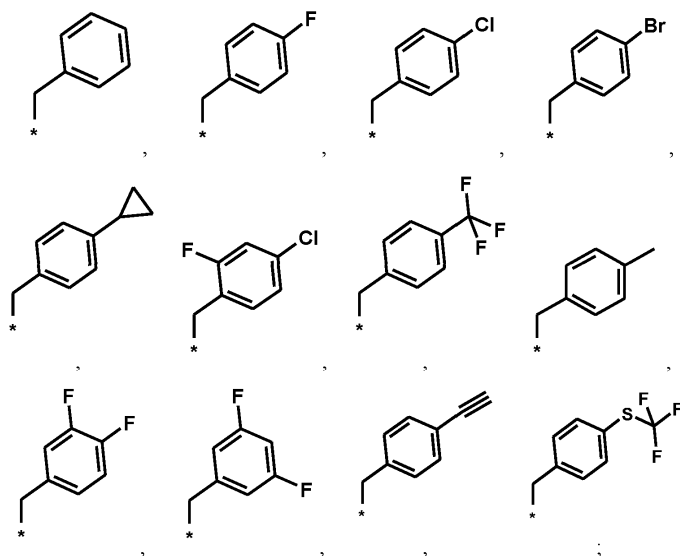
R⁵ представляет собой



2. Соединение по п.1, где

R^1 представляет собой этил, изопропил, изобутил, циклобутил;

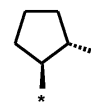
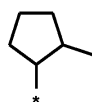
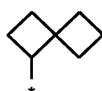
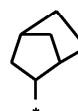
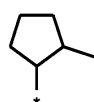
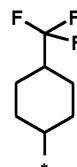
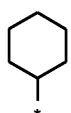
R^2 представляет собой

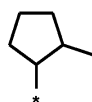
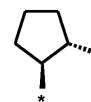



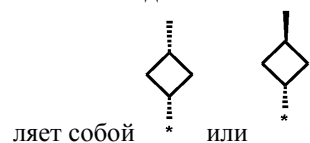
R^3 представляет собой водород, фтор, метил, этил, $-CF_3$;

R^4 представляет собой водород или фтор;

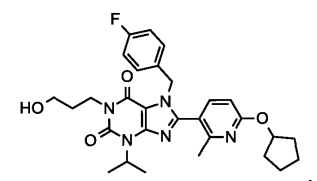
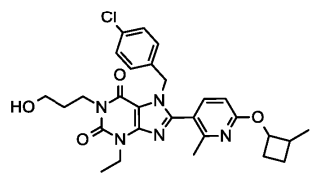
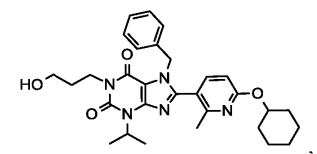
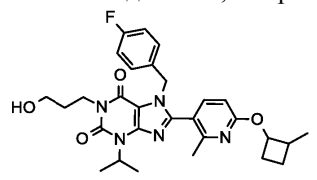
R^5 представляет собой



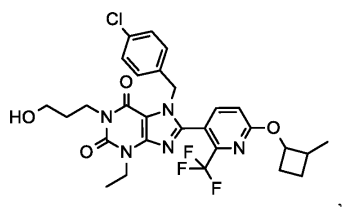
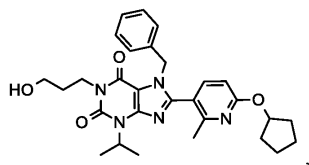
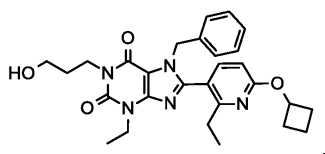
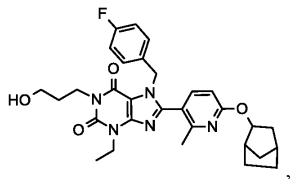
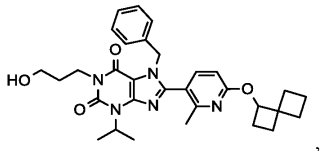
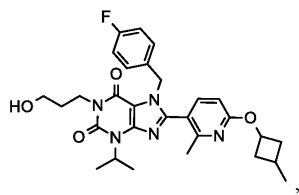
3. Соединение по п.1 или 2, в котором  представляет собой  и/или  представ-



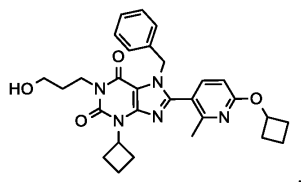
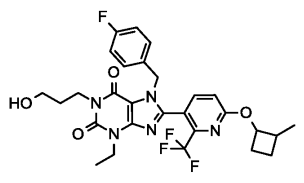
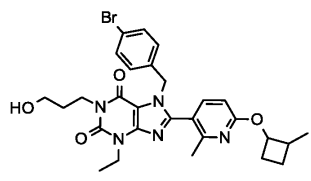
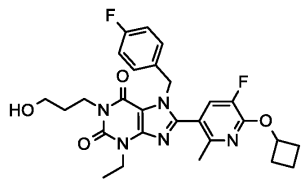
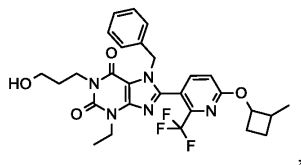
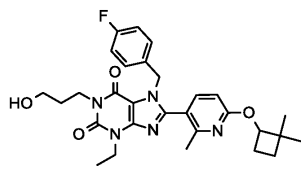
4. Соединение по пп.1, 2 или 3, а именно соединение, выбранное из группы, состоящей из



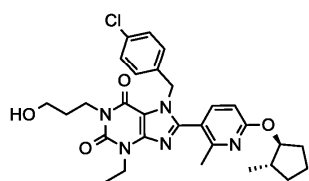
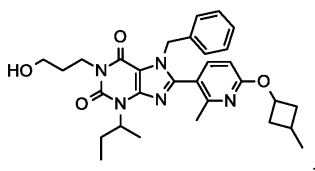
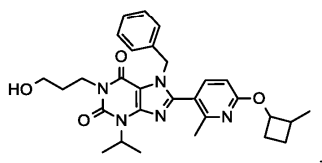
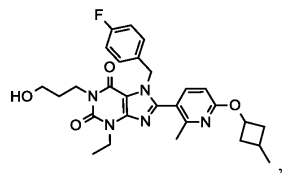
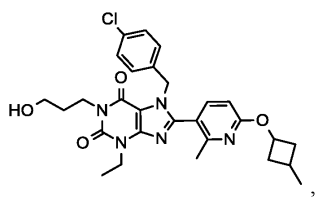
043969



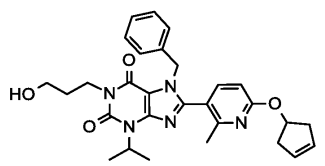
043969



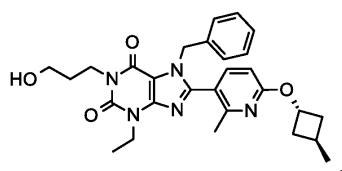
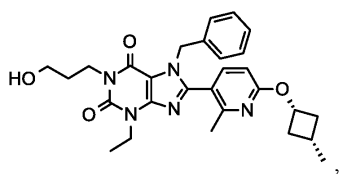
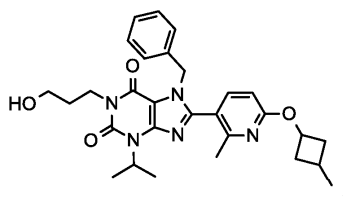
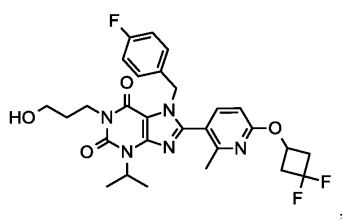
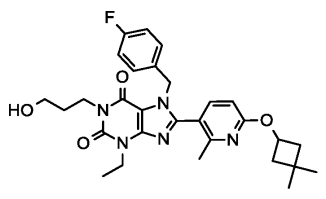
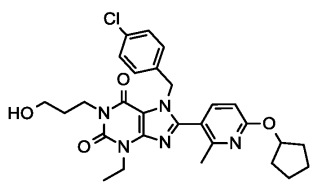
043969



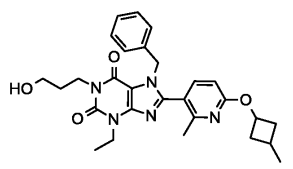
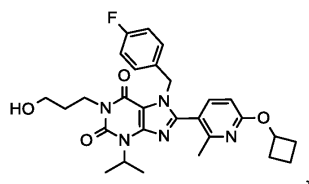
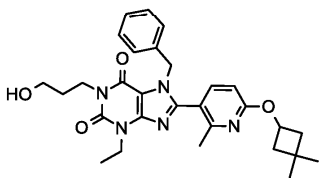
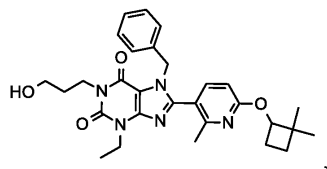
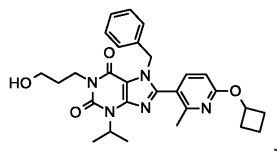
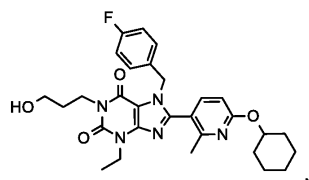
рацемическая *транс*-смесь



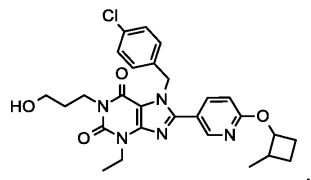
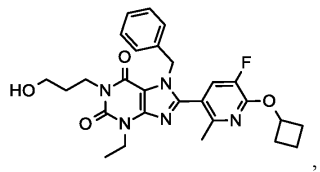
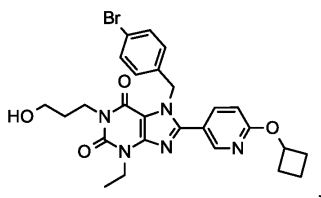
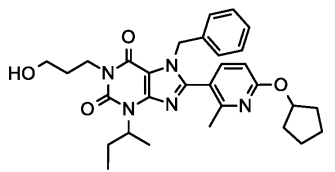
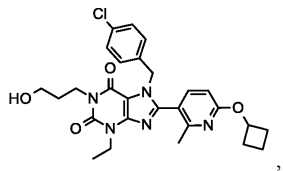
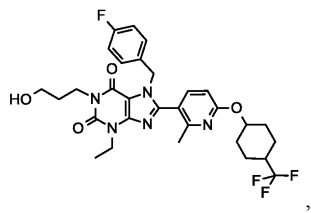
043969



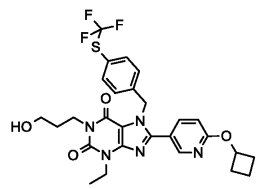
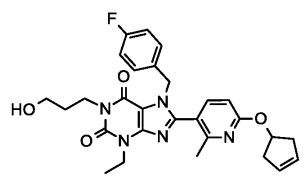
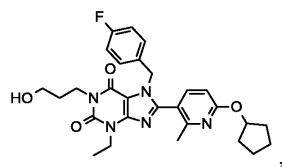
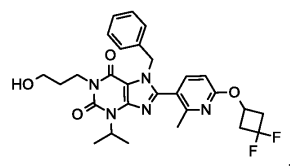
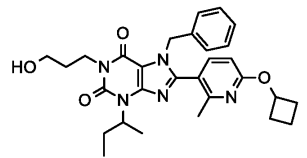
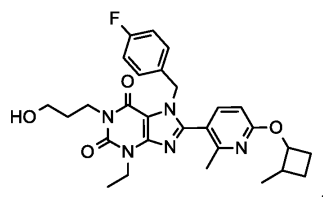
043969



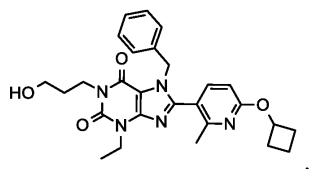
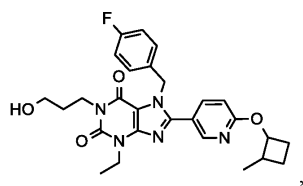
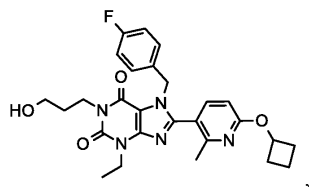
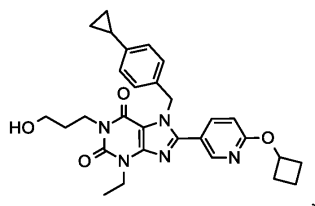
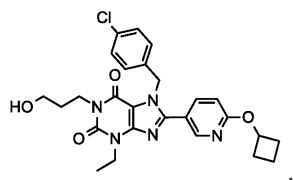
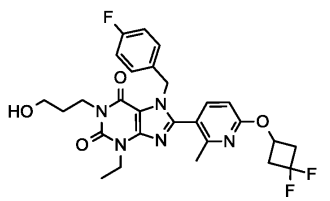
043969



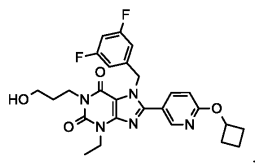
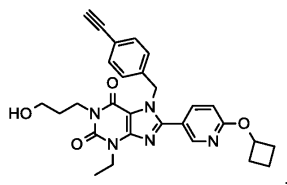
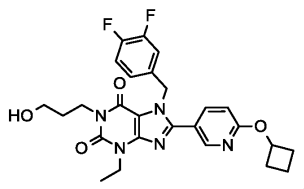
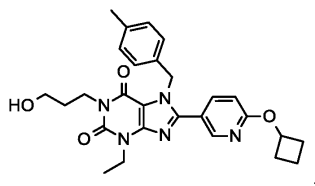
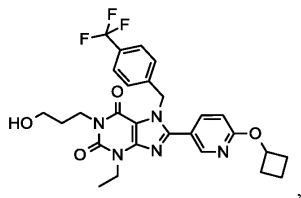
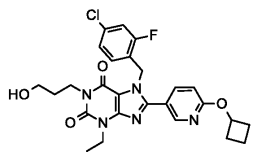
043969

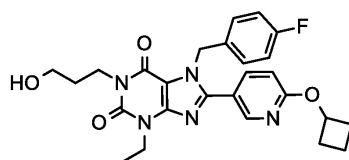
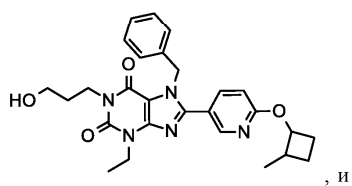
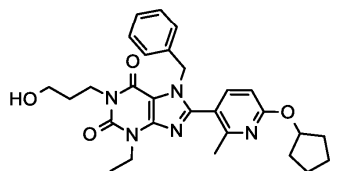
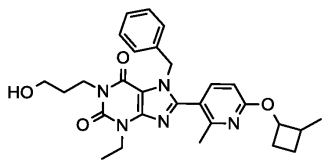
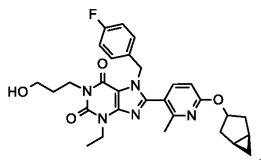


043969

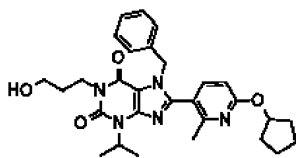


043969

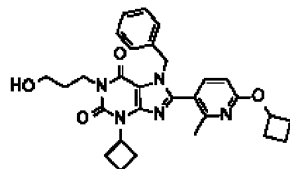




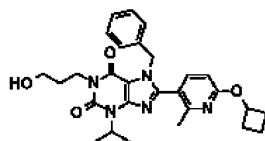
5. Соединение по п.4, а именно



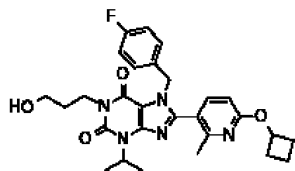
6. Соединение по п.4, а именно



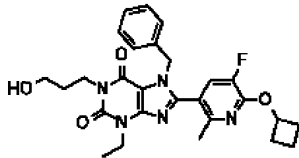
7. Соединение по п.4, а именно



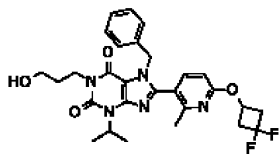
8. Соединение по п.4, а именно



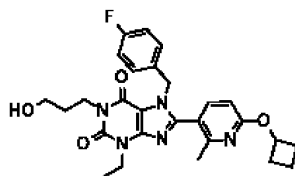
9. Соединение по п.4, а именно



10. Соединение по п.4, а именно



11. Соединение по п.4, а именно



12. Фармацевтически приемлемая соль соединения по любому из пп.1-11.

13. Применение соединения по любому из пп.1-11 или фармацевтически приемлемой соли по п.12 в качестве лекарственного средства для лечения состояний, связанных с катионными каналами транзиторного рецепторного потенциала подсемейства С член 5 (TRPC5)-содержащими ионными каналами.

14. Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество соединения по любому из пп.1-11 или фармацевтически приемлемой соли по п.12 и фармацевтически приемлемый эксципиент.

15. Способ лечения катионный канал транзиторного рецепторного потенциала подсемейства С член 5 (TRPC5)-опосредованного нарушения у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп.1-11 или фармацевтически приемлемой соли по п.12.

